

WYTYCZNE ESC/EAS DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W DYSLIPIDEMIACH

Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach
Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS)

2011

Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach

Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS)

Opracowane przy specjalnym udziale Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji[†]

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Željko Reiner* (przewodniczący ze strony ESC; Chorwacja), Alberico L. Catapano* (przewodniczący ze strony EAS; Włochy), Guy De Backer (Belgia), Ian Graham (Irlandia), Marja-Riitta Taskinen (Finlandia), Olov Wiklund (Szwecja), Stefan Agewall (Norwegia), Eduardo Alegria (Hiszpania), M. John Chapman (Francja), Paul Durrington (Wielka Brytania), Serap Erdine (Turcja), Julian Halcox (Wielka Brytania), Richard Hobbs (Wielka Brytania), John Kjekshus (Norwegia), Pasquale Perrone Filardi (Włochy), Gabriele Riccardi (Włochy), Robert F. Storey (Wielka Brytania), David Wood (Wielka Brytania)

Komisje ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) w latach 2008–2010 i 2010–2012: Jeroen Bax (Przewodniczący CPG 2010–2012; Holandia), Alec Vahanian (Przewodniczący CPG 2008–2010; Francja), Angelo Auricchio (Szwajcaria), Helmut Baumgartner (Niemcy), Claudio Ceconi (Włochy), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Robert Fagard (Belgia), Gerasimos Filippatos (Grecja), Christian Funck-Brentano (Francja), David Hasdai (Izrael), Richard Hobbs (Wielka Brytania), Arno Hoes (Holandia), Peter Kearney (Irlandia), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Cyril Moulin (Francja), Don Poldermans (Holandia), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Željko Reiner (Chorwacja), Udo Sechtem (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), Panos Vardas (Grecja), Petr Widimsky (Republika Czeska), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci: Christian Funck-Brentano (koordynator z ramienia CPG; Francja), Don Poldermans (koordynator; Holandia), Guy Berkenboom (Belgia), Jacqueline De Graaf (Holandia), Olivier Descamps (Belgia), Nina Gotcheva (Bułgaria), Kathryn Griffith (Wielka Brytania), Guido Francjasco Guida (Włochy), Sadi Gulec (Turcja), Yaakov Henkin (Izrael), Kurt Huber (Austria), Y. Antero Kesaniemi (Finlandia), John Lekakis (Grecja), Athanasios J. Manolis (Grecja), Pedro Marques-Vidal (Szwajcaria), Luis Masana (Hiszpania), John McMurray (Wielka Brytania), Miguel Mendes (Portugalia), Zurab Pagava (Gruzja), Terje Pedersen (Norwegia), Eva Prescott (Dania), Quitéria Rato (Portugalia), Giuseppe Rosano (Włochy), Susana Sans (Hiszpania), Anton Stalenhoef (Holandia), Lale Tokgozoglu (Turcja), Margus Viigimaa (Estonia), M.E. Wittekoek (Holandia), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Formularze dotyczące ewentualnych konfliktów interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC (www.escardio.org/guidelines).

*Adres do korespondencji:

Željko Reiner (przewodniczący ze strony ESC), University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Salata 2, 10 000 Zagrzeb, Chorwacja, tel: +385 1 492 0019, faks: +385 1 481 8457, e-mail: zreiner@kbc-zagreb.hr; Alberico L. Catapano (przewodniczący ze strony EAS), Department of Pharmacological Science, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Mediolan, Włochy, tel: +39 02 5031 8302, faks: +39 02 5031 8386, e-mail: Alberico.Catapano@unimi.it

[†]Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w tworzeniu niniejszego dokumentu:

Towarzystwa: *Heart Failure Association*

Grupy Robocze: *Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart, Thrombosis*

Rady: *Cardiology Practice, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Imaging*

Niniejsze wytyczne ESC i EAS opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na ich wykorzystanie komercyjnie. Żadna z części wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w jakiegokolwiek postaci bez pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać po przesłaniu pisemnej prośby do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, który w imieniu ESC udziela takich zezwoleń.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują punkt widzenia Towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wyników badań dostępnych w czasie tworzenia dokumentu. Lekarzy zachęca się do pełnego korzystania z niniejszych zaleceń w swojej praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia lekarza z osobistej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy jest to konieczne, z opiekunem pacjenta. Lekarze są również zobowiązani do weryfikowania na bieżąco zasad farmakoterapii oraz stosowania innych metod diagnostycznych i leczniczych.

© 2011 *The European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Association*. Wszelkie prawa zastrzeżone. Prośby o pozwolenie na publikację i rozpowszechnianie prosimy kierować na adres: journals.permissions@oup.com.

Tłumaczenie: lek. Paweł Stasiorowski

Słowa kluczowe: dyslipidemia, cholesterol, triglicerydy, leczenie, choroby sercowo-naczyniowe, wytyczne

Spis treści

1. Przedmowa.....	S 146	9.3. Kwas nikotynowy	S 176
2. Wprowadzenie	S 147	9.4. Inhibitory białka transportującego estry cholesterolu	S 176
2.1. Zakres problemu.....	S 147	9.5. Perspektywy na przyszłość.....	S 176
2.2. Dyslipidemie.....	S 148	10. Leczenie dyslipidemii w różnych sytuacjach klinicznych.....	S 176
3. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe	S 148	10.1. Dyslipidemie rodzinne	S 176
3.1. Ocena całkowitego ryzyka sercowo- -naczyniowego.....	S 148	10.1.1. Rodzinna hiperlipidemia mieszana	S 177
3.2. Poziomy ryzyka	S 151	10.1.2. Hipercholesterolemia rodzinna	S 177
4. Badania laboratoryjne lipidów i apolipoprotein	S 154	10.1.3. Dysbetalipoproteinemia rodzinna	S 179
5. Cele leczenia	S 158	10.1.4. Rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej	S 180
6. Modyfikacje stylu życia mające na celu poprawę profilu lipidowego osocza	S 160	10.1.5. Inne genetyczne zaburzenia metabolizmu lipoprotein	S 180
6.1. Wpływ stylu życia na stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości.....	S 160	10.2. Dzieci	S 180
6.2. Wpływ stylu życia na stężenia triglicerydów.....	S 162	10.3. Kobiety	S 181
6.3. Wpływ stylu życia na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości.....	S 162	10.4. Osoby w podeszłym wieku	S 181
6.4. Suplementy diety i żywność funkcjonalna wpływające aktywnie na stężenia lipidów w osoczu	S 163	10.5. Zespół metaboliczny i cukrzyca.....	S 182
6.5. Zalecenia dotyczące stylu życia	S 164	10.6. Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym i chorzy poddawani przeszskórnej interwencji wieńcowej	S 185
7. Leki stosowane w leczeniu hipercholesterolemii	S 165	10.7. Niewydolność serca i choroby zastawkowe	S 185
7.1. Statyny.....	S 165	10.8. Choroby autoimmunologiczne	S 186
7.2. Leki wiążące kwasy żółciowe	S 168	10.9. Choroba nerek	S 186
7.3. Inhibitory wchłaniania cholesterolu	S 169	10.10. Pacjenci po przeszczepieniu narządu	S 188
7.4. Kwas nikotynowy	S 169	10.11. Choroba tętnic obwodowych	S 189
7.5. Leczenie skojarzone.....	S 170	10.12. Udar mózgu.....	S 190
7.5.1. Statyny i leki wiążące kwasy żółciowe	S 170	10.13. Pacjenci zakażeni HIV	S 191
7.5.2. Statyny i inhibitory wchłaniania cholesterolu.....	S 170	11. Monitorowanie lipidów i enzymów u pacjentów otrzymujących leki hipolipemizujące.....	S 191
7.5.3. Inne połączenia.....	S 170	12. Jak można wpłynąć na poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń dotyczących zmiany stylu życia i stosowania leków.....	S 192
7.6. Afereza lipoprotein o małej gęstości	S 170	Piśmiennictwo	S 195
7.7. Perspektywy na przyszłość.....	S 170	Dodatki w portalu ESC: Dodatek I. Tablice SCORE z cholesterolem frakcji lipoprotein o dużej gęstości Dodatek II. Praktyczne podejście do uzyskania wartości docelowych cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości Dodatek III. Inhibitory i czynniki indukujące szlaki enzymatyczne uczestniczące w metabolizmie statyn Dodatek IV. Dodatkowe piśmiennictwo	
8. Leki stosowane w leczeniu hipertriglicydemii	S 170		
8.1. Postępowanie w hipertriglicydemii	S 171		
8.2. Fibraty	S 172		
8.3. Kwas nikotynowy	S 173		
8.4. Kwasy tłuszczowe n-3	S 173		
8.5. Leczenie skojarzone.....	S 174		
8.5.1. Statyny i fibraty.....	S 174		
8.5.2. Statyny i kwas nikotynowy	S 174		
8.5.3. Statyny i kwasy tłuszczowe n-3	S 174		
9. Leki wpływające na lipoproteiny o dużej gęstości	S 175		
9.1. Statyny.....	S 175		
9.2. Fibraty	S 176		

Skróty i akronimy

4D	<i>Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie</i>	EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
4S	<i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i>	EPA	kwas eikozapentaenowy
ABC-1	transporter kasetowy 1 wiążący się z ATP	ER	postać o przedłużonym uwalnianiu
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>	ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ACS	ostry zespół wieńcowy	ESRD	schyłkowa choroba nerek
AIM-HIGH	<i>Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes</i>	FATS	<i>Familial Atherosclerosis Treatment Study</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa	FCH	rodzinna hiperlipidemia mieszana
apo (a)	apolipoproteina (a)	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
apo A1	apolipoproteina A1	FH	hipercholesterolemia rodzinna
apo B	apolipoproteina B	FIELD	<i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes</i>
apo E	apolipoproteina E	GFR	przesączanie kłębuszkowe
apo C	apolipoproteina C	GISSI-HF	<i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of rosuvastatin in patients with chronic Heart Failure</i>
ARBITER-6	<i>Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis</i>	GISSI-P	<i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione</i>
HALTS		GP	lekarz pierwszego kontaktu (rodzinny)
ARMYDA	<i>Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty</i>	GPR	receptor sprzężony z białkiem G
ASSIGN	model szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego pochodzący z <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	HAART	wysoce aktywna terapia przeciwwretrowirusowa
AURORA	<i>A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events</i>	HATS	<i>HDL-Atherosclerosis Treatment Study</i>
BIP	<i>Bezafibrate Infarction Prevention</i>	HbA1c	hemoglobina glikowana
BMI	wskaźnik masy ciała	HDL	lipoproteiny o dużej gęstości
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe	HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
CAD	choroba wieńcowa	HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
CARE	<i>Cholesterol and Recurrent Events</i>	HF	niewydolność serca
CETP	białko transportujące estry cholesterolu	HHS	<i>Helsinki Heart Study</i>
CI	przedział ufności	HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
CIMT	grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej	HMG-CoA	hydroksymetyloglutarylo-koenzym A
CK	kinaza kreatynowa	HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
CKD	przewlekła choroba nerek	HPS	<i>Heart Protection Study</i>
CORONA	<i>COntrolled ROSuvastatin multiNAtional study in heart failure</i>	HPS2-THRIVE	<i>Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events</i>
CPG	<i>ESC Committee for Practice Guidelines</i>	hs-CRP	białko C-reaktywne badane metodą o dużej czułości
CTT	<i>Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration</i>	HTG	hipertriglicerydemia
CV	sercowo-naczyniowy	ICD	międzynarodowa klasyfikacja chorób
CVD	choroba sercowo-naczyniowa	IDL	lipoproteiny o pośredniej gęstości
CYP	izoenzym cytochromu P450	ILLUMINATE	<i>Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events</i>
DaI-OUTCOMES	<i>Dalcetrapib Outcomes trial</i>	JUPITER	<i>Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Study</i>
DALYs	lata życia z niepełnosprawnością	LCAT	acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa
DHA	kwas dokozaheksaenowy	LDL	lipoproteiny o małej gęstości
DGAT-2	acylotransferaza diacyloglicerolu-2	LDLR	receptor dla lipoprotein o małej gęstości
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>		

LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
Lp(a)	lipoproteina(a)
LPL	lipaza lipoproteinowa
MetS	zespół metaboliczny
MI	zawał serca
MTP	mikrosomalne białko transportowe
MUFA	jednonienasycony kwas tłuszczowy
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu
nie-HDL-C	cholesterol nie-HDL
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	choroba tętnic obwodowych
PCI	przeszkórna interwencja wieńcowa
PCSK9	konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna 9
PPAR	receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów
PPP	<i>Pravastatin Pooling Project</i>
PROCAM	<i>Prospective Cardiovascular Munster study</i>
PROSPER	<i>Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>
PROVE-IT	<i>Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy</i>
PUFA	wielonienasycony kwas tłuszczowy
RAAS	układ renina–angiotensyna–aldosteron
RCT	badanie z randomizacją
REVEAL	<i>Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification</i>
RRR	względne zmniejszenie ryzyka
RYR	czerwony ryż drożdżowy
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>
SEAS	<i>Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis</i>
SFA	nasycony kwas tłuszczowy
SHARP	<i>Study of Heart And Renal Protection</i>
SLE	toczeń rumieniowaty układowy
TC	cholesterol całkowity
TG	triglicerydy
TIA	przemijający napad niedokrwienia mózgu
TNT	<i>Treating to New Targets Trial</i>
TRL	lipoproteiny bogate w triglicerydy
ULN	górną granicą wartości prawidłowych
USF 1	czynnik transkrypcyjny 1
VA-HIT	<i>Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial</i>
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości
VLDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Przeliczanie jednostek

Cholesterol [mg/dl] = mmol/l × 38,6

Triglicerydy [mg/dl] = mmol/l × 88,5

Glukoza [mg/dl] = mmol/l × 18

1. Przedmowa

W wytycznych podsumowano i oceniono wszystkie dane naukowe dostępne w okresie przygotowywania tej publikacji w celu ułatwienia lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania w przypadku poszczególnych pacjentów z daną chorobą, uwzględniając wpływ na wyniki, jak również stosunek ryzyko–korzyści odnośnie do poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych. Wytyczne nie mogą zastąpić podręczników, ale są ich dopełnieniem i obejmują istotne podstawowe zagadnienia, którymi zajmuje się Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC). Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w ich codziennej praktyce. Jednak ostateczne decyzje dotyczące poszczególnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza.

W ostatnich latach zarówno ESC, jak i inne towarzystwa i organizacje wydały dużo różnych wytycznych. Ze względu na ich wpływ na praktykę kliniczną ustalono kryteria jakościowe stosowane przy ich tworzeniu, aby wszystkie decyzje były jasne dla czytelnika. Zalecenia dotyczące opracowywania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na portalu ESC (<http://www.escrdio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). W wytycznych ESC przedstawiono oficjalne stanowisko ESC na dany temat; są one regularnie aktualizowane.

Członkowie tej Grupy Roboczej zostali wybrani przez ESC do reprezentowania lekarzy zajmujących się opieką medyczną nad pacjentami z chorobą będącą przedmiotem wytycznych. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów naukowych dotyczących rozpoznawania, postępowania i/lub zapobiegania danym chorobom zgodnie z polityką Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano krytycznej oceny zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny współczynnika ryzyko–korzyści. Oszacowano spodziewane wyniki zdrowotne dla większych populacji, w przypadkach gdy istniały odpowiednie dane naukowe. Poziom wiarygodności danych naukowych i siła zaleceń dotyczące poszczególnych opcji leczenia wnikliwie oceniano i kategoryzowano według uprzednio ustalonych skal, co przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Ekspert z grup autorów i recenzentów ujawniali w formularzach deklaracji interesów wszystkie związki, który mogły być postrzegane jako realne lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Te formularze umieszczono w jednym pliku, który jest dostępny na portalu ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Jakikolwiek zmiany dotyczące deklaracji interesów, powstałe w czasie powstawania tego dokumentu, musiały być

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że stosowane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zalecane/wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/ /skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Powinno się rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry

zgłaszane do ESC i aktualizowane. Grupa Robocza otrzymała pełne wsparcie finansowe ze strony ESC, nie występowało jakiegokolwiek zaangażowanie systemu ochrony zdrowia.

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych stworzonych przez Grupy Robocze, grupy ekspertów lub uzgodnione opinie ekspertów. Komisja odpowiada także za proces ich zatwierdzania. Wytyczne ESC są poddawane wszechstronnej recenzji przez CPG i zewnętrznych ekspertów. Po wykonaniu stosownych korekt są zatwierdzane przez wszystkich ekspertów z Grupy Roboczej. Ostateczny dokument uzyskuje aprobatę CPG i jest publikowany w *European Heart Journal*.

Zadanie opracowania wytycznych obejmuje nie tylko integrację z najnowszymi badaniami, ale także stworzenie narzędzi edukacyjnych i programów ich wdrażania. Aby wprowadzić w życie wytyczne, tworzy się ich skrócone, kieszonkowe wersje, slajdy będące streszczeniem zaleceń, broszury z niezbędnymi informacjami oraz wersje elektroniczne do zastosowań cyfrowych (smartfony itd.). Te wersje są skróconą postacią wytycznych i jeśli jest taka potrzeba, można zawsze odwołać się do pełnej wersji tekstu dostępnej bezpłatnie na portalu ESC. Krajowe Towarzystwa Kardiologiczne wchodzące w skład ESC zachęca się do aprobowania, tłumaczenia i wprowadzania w życie wytycznych ESC. Potrzebne są programy realizacji wytycznych, ponieważ wykazano, że zastosowanie wytycznych klinicznych może korzystnie wpływać na punkty końcowe dotyczące danej choroby.

Konieczne są nowe badania i rejestry w celu potwierdzenia, czy codzienna praktyka w rzeczywistości jest zgodna

z zaleceniami zawartymi w wytycznych, w ten sposób zamykając koło między badaniem klinicznym, pisaniem wytycznych i wprowadzeniem ich do praktyki klinicznej.

Wytyczne nie uchylają jednak indywidualnej odpowiedzialności lekarzy za podejmowanie odpowiednich decyzji dotyczących sytuacji poszczególnych pacjentów, po konsultacji z nimi, a w przypadkach gdy jest to odpowiednie i konieczne — z opiekunem pacjenta. Lekarze są również zobowiązani do weryfikowania na bieżąco zasad farmakoterapii oraz stosowania sprzętu medycznego.

2. Wprowadzenie

2.1. ZAKRES PROBLEMU

Choroba sercowo-naczyniowa (CVD) spowodowana miażdżycą ścian tętnic i zakrzepicą jest główną przyczyną przedwczesnej śmiertelności i życia z niepełnosprawnością (DALYs) w Europie; jest to także coraz bardziej powszechny problem w krajach rozwijających się. W Unii Europejskiej roczne koszty ekonomiczne CVD stanowią około 192 miliardy euro [1]; składają się na nie bezpośrednie i pośrednie koszty opieki zdrowotnej.

Głównymi jednostkami klinicznymi są choroba wieńcowa (CAD), niedokrwienny udar mózgu i choroba tętnic obwodowych (PAD).

Istnieje wiele czynników wpływających na rozwój CVD. Niektóre z nich wiążą się ze stylem życia (np. palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, nawyki żywieniowe) i są one modyfikowalne. Inne, także modyfikowalne czynniki ryzyka, to podwyższone ciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 i dyslipidemie. Występują także czynniki niemodyfikowalne, takie jak wiek i płeć męska.

Niniejsze wytyczne zajmują się postępowaniem w dyslipidemiach jako niezbędną i integralną częścią prewencji CVD.

Zapobieganie i leczenie dyslipidemii powinny być zawsze rozpatrywane w szerszym kontekście prewencji CVD, którą zajęła się w odpowiednich wytycznych Wspólna Grupa Robocza Towarzystw Europejskich ds. prewencji CVD w praktyce klinicznej [2–5]. Ostatnią wersję tych wytycznych

opublikowano w 2007 roku [5]; ich uaktualnienie będzie dostępne w 2012 roku.

Niniejsze wspólne wytyczne ESC/Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) dotyczące postępowania w dyslipidemiach uzupełniają wytyczne dotyczące prewencji CVD w praktyce klinicznej i są skierowane nie tylko do lekarzy [np. lekarzy pierwszego kontaktu (GP) i kardiologów] zainteresowanych prewencją CVD, ale także specjalistów z poradni lipidowych lub oddziałów chorób metabolicznych, zajmujących się dyslipidemiami, które są trudniejsze do sklasyfikowania i leczenia.

2.2. DYSLIPIDEMIE

Metabolizm lipidów może być zaburzony w różny sposób, co prowadzi do zmian czynności lipoprotein osocza i/lub ich stężenia. Te zmiany same z siebie oraz przez interakcję z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) mogą wpływać na rozwój miażdżycy.

Dyslipidemie obejmują szerokie spektrum nieprawidłowości lipidowych, a niektóre spośród nich mają ogromne znaczenie dla prewencji CVD. Dyslipidemie mogą wiązać się z innymi chorobami (dyslipidemie wtórne) lub z interakcją między skłonnościami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi.

Podwyższenie stężeń cholesterolu całkowitego (TC) i cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) przyciąga największą uwagę, ponieważ może być modyfikowane poprzez zmiany stylu życia i farmakoterapię. Dane naukowe potwierdzające, że zmniejszenie stężeń TC i LDL-C może zapobiegać CVD są silne i ważne, oparte na wynikach wielu badań randomizowanych z grupami kontrolnymi (RCT). Dlatego stężenia TC i LDL-C pozostają głównymi celami leczenia.

Poza podwyższonymi stężeniami TC i LDL-C kilka innych typów dyslipidemii może predysponować do rozwoju przedwczesnej CVD. Szczególny stan, określany jako aterogenna triada lipidowa, występuje częściej niż inne i oznacza współistnienie zwiększonej liczby remnantów lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), co wyraża się umiarkowanym podwyższeniem stężenia triglicerydów (TG), zwiększonej ilości małych, gęstych cząstek lipoprotein o małej gęstości (LDL) i zmniejszonego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C). Jednak dane naukowe pochodzące z badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interwencji u chorych z triadą aterogenną, w celu zmniejszenia ryzyka CVD, są ograniczone. Dlatego stan ten lub jego elementy należy uznawać za cele opcjonalne prewencji CVD.

Dyslipidemie mogą także mieć różne znaczenie w pewnych podgrupach, co może być związane z predyspozycjami genetycznymi i/lub chorobami współistniejącymi. Wymaga to szczególnej uwagi uzupełniającej postępowanie mające na celu zmniejszenie całkowitego ryzyka CV.

3. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe

3.1. OCENA CAŁKOWITEGO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Ryzyko CV w kontekście tych wytycznych oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia u danej osoby zdarzenia CV związanego z miażdżycą w ciągu określonego czasu.

Uzasadnienie stosowania oceny całkowitego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej

We wszystkich aktualnych wytycznych dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej zaleca się ocenę całkowitego ryzyka CAD lub CV, ponieważ u większości osób CVD związana z miażdżycą jest wynikiem działania różnych czynników ryzyka. Obecnie jest dostępnych wiele w pełni zweryfikowanych systemów do oceny ryzyka, w tym: *Framingham*, *SCORE*, *ASSIGN* (model oceny ryzyka CV z *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), *Q-Risk*, *PROCAM* i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [6, 7].

W większości wytycznych do oszacowania ryzyka stosuje się systemy oparte na projektach *Framingham* lub *SCORE* [8, 9].

W praktyce większość systemów oceny ryzyka wypada podobnie, gdy stosuje się je w populacjach wyraźnie zbliżonych do tych, na podstawie których je opracowano [6, 7], i mogą być skalibrowane do wykorzystania w innych grupach [6]. Aktualne wspólne Wytyczne Europejskie dotyczące prewencji CVD w praktyce klinicznej [5] zalecają stosowanie systemu *SCORE*, ponieważ opiera się on na danych pochodzących z dużej kohorty, reprezentatywnej dla Europy.

Tablice ryzyka, takie jak *SCORE*, powstały z myślą o ułatwieniu oszacowania ryzyka u pozornie zdrowych osób, bez objawów klinicznych lub przedklinicznych choroby. Pacjenci, u których wystąpiło już zdarzenie kliniczne, takie jak ostry zespół wieńcowy (ACS) lub udar mózgu, są obciążeni dużym ryzykiem kolejnych zdarzeń i automatycznie kwalifikują się do intensywnej oceny czynników ryzyka i dalszego postępowania.

A zatem, chociaż zostanie to obszerniej przedstawione w dalszej części rozdziału, można zdefiniować bardzo proste, następujące zasady oceny ryzyka [5]:

(1) Osoby:

- z rozpoznaną CVD;
- z cukrzycą typu 2 lub cukrzycą typu 1 z mikroalbuminurią;
- z bardzo dużym poziomem pojedynczych czynników ryzyka;
- z przewlekłą chorobą nerek (CKD);

cechują się **BARDZO DUŻYM** lub **DUŻYM CAŁKOWITYM RYZYKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM** i wymagają **aktywnego postępowania dotyczącego wszystkich czynników ryzyka**.

(2) W przypadku pozostałych osób zaleca się zastosowanie systemu oceny ryzyka, takiego jak SCORE, w celu określenia całkowitego ryzyka CV, ponieważ u wielu osób może występować kilka czynników ryzyka, które razem mogą wywołać niespodziewanie duży poziom całkowitego ryzyka CV.

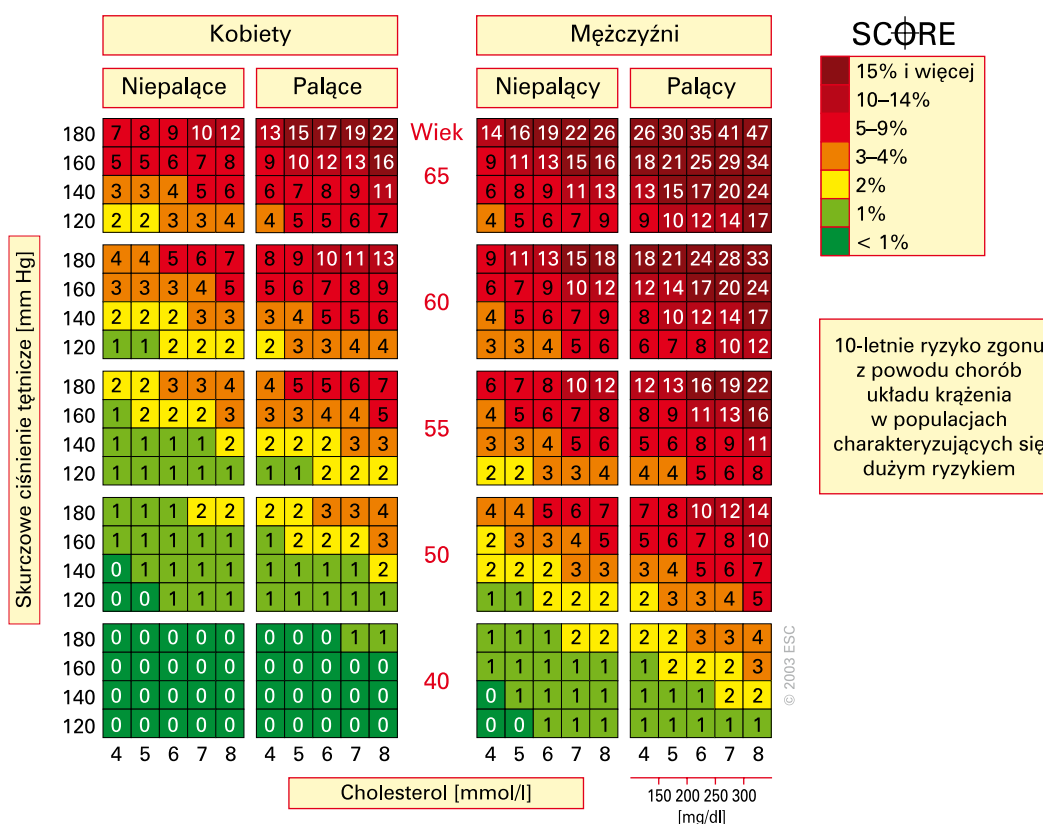
System SCORE różni się od wcześniejszych systemów oceniających ryzyko w kilku ważnych kwestiach i został nieco zmodyfikowany na potrzeby obecnych wytycznych.

System SCORE oszacowuje 10-letnie ryzyko wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia miażdżycowego: zawału serca, udaru mózgu lub innej choroby zamykającej tętnice, w tym nagłego zgonu sercowego. Oceny ryzyka zostały przedstawione w postaci tablic dla regionów Europy o dużym i małym ryzyku (patrz ryc. 1 i 2). Uwzględniono wszystkie kody z Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD), w przypadku których można zakładać, że są

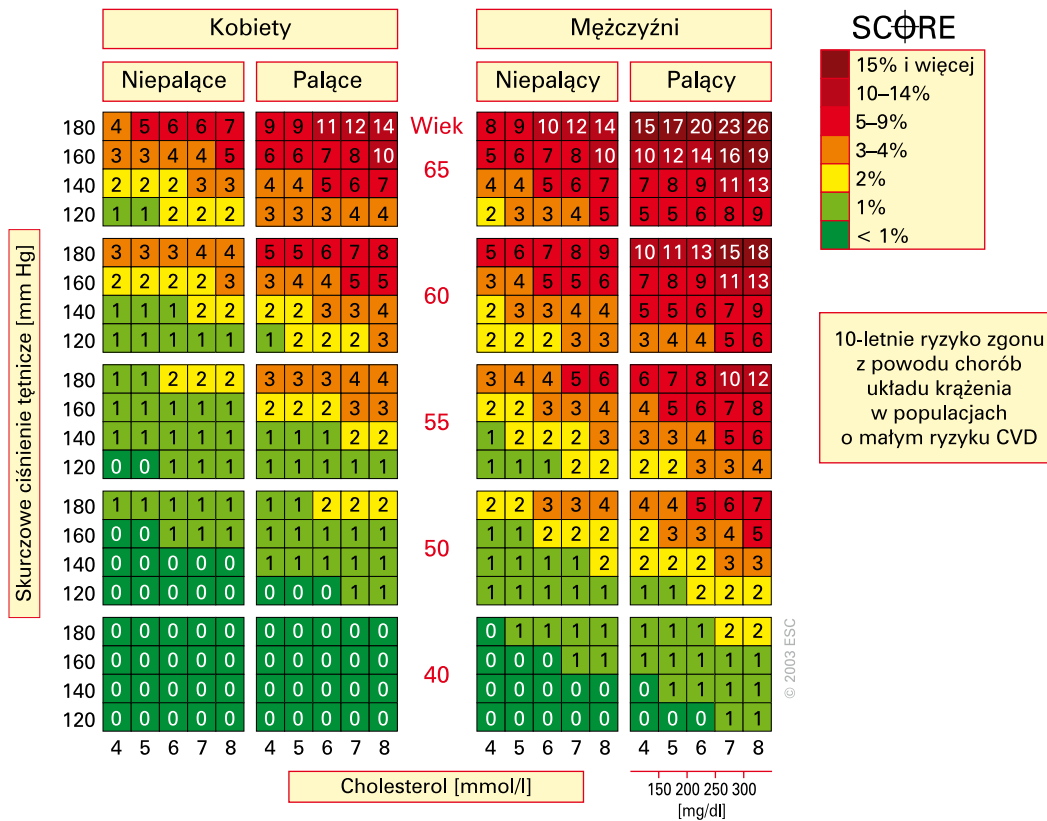
związane z miażdżycą. Większość innych systemów ocenia tylko ryzyko CAD.

Według nowej nomenklatury, pochodzącej z wytycznych z 2007 roku [5], każdą osobę z 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu CV $\geq 5\%$ określa się jako osobę o zwiększonym ryzyku. Powodem zachowania systemu, który ocenia zdarzenia śmiertelne, w odróżnieniu od całkowitej liczby zdarzeń śmiertelnych + niezakończonych zgonem, jest fakt, że liczba incydentów niezakończonych zgonem zależy od przyjętej definicji, rozwoju badań diagnostycznych i metod oceny ryzyka, które mogą znacznie się różnić, co powoduje, że uzyskuje się bardzo zróżnicowane współczynniki liczby zdarzeń śmiertelnych do całkowitej liczby zdarzeń. Poza tym tablice przedstawiające całkowitą liczbę zdarzeń, w odróżnieniu od tablic opartych na śmiertelności, nie mogą być łatwo dostosowane do innych populacji.

Oczywiście, łączne ryzyko wystąpienia zdarzeń śmiertelnych i niezakończonych zgonem jest wyższe niż



Rycina 1. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (CVD) w populacjach o dużym ryzyku CVD określonym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu CVD na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + + niezakończone zgonem) wystąpienia twardych CVD punktów końcowych należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych. Zauważ: tablicę SCORE można stosować u osób bez jawnej CVD, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek lub bardzo dużych poziomów poszczególnych czynników ryzyka, ponieważ te osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają porad na temat intensywnej interwencji dotyczącej czynników ryzyka



Rycina 2. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (CVD) w populacjach o małym ryzyku CVD określonym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu CVD na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończone zgonem) wystąpienia twardych CVD punktów końcowych należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych. Zauważ: tablicę SCORE można stosować u osób bez jawnej CVD, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek lub bardzo dużych poziomów poszczególnych czynników ryzyka, ponieważ te osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają porad na temat intensywnej interwencji dotyczącej czynników ryzyka

tylko śmiertelnych i klinicyści często proszą, aby określić te zależności ilościowo. Dane SCORE wskazują, że całkowite ryzyko zdarzenia CVD jest około 3-krotnie większe u mężczyzn niż ryzyko CVD zakończonej zgonem, tak więc 5-procentowe ryzyko SCORE przekłada się na 15-procentowe ryzyko wystąpienia wszystkich (śmiertelnych i niezakończonych zgonem) twardych CVD punktów końcowych; mnożnik jest nieznacznie większy u kobiet i mniejszy u osób w starszym wieku.

Klinicyści często proszą o ustalenie progów do stosowania określonych interwencji, ale nie jest to łatwe, ponieważ ryzyko jest wartością ciągłą i nie ma wartości progowych, przy których, na przykład, wskazane jest automatyczne zastosowanie leku; odnosi się to także do wszystkich czynników ryzyka będących wartościami ciągłymi, takich jak stężenie cholesterolu w osoczu lub skurczowe ciśnienie tętnicze. Cele proponowane w tym dokumencie odzwierciedlają tę koncepcję. Szczególny problem stanowią młodzi ludzie z dużymi poziomami czynników ryzyka; małe ryzyko bezwzględne może skrywać bardzo duże

ryzyko względne, wymagające intensywnych porad dotyczących stylu życia. Dlatego do tablic ryzyka bezwzględnego dodano tablice przedstawiające ryzyko względne, aby zilustrować fakt, że zwłaszcza u młodszych osób zmiany stylu życia mogą znacznie zmniejszyć ryzyko względne, jak również zredukować występujący wraz ze starzeniem wzrost ryzyka bezwzględnego (ryc. 3).

Inny problem dotyczy starszych osób. W niektórych kategoriach wiekowych ogromnej większości, zwłaszcza mężczyzn, przypisuje się ryzyko zgonu z przyczyn CV przekraczające o 5–10% poziom ustalony tylko na podstawie wieku (i płci), nawet gdy poziomy innych czynników ryzyka CV są stosunkowo niskie. Może to prowadzić do nadmiernego stosowania leków u osób w podeszłym wieku i powinno zostać starannie ocenione przez klinicystę.

Tablice uwzględniają stężenie TC. Jednak późniejsze prace nad bazą danych SCORE [10, 11] wykazały, że oznaczenie HDL-C może się istotnie przyczyniać do oszacowania ryzyka, jeśli jest wprowadzany jako oddzielna zmienna

TABLICA RYZYKA WZGLĘDNEGO

Tę tablicę można wykorzystywać w celu pokazania młodszemu osobom z małym bezwzględny ryzykiem, że względem innych w ich grupie wiekowej ich ryzyko może być wielokrotnie wyższe niż powinno. Może być pomocna w motywowaniu do podjęcia decyzji o zaprzestaniu palenia tytoniu, zdrowym żywieniu i wysiłku fizycznym, jak również w identyfikacji osób, które mogą stać się kandydatami do leczenia farmakologicznego

Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]		Niepalące					Palące				
	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
		Cholesterol [mmol/l]									

© 2007 ESC

Proszę zwrócić uwagę, że tablica przedstawia ryzyko WZGLĘDNE, a nie bezwzględne. Ryzyko określane jest WZGLĘDEM 1 w dolnej lewej kratce. Stąd osoba w górnej prawej kratce cechuje się ryzykiem 12-krotnie większym niż pacjent w dolnej lewej kratce

Rycina 3. Tablica ryzyka względnego

w odróżnieniu od stosunku dwóch zmiennych. Na przykład HDL-C modyfikuje ryzyko na wszystkich poziomach ryzyka odczytanych z tablic SCORE dla cholesterolu [10]. Ponadto efekt ten występuje w przypadku osób obojga płci i we wszystkich grupach wiekowych, w tym u kobiet w starszym wieku [11]. Jest to szczególnie ważne dla poziomów ryzyka znajdujących się nieznacznie poniżej 5-procentowego progu wprowadzania intensywnej modyfikacji ryzyka; wiele spośród tych osób będzie kwalifikować się do intensywnych interwencji, jeśli ich stężenie HDL-C będzie małe [10]. Tablice uwzględniające HDL-C są dostępne na portalu ESC jako Dodatek I do tych wytycznych (www.escardio.org/guidelines). Dodatkowy wpływ HDL-C na ocenę ryzyka przedstawiono na rycinach 4 i 5. Elektroniczną wersję SCORE, *HeartScore*, poddaje się modyfikacjom, aby uwzględniała HDL-C; autorzy tych wytycznych zalecają jej stosowanie z wykorzystaniem portalu www.heartscore.org w celu zwiększenia dokładności oceny ryzyka. *HeartScore* będzie także uwzględniać nowe dane — wskaźnik masy ciała (BMI).

Od wielu lat trwają dyskusje nad rolą podwyższonego stężenia TG w osoczu jako czynnika predykcyjnego CVD. Stężenie TG na czczo wiąże się z ryzykiem w analizie jednoczynnikowej, ale ten wpływ jest osłabiany po skorygowaniu względem innych czynników, zwłaszcza HDL-C. Niedawno skupiono uwagę na stężeniu TG ocenianym nie na czczo, które może silniej się wiązać z ryzykiem, niezależnie od

wplywu HDL-C [12]. Obecnie stężenie TG nie jest ujęte w tablicach ryzyka. Uwzględniano także wpływ dodatkowych czynników ryzyka, takich jak białko C-reaktywne badane metodą o dużej czułości (hs-CRP) i stężenie homocysteiny. Ich wkład w ocenę bezwzględnego ryzyka CV u poszczególnych pacjentów (dodatkowo wraz ze starszymi czynnikami ryzyka) na ogół jest niewielki.

Ponownie zbadano wpływ cukrzycy, której obecność deklarowali sami badani. Jej wpływ na ryzyko wydaje się większy niż w przypadku systemów oceny ryzyka opartych na kohorcie badania *Framingham*, z względnym ryzykiem ~5 u kobiet i ~3 u mężczyzn.

Na rycinach 1–5 przybliżone (~) równoważne wartości TC są następujące:

mmol/l	~mg/dl
4	150
5	190
6	230
7	270
8	310

3.2. POZIOMY RYZYKA

Oszacowanie całkowitego ryzyka CV jest częścią kontinuum. Punkty odcięcia stosowane do zdefiniowania dużego ryzyka są częściowo arbitralne i oparte na poziomach ryzyka, przy których w badaniach klinicznych stwierdzano oczywiste korzyści. W praktyce klinicznej należy się zastanowić nad kwestiami praktycznymi, w odniesieniu do lokalnych systemów opieki zdrowotnej i systemu ubezpieczeniowego.

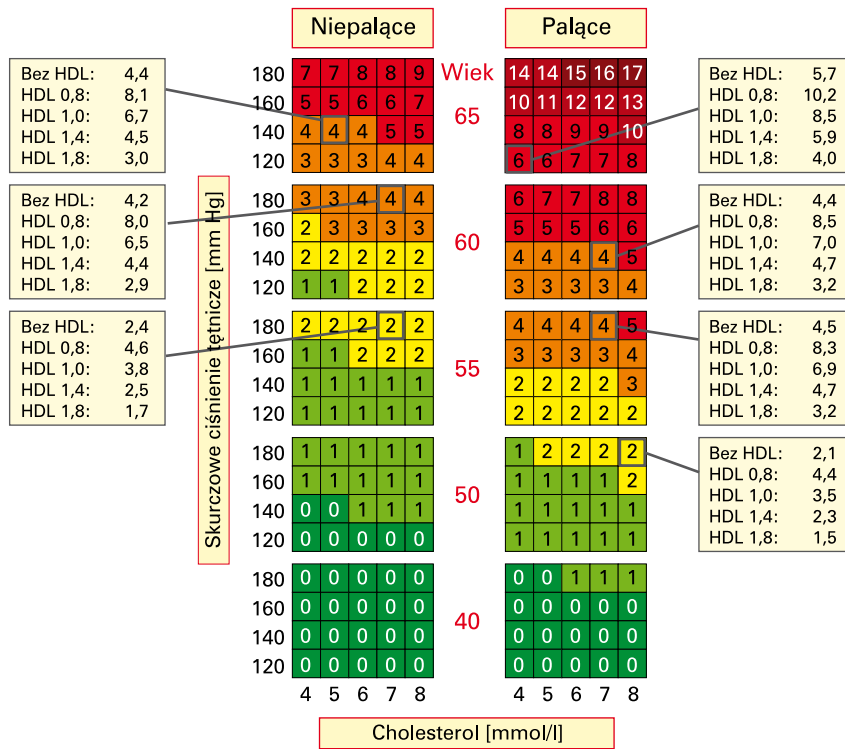
Powinno się identyfikować i leczyć nie tylko pacjentów z dużym ryzykiem, lecz także chorzy z umiarkowanym ryzykiem powinni otrzymać profesjonalne porady dotyczące zmian stylu życia, a w niektórych przypadkach należy zastosować u nich farmakoterapię w celu kontroli stężeń lipidów w osoczu.

U tych chorych powinno się wykonać wszystko, co realnie można, aby:

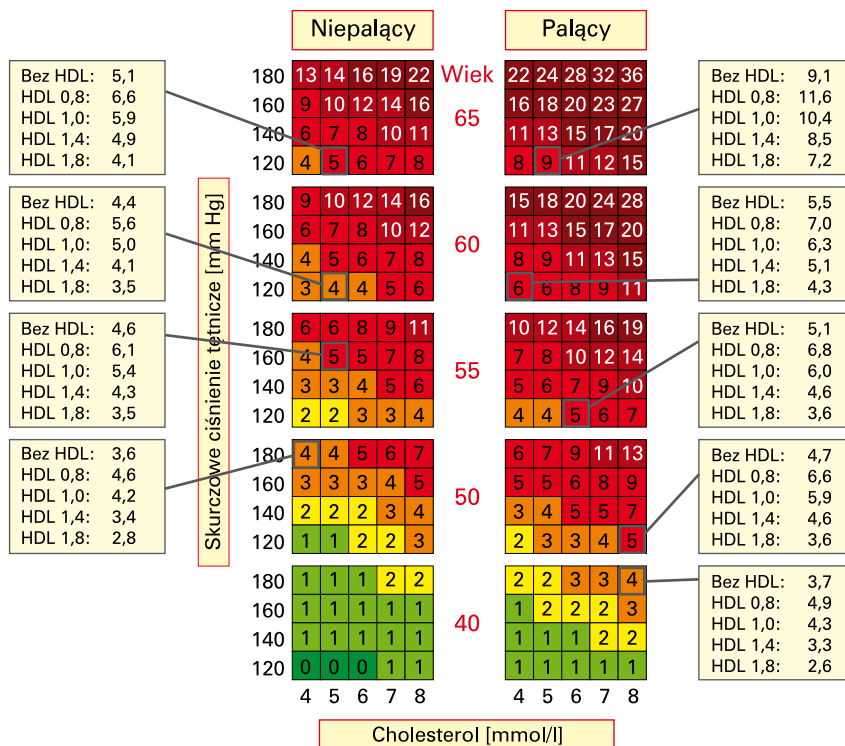
- zapobiegać dalszemu wzrostowi całkowitego ryzyka CV;
- zwiększać świadomość niebezpieczeństwa związanego z ryzykiem CV;
- poprawiać przekazywanie informacji związanych z ryzykiem;
- promować podstawowe działania prewencyjne.

Osobom z małym ryzykiem należy służyć poradami, które mają pomóc im utrzymać ten stan. W ten sposób intensywność działań prewencyjnych powinna być dostosowana do całkowitego ryzyka CV pacjenta.

Uwzględniając powyższe rozważania, można zaproponować cztery poziomy całkowitego ryzyka CV.



Rycina 4. Ryzyko bez uwzględnienia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) dla kobiet w populacjach cechujących się dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, z przykładami odpowiadających wartości oszacowanego ryzyka przy uwzględnieniu różnych stężeń HDL-C



Rycina 5. Ryzyko bez uwzględnienia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) dla mężczyzn w populacjach cechujących się dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, z przykładami odpowiadających wartości oszacowanego ryzyka przy uwzględnieniu różnych stężeń HDL-C

Jak korzystać z tablic oceny ryzyka?

- Tablice małego ryzyka należy stosować w przypadku takich państw, jak: Belgia, Francja, Grecja, Włochy, Luksemburg, Hiszpania, Szwajcaria i Portugalia, a także w krajach, w których występowało ostatnio znaczne zmniejszenie wskaźników śmiertelności CV [patrz <http://www.ehnheart.org/> (zakładka CVD statistics) w celu uzyskania najnowszych danych dotyczących śmiertelności]. W przypadku pozostałych krajów europejskich należy rozważyć zastosowanie tablic dużego ryzyka. ZWRÓĆ UWAGĘ, że kilka krajów rozpoczęło rekalkulację własnych danych, aby uwzględnić tendencje w czasie dotyczące śmiertelności i dystrybucji czynników ryzyka. Te tablice prawdopodobnie lepiej przedstawiają obecne poziomy ryzyka.
- W celu oszacowania 10-letniego ryzyka zgonu danej osoby z powodu CVD należy znaleźć tablicę odpowiednią pod względem płci, palenia tytoniu i wieku. W obrębie tej tablicy należy znaleźć komórkę najbardziej odpowiadającą ciśnieniu tętniczemu i TC danej osoby. Ocenę ryzyka należy skorygować do wyższego poziomu, jeśli osoba zbliża się do kolejnej kategorii wiekowej.
- Osobom o małym ryzyku należy zaproponować porady dotyczące utrzymywania małego poziomu ryzyka. Choć nie ma określonych, uniwersalnych progów, intensywność porad powinna zwiększać się wraz ze zwiększaniem się ryzyka.
- Ryzyko względne młodych osób może być niespodziewanie duże, nawet jeśli poziom ryzyka bezwzględnego jest mały. W identyfikowaniu takich osób i udzielaniu im porad mogą pomóc tablice ryzyka względnego (ryc. 3).
- Tablice można wykorzystać do wykazania skutków redukcji czynników ryzyka, uwzględniając czas potrzebny do zmniejszenia ryzyka i fakt, że wyniki badań randomizowanych z grupą kontrolną na ogół pozwalają na lepszą ocenę korzyści. U osób, które zaprzestaną palenia tytoniu, na ogół ryzyko zmniejsza się o połowę.
- Obecność dodatkowych czynników ryzyka zwiększa ryzyko (takich jak małe stężenie HDL-C, duże TG).

Kwalifikatory

- Tablice mogą pomagać w ocenie ryzyka i postępowaniu, ale muszą być interpretowane w świetle wiedzy i doświadczenia klinicysty oraz prawdopodobieństwa CVD u pacjenta przed testem.
- Ryzyko będzie przeszacowane w krajach, w których obserwuje się zmniejszenie śmiertelności z powodu CVD, a niedoszacowane — w krajach, w których śmiertelność wzrasta.
- W przypadku każdego wieku oszacowane ryzyko jest mniejsze dla kobiet niż mężczyzn. Może to wprowadzać w błąd, ponieważ ostatecznie co najmniej tyle samo kobiet co mężczyzn umiera z powodu CVD. Analiza tablic wskazuje, że ryzyko u kobiet jest jedynie przesunięte w czasie; 60-letnia kobieta przypomina 50-letnią kobietę pod względem ryzyka.

Ryzyko będzie także większe niż wskazane w tablicach w przypadku:

- Osób z niższych warstw społecznych; ubóstwo nasila wiele innych czynników ryzyka.
- Osób prowadzących siedzący tryb życia i z otyłością centralną; te cechy decydują o wielu innych aspektach ryzyka wymienionych poniżej.
- Chorych na cukrzycę: reanaliza bazy danych SCORE wskazuje, że osoby z rozpoznaną cukrzycą cechują się znacznie zwiększonym ryzykiem — 5-krotnie większym u kobiet i 3-krotnie większym u mężczyzn.
- Osób z małym stężeniem HDL-C lub apolipoproteiny A1 (apo A1), zwiększeniem stężeń TG, fibrynogenu, homocysteiny, apolipoproteiny B (apo B) i lipoproteiny(a) [Lp(a)], hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub wzrostem hs-CRP; te czynniki wskazują na wyższy poziom ryzyka w przypadku osób obojga płci, wszystkich grup wiekowych i poziomów ryzyka. Jak wspomniano powyżej, materiały uzupełniające (patrz Dodatek I) ilustrują dodatkowy wpływ HDL-C na ocenę ryzyka.
- Osób bez objawów, z przedklinicznymi dowodami miażdżycy, na przykład z obecnością blaszki miażdżycowej lub zwiększeniem grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (CIMT), stwierdzonymi w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych.
- Osób z upośledzoną czynnością nerek.
- Osób obciążonych przedwczesną CVD w wywiadzie rodzinnym, co, jak się uważa, zwiększa ryzyko 1,7-krotnie w przypadku kobiet i 2,0-krotnie u mężczyzn.
- Odwrotnie, ryzyko może być mniejsze niż oszacowane u osób z bardzo dużym stężeniem HDL-C lub długowiecznością w wywiadzie rodzinnym.

1. Bardzo duże ryzyko

Osoby z jedną z następujących cech:

- udokumentowana CVD za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych (takich jak koronarografia, obrazowanie metodami medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, wykazanie blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej w badaniu ultrasonograficznym), przebyty zawał serca (MI), ACS, rewaskularyzacja wieńcowa [przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG)], inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar niedokrwienny mózgu, PAD;
- cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (takimi jak mikroalbuminuria);
- umiarkowana do ciężkiej CKD [filtracja kłębuszkowa (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²];
- wyliczone 10-letnie ryzyko według SCORE ≥ 10%.

2. Duże ryzyko

Osoby z jedną z następujących cech:

- znacznie podwyższone poziomy pojedynczych czynników ryzyka, takie jak dyslipidemie rodzinne i ciężkie nadciśnienie tętnicze;
- 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD według SCORE ≥ 5% i < 10%.

3. Umiarkowane ryzyko

Osoby zalicza się do grupy umiarkowanego ryzyka, jeśli 10-letnie ryzyko według SCORE wynosi u nich ≥ 1% i < 5%. Wiele osób w średnim wieku należy do tej kategorii. To ryzyko jest dalej modulowane przez obciążenia rodzinne przedwczesną CAD, otyłość brzuszna, model aktywności fizycznej, HDL-C, TG, hs-CRP, Lp(a), fibrinogen, homocysteinę, apo B i klasę społeczną.

4. Małe ryzyko

Do kategorii małego ryzyka zalicza się osoby ze SCORE < 1%.

W tabeli 3 przedstawiono różne strategie interwencyjne zależne od całkowitego ryzyka CV i stężenia LDL-C.

Interwencje dotyczące ryzyka u starszych osób. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka CVD jest wiek, który można określić jako „czas ekspozycji” na czynniki ryzyka. Dane w tabeli 3 mogą sugerować, że większość mężczyzn palących tytoń w starszym wieku w krajach charakteryzujących się dużym ryzykiem to kandydaci do farmakoterapii, nawet jeśli ich ciśnienie tętnicze i stężenia lipidów są zadowalające. Obecnie takie postępowanie nie ma poparcia w dowodach naukowych pochodzących z badań, a klinicytom zdecydowanie zaleca się stosowanie oceny klinicznej przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u starszych osób, z pełnym zaangażowaniem w promowanie zmian stylu życia, a przede wszystkim odzwyczajanie od palenia tytoniu.

4. Badania laboratoryjne lipidów i apolipoprotein

Wykonanie badań przesiewowych oceniających czynniki ryzyka, w tym określenie profilu lipidowego, należy rozważyć u dorosłych mężczyzn ≥ 40 lat i kobiet ≥ 50 lat lub w okresie pomenopauzalnym, zwłaszcza przy obecności innych czynników ryzyka. Dodatkowo wszystkie osoby z cechami miażdżycy w jakiegokolwiek części łożyska naczyniowego lub z cukrzycą typu 2, bez względu na wiek, uznaje się za obciążone dużym ryzykiem; zaleca się wykonanie u nich profilu lipidowego. Osoby obciążone rodzinnie przedwczesnym występowaniem CVD także powinny być poddane wczesnym badaniom przesiewowym. Również kilka innych chorób wiąże się z przedwczesną obecnością CVD. Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy starannie ocenić pod kątem współistniejących zaburzeń metabolicznych i dyslipidemii. Chorych z otyłością centralną, zdefiniowaną dla Europejczyków jako zwiększenie obwodu talii ≥ 94 cm u mężczyzn (90 cm u Azjatów) i ≥ 80 cm u kobiet lub z BMI ≥ 25 kg/m², ale < 30 kg/m² (nadwaga) lub ≥ 30 kg/m² (otyłość), także powinno się poddać badaniom przesiewowym — chociaż dostrzega się, że ryzyko CVD wzrasta szybciej, niż zwiększa się BMI, zależność ta staje się niemal wykładnicza od wartości 27 kg/m² w górę.

Przewlekłe autoimmunologiczne choroby zapalne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i łuszczyca, wiążą się ze wzrostem ryzyka CV. Pacjenci z CKD (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) cechują się także zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń CVD i powinni być zbadani pod kątem dyslipidemii. Należy szukać objawów klinicznych dyslipidemii uwarunkowanych genetycznie, w tym żółtaków, kępek żółtych i przedwczesnego pojawiania się obwódki starczej rogówki, ponieważ mogą one wskazywać na obecność ciężkich zaburzeń dotyczących lipoprotein, zwłaszcza FH, najczęstszej choroby monogenowej związanej z przedwczesną CVD. Leczenie przeciwtretowirusowe może się wiązać z przyspieszeniem miażdżycy. Wskazane jest także wykonanie badań przesiewowych w kierunku dyslipidemii u pacjentów z PAD lub przy obecności blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej lub zwiększenia CIMT.

Wskazane jest również objęcie badaniami przesiewowymi potomstwa pacjentów z ciężkimi dyslipidemiami (FH, rodzinna hiperlipidemia mieszana (FCH) lub chylomikronemia) i obserwowanie ich w wyspecjalizowanych klinikach, jeśli są także dotknięci tymi chorobami. Podobnie zaleca się badania przesiewowe pod kątem istotnych zaburzeń lipoprotein u członków rodzin pacjentów z przedwczesnym występowaniem CVD.

Zalecenia dotyczące oznaczania profilu lipidowego w celu oceny całkowitego ryzyka CV przedstawiono w tabeli 4.

Do podstawowych badań zalecanych do oceny lipidów należy określenie stężeń: TC, TG, HDL-C i LDL-C, wyliczane

Tabela 3. Strategie postępowania w zależności od całkowitego ryzyka CV i stężenia LDL-C

Całkowite ryzyko CV (SCORE) (%)	Stężenia LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 do < 100 mg/dl 1,8 do < 2,5 mmol/l	100 do < 155 mg/dl 2,5 do < 4,0 mmol/l	155 do < 190 mg/dl 4,0 do < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
< 1	Bez interwencji dotyczącej lipidów	Bez interwencji dotyczącej lipidów	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli
Klasa ^a /Poziom ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 i < 5	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli
Klasa ^a /Poziom ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 i < 10 lub duże ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii*	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii*	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii
Klasa ^a /Poziom ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 lub bardzo duże ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii*	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii
Klasa ^a /Poziom ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

*U pacjentów z MI należy rozważyć leczenie statyną bez względu na stężenie LDL-C [13, 14]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych. Piśmiennictwo do poziomu A: 15–41.

CV — sercowo-naczyniowy; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; MI — zawał serca

Tabela 4. Zalecenia dotyczące wykonywania profilu lipidowego do oceny całkowitego ryzyka CV

Stan	Klasa ^a	Poziom ^b
Wykonanie profilu lipidowego jest wskazane u osób z:	I	C
• Cukrzycą typu 2	I	C
• Rozpoznaną CVD	I	C
• Nadciśnieniem tętniczym	I	C
• Paleniem tytoniu	I	C
• BMI ≥ 30 kg/m ² lub obwodem w talii > 94 cm (90 cm ^c) dla mężczyzn, > 80 cm dla kobiet	I	C
• Obciążonych rodzinnie przedwczesną CVD	I	C
• Przewlekłą chorobą zapalną	I	C
• Przewlekłą chorobą nerek	I	C
• Rodzinną dyslipidemią w wywiadzie	I	C
Wykonanie profilu lipidowego można rozważyć u mężczyzn > 40 i kobiet > 50 lat	IIb	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cW przypadku Azjatów

BMI — wskaźnik masy ciała; CV — sercowo-naczyniowy; CVD — choroba sercowo-naczyniowa

za pomocą formuły Friedewalda, chyba że występuje podwyższenie TG ($> 4,5$ mmol/l lub powyżej ~ 400 mg/dl), lub metodą bezpośrednią, cholesterolu nie-HDL i obliczenie stosunku TC/HDL-C.

Formuła Friedewalda, wartości w mmol/l: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2,2$; w mg/dl: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$.

Ewentualnie można oceniać apo B i stosunek apo B/apo A1, które, jak się uważa, są co najmniej tak dobrymi markerami ryzyka jak tradycyjne parametry lipidowe [42].

Większość dostępnych komercyjnie metod jest dobrze wystandaryzowana do wykonywania tych analiz. Osiągnięcia metodologiczne mogą powodować przesunięcia wartości, zwłaszcza w przypadku pacjentów z bardzo nieprawidłowymi stężeniami lipidów lub przy obecności białek wpływających na oznaczenia. Najnowszy postęp dotyczący tzw. suchej chemii umożliwił analizę stężeń lipidów w miejscu wykonywania praktyki klinicznej. Spośród tych dostępnych metod, gdy tylko jest to możliwe, należy stosować produkty certyfikowane i dobrze wystandaryzowane.

Na czczo czy nie?

Jeśli jest to możliwe, próbkę krwi należy pobierać po 12 godzinach od ostatniego posiłku, ale jest to wymagane tylko do oceny TG, który jest także potrzebny do wyliczenia LDL-C z formuły Friedewalda. Cholesterol całkowity, apo B, apo A1 i HDL-C mogą być oceniane w próbkach pobranych nie na czczo [43]. Na czczo powinno się także oceniać stężenie glukozy w programach przesiewowych.

Zmienność wewnątrzsobnicza

Występuje bardzo duża zmienność wewnątrzsobnicza dotycząca stężeń lipidów w osoczu. Zmienność wynosi 5–10% w przypadku TC i $> 20\%$ w przypadku TG, zwłaszcza u osób z hipertriglicydemią (HTG). Wynika ona częściowo ze zmienności analitycznej, ale także jest spowodowana czynnikami środowiskowymi, takimi jak dieta i aktywność fizyczna, oraz zmienności sezonowej, z większymi stężeniami TC i HDL-C w okresie zimowym.

Analizy lipidów i lipoprotein

W całym rozdziale zwraca się uwagę na fakt, że większość systemów oceny ryzyka i w zasadzie wszystkie badania dotyczące leków opierają się na określeniu TC i LDL-C, nie udowodniono natomiast korzyści klinicznych ze stosowania innych parametrów, w tym apo B, nie-HDL-C i różnych stosunków, choć ich wykorzystanie często jest uzasadnione logicznie. Podczas gdy obecnie ustala się ich rolę, to tradycyjne wskaźniki, takie jak TC i LDL-C, nadal mają silną pozycję i poparcie w ważnych dowodach naukowych. Ponadto w licznych badaniach klinicznych ustalono ponad wszelką wątpliwość, że co najmniej u osób obciążonych dużym ryzykiem obniżenie TC lub LDL-C wiąże się ze statystycznie i klinicznie istotną

redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego TC i LDL-C pozostają w tych wytycznych głównymi celami terapeutycznymi.

Cholesterol całkowity

W programach przesiewowych zaleca się wykorzystywanie TC do oszacowania całkowitego ryzyka CV za pomocą systemu SCORE. W indywidualnych przypadkach oznaczenie TC może wprowadzać w błąd. Dotyczy to zwłaszcza kobiet, u których często występuje duże stężenie HDL-C, i chorych na cukrzycę lub z zespołem metabolicznym (MetS), u których często się stwierdza małe stężenia HDL-C. W celu właściwej analizy ryzyka należy ocenić co najmniej HDL-C i LDL-C. Trzeba zwrócić uwagę, że ocena całkowitego ryzyka nie dotyczy pacjentów z rodzinną hiperlipidemią (w tym FH i FCH) lub z $TC > 8,0$ mmol/l (~ 310 mg/dl). Te osoby są zawsze obciążone dużym ryzykiem i powinny zostać objęte specjalną opieką.

Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

W większości badań klinicznych LDL-C wyliczano, stosując formułę Friedewalda (chyba że występował wzrost $TG > 4,5$ mmol/l lub powyżej ~ 400 mg/dl).

Obliczanie wartości LDL-C opiera się na kilku założeniach:

- mogą kumulować się błędy metodologiczne, ponieważ formuła wymaga wykonania trzech osobnych analiz TC, TG i HDL-C;
- zakłada się stały stosunek cholesterol/TG w VLDL. Przy dużych wartościach TG ($> 4,5$ mmol/l lub powyżej ~ 400 mg/dl) nie można stosować tej formuły;
- nie zaleca się stosowania formuły Friedewalda, jeśli krwi nie pobierano na czczo (klasa III C). W tych warunkach można określać nie-HDL-C.

Mimo ograniczeń nadal powszechnie wykorzystuje się wyliczany LDL-C. Jednak należy stosować bezpośrednie metody jego określania, jeśli są dostępne.

Pojawiła się pewna liczba komercyjnie dostępnych metod do bezpośredniej oceny LDL-C. Nowa generacja tych metod cechuje się dobrą powtarzalnością i specyficznością, a jej zaletą jest fakt, że analizę przeprowadza się jednoetapowo i nie jest w tak dużym zakresie czuła na zmienność stężenia TG. Porównanie między wyliczonym LDL-C a LDL-C ocenianym bezpośrednio wykazuje dużą zgodność tych metod; zważywszy na ograniczenia wyliczanego LDL-C, zaleca się jego bezpośrednie oznaczenie, chociaż w większości badań wykorzystywano wyliczany LDL-C.

Podstawą niniejszych zaleceń jest duża liczba danych. Występuje międzynarodowa zgodność co do różnych wartości stężeń docelowych. Nie-HDL-C lub apo B mogą pozwalać na lepszą ocenę stężenia cząstek aterogennych, zwłaszcza u pacjentów z dużym ryzykiem, z cukrzycą lub MetS.

Cholesterol nie-HDL

Oznaczenie nie-HDL-C jest wykorzystywane do oszacowania całkowitej liczby cząstek aterogennych w osoczu [VLDL + lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL) + LDL] i dobrze odpowiada stężeniu apo B. Wartość nie-HDL-C można łatwo wyciągnąć, odejmując HDL-C od TC.

Stężenie nie-HDL-C może pozwalać na lepsze oszacowanie ryzyka w porównaniu z LDL-C, zwłaszcza w przypadku HTG skojarzonej z cukrzycą, MetS lub CKD. Potwierdzono to w najnowszej metaanalizie obejmującej 14 badań oceniających statyny, 7 — fibraty i 6 — kwas nikotynowy [44].

Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Większość dostępnych metod diagnostycznych charakteryzuje się wysoką jakością, ale stosowana procedura powinna zostać porównana z dostępnymi metodami referencyjnymi i kontrolowana w międzynarodowych programach oceny jakości.

Triglicerydy

Stężenie TG można oznaczyć za pomocą dokładnych i tanich technik enzymatycznych. Bardzo rzadkie błędy stwierdzano u pacjentów z hipertriglicerolemią, u których uzyskuje się błędne bardzo duże wartości TG.

Duże stężenia TG często wiążą się z małym HDL-C i dużym stężeniem małych gęstych cząstek LDL.

Ostatnio opublikowane badania sugerują, że TG oceniane nie na czczo mogą nieść informację dotyczącą remnantów lipoprotein związanych ze zwiększonym ryzykiem [12, 45]. Nadal dyskutuje się nad wykorzystaniem tych oznaczeń w praktyce klinicznej.

Apolipoproteiny

Z technicznego punktu widzenia korzystne jest oznaczenie apo B i apo A1. Dostępne są dobre metody immunochemiczne, które z łatwością można uruchomić w konwencjonalnych autoanalyzerach. Wydajność analityczna tych metod jest dobra. Metoda ta nie wymaga stanu na czczo i nie jest czuła na umiarkowane podwyższenie stężenia TG.

Apolipoproteina B. Jest ona główną apolipoproteina z rodziny aterogennych lipoprotein VLDL, IDL i LDL. Stężenie apo B pozwala na dobrą ocenę liczby tych cząstek w osoczu. Może to mieć specjalne znaczenie w przypadku dużych stężeń małych gęstych LDL. W kilku badaniach prospektywnych wykazano, że oznaczanie apo B dorównuje określaniu LDL-C w przewidywaniu ryzyka. Stężenie apo B nie było oceniane jako główny cel leczenia w badaniach ze statynami, ale kilka analiz *post-hoc* takich badań sugeruje, że apo B może być nie tylko markerem ryzyka, lecz także lepszym celem leczenia niż LDL-C [46]. Głównymi wadami apo B są jej brak w algorytmach wyliczania całkowitego ryzyka oraz fakt, że nie była predefiniowanym celem leczenia w badaniach z grupą kontrolną. Najnowsze dane z metaanalizy wykonanej przez

Emerging Risk Factor Collaboration [42], wskazują, że apo B nie dostarcza żadnych dodatkowych korzyści niż nie-HDL-C lub tradycyjne stosunki lipidów. Podobnie apo B nie wykazało korzyści przewyższających tradycyjne markery lipidowe u chorych na cukrzycę w badaniu FIELD [47]. Natomiast w innej metaanalizie, oceniającej LDL-C, nie-HDL-C i apo B, ostatni z wymienionych wyróżniał się jako marker ryzyka CV [48].

Apolipoproteina A1. Jest ona głównym białkiem HDL i pozwala na dobre oszacowanie stężenia HDL. Każda cząstka HDL może zawierać kilka molekuł apo A1. Stężenie apo A1 w osoczu < 120 mg/dl u mężczyzn i < 140 mg/dl u kobiet odpowiada w przybliżeniu temu, co określa się jako mały HDL-C.

Stosunki apolipoproteina B/apolipoproteina A1, cholesterol całkowity/cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości i cholesterol nie-HDL/cholesterol lipoprotein o dużej gęstości

Różne stosunki niosą ze sobą podobne informacje. Stosunek apo B i apo A1 wykorzystano w dużych badaniach prospektywnych jako wskaźnik ryzyka. Stosunki aterogennych lipoprotein i HDL-C (TC/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C, apo B/apo A1) są użyteczne w ocenie ryzyka, ale w ustaleniu rozpoznania i jako cele leczenia poszczególne elementy tych stosunków uwzględnia się osobno.

Lipoproteina(a)

Lp(a) została uznana w kilku badaniach za dodatkowy marker ryzyka [49]. Ma ona cechy wspólne z LDL, ale zawiera wyjątkowe białko apolipoproteinę (a) [apo (a)], która różni się strukturalnie od innych apolipoprotein. Stężenie Lp(a) w osoczu w głównej mierze jest determinowane genetycznie. Dostępnych jest kilka metod oznaczania Lp(a), ale konieczna jest standaryzacja między różnymi technikami, jak również zastosowanie metod nieczułych na rozmiar cząstek. Lipoproteinę(a) na ogół wyraża się jako całkowitą masę Lp(a); zaleca się jednak wyrażanie stężenia w mmol/l (lub mg/dl) białka Lp(a) [50]. Nie zaleca się stosowania stężenia Lp(a) w osoczu, w badaniach przesiewowych pod kątem czynników ryzyka w populacji ogólnej; pomiar Lp(a) powinien być uwzględniany u osób z dużym ryzykiem CVD lub dużym obciążeniem przedwczesnym występowaniem choroby miażdżycowo-zakrzepowej w wywiadzie rodzinnym [51].

W tabeli 5 wymieniono zalecenia dotyczące analizy lipidów w celach przesiewowych w kierunku czynników ryzyka CVD, a w tabeli 6 — zalecenia dotyczące analizy lipidów dla opisu dyslipidemii; w tabeli 7 zawarto zalecenia dotyczące analizy lipidów jako celów leczenia w prewencji CVD.

Wielkość cząstek lipoprotein

Lipoproteiny są heterogenną klasą cząstek i wiele dowodów naukowych wskazuje, że różne podklasy LDL i HDL mogą wiązać się z odmiennym ryzykiem miażdżycy [54].

Tabela 5. Zalecenia dotyczące analizy lipidów w badaniach przesiewowych pod kątem ryzyka CVD

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się wykorzystanie TC do oszacowania całkowitego ryzyka CV za pomocą systemu SCORE	I	C
Zaleca się zastosowanie LDL-C do podstawowej analizy lipidowej w badaniach przesiewowych i do określenia ryzyka	I	C
TG wnoszą dodatkowe informacje dotyczące ryzyka i są wskazane do oceny ryzyka	I	C
HDL-C jest silnym czynnikiem ryzyka i zaleca się jego wykorzystanie do oszacowania ryzyka	I	C
Nie-HDL-C powinno się rozważyć jako alternatywny marker ryzyka, zwłaszcza w hiperlipidemiach mieszanych, cukrzycy, MetS i CKD	IIa	C
Lp(a) powinno się zlecać w wybranych przypadkach o dużym ryzyku i u pacjentów obciążonych rodzinnie CVD	IIa	C
Apo B powinno się rozważyć jako alternatywny marker ryzyka, zwłaszcza w hiperlipidemiach mieszanych, cukrzycy, MetS i CKD	IIa	C
Stosunek apo B/apo A1 łączy informacje dotyczące ryzyka, jakie niosą ze sobą apo B i apo A1 i może być zalecany w alternatywnej analizie przesiewowej pod kątem ryzyka	IIb	C
Stosunek nie-HDL-C/HDL-C może być zalecany w alternatywnej analizie przesiewowej pod kątem ryzyka	IIb	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Apo — apolipoproteina; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba sercowo-naczyniowa; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Lp — lipoproteina; MetS — zespół metaboliczny; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

Określanie małych gęstych LDL może być uznawane za nowy czynnik ryzyka, który może znaleźć zastosowanie w przyszłości [54], ale obecnie nie zaleca się tego pomiaru do oceny ryzyka [55].

Genotypowanie

Chorobę sercowo-naczyniową powiązano z kilkoma genami. Obecnie nie zaleca się wykorzystania genotypowania do szacowania ryzyka. Jednak, jak wskazują badania, w przyszłości panel genotypów może być wykorzystywany do identyfikacji osób obciążonych dużym ryzykiem [56].

Tabela 6. Zalecenia dotyczące analizy lipidów dla scharakteryzowania dyslipidemii przed rozpoczęciem leczenia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się stosowanie LDL-C w podstawowej analizie lipidów	I	C
TG wnoszą dodatkowe informacje dotyczące ryzyka i są wskazane przy rozpoznawaniu i wyborze leczenia	I	C
Zaleca się analizę HDL-C przed rozpoczęciem leczenia	I	C
Nie-HDL-C powinno się zalecać przy dalszej charakterystyce mieszanych hiperlipidemii i dyslipidemii u chorych z cukrzycą, MetS lub CKD	IIa	C
Apo B powinno się zalecać przy dalszej charakterystyce mieszanych hiperlipidemii i dyslipidemii u chorych z cukrzycą, MetS lub CKD	IIa	C
Lp(a) powinno się zalecać w wybranych przypadkach osób o dużym ryzyku i u pacjentów obciążonych rodzinnie przedwczesnym występowaniem CVD	IIa	C
Można rozważyć określenie TC, ale zwykle to nie wystarcza do scharakteryzowania dyslipidemii przed rozpoczęciem leczenia	IIb	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Apo — apolipoproteina; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba sercowo-naczyniowa; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Lp — lipoproteina; MetS — zespół metaboliczny; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

Przy rozpoznawaniu określonych hiperlipidemii uwarunkowanych genetycznie można rozważyć genotypowanie apolipoproteiny E (apo E) i genów związanych z FH.

Apolipoproteina E występuje w 3 izoformach (apo E2, apo E3 i apo E4). Genotypowanie apo E stosuje się głównie do rozpoznawania dysbetalipoproteinemii (homozygotyczność apo E2) i jest wskazane w przypadkach ciężkiej hiperlipidemii mieszanej.

Obecnie są dostępne narzędzia do genetycznych badań przesiewowych w rodzinach z FH i powinno się je stosować w specjalistycznych klinikach [57].

5. Cele leczenia

Cele leczenia dyslipidemii oparte są głównie na wynikach badań klinicznych. W prawie wszystkich badaniach hipolipemizujących stosowano stężenie LDL-C jako wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Dlatego LDL-C pozostaje głównym celem leczenia w przypadku większości strategii leczenia dyslipidemii.

Tabela 7. Zalecenia dotyczące analizy lipidów jako celów leczenia w prewencji CVD

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Zaleca się LDL-C jako cel leczenia	I	A	[15–17]
TC powinien być brany pod uwagę jako cel leczenia, jeśli inne analizy nie są dostępne	IIa	A	[5, 15]
Należy oceniać TG w czasie leczenia dyslipidemii z dużymi stężeniami TG	IIa	B	[52]
Powinno się rozważyć nie-HDL-C jako drugorzędowy cel leczenia w hiperlipidemiach mieszanych, cukrzyca, MetS lub CKD	IIa	B	[48]
Powinno się rozważyć Apo B jako drugorzędowy cel leczenia	IIa	B	[48, 53]
Nie zaleca się stosowania HDL-C jako celu leczenia	III	C	–
Nie zaleca się stosowania stosunków apo B/apo A1 i nie-HDL-C/HDL-C jako celów leczenia	III	C	–

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Apo — apolipoproteina; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba sercowo-naczyniowa; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; MetS — zespół metaboliczny; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

W najnowszej metaanalizie CTT kilku badań z udziałem > 170 000 pacjentów potwierdzono zależność od dawki redukcję CVD przy obniżaniu LDL-C [15].

W ogólnych wytycznych dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej zdecydowanie zaleca się modulowanie nasilenia interwencji prewencyjnych w zależności od całkowitego ryzyka CV. Dlatego cele powinny być mniej restrykcyjne, jeśli całkowite ryzyko CV zmniejsza się z bardzo dużego do dużego lub umiarkowanego.

Obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu CVD [15].

Dokonując ekstrapolacji z dostępnych danych, bezwzględne obniżenie stężenia LDL-C do < 1,8 mmol/l (< ~70 mg/dl) lub co najmniej 50-procentowe względne obniżenie LDL-C daje największe korzyści pod względem redukcji CVD [15]. U większości pacjentów cele te można osiągnąć za pomocą monoterapii statyną. Stąd u osób z bardzo dużym ryzykiem CV celem leczenia jest uzyskanie stężenia LDL-C < 1,8 mmol/l (< ~70 mg/dl) lub redukcja LDL-C ≥ 50% względem wartości wyjściowych.

Docelowe stężenia dla osób o dużym ryzyku ustalono przez ekstrapolację z kilku badań klinicznych [15]. U tych chorych należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C < 2,5 mmol/l (< ~100 mg/dl). Drugorzędowe cele leczenia u pacjentów zaliczanych do kategorii dużego ryzyka opierają się na ekstrapolacji danych, dlatego przed realizacją ostatecznego planu leczenia konieczna jest ocena kliniczna. Klinicyści raz jeszcze powinni dokonać oceny w celu uniknięcia przedwczesnego lub niepotrzebnego leczenia hipolipemizującego. Interwencje dotyczące stylu życia mają ważny, długotrwały wpływ na zdrowie, a długookresowe działania farmakoterapii należy zestawiać z jej potencjalnymi działaniami niepożądanymi. U osób z umiarkowanym ryzykiem należy rozważyć wartość docelową LDL-C < 3 mmol/l (< ~115 mg/dl).

Inne cele poza cholesterolem frakcji lipoprotein o małej gęstości

Ponieważ w badaniach oceniających punkty końcowe równoległe z LDL-C mierzono stężenie apo B, to może ona zastępować LDL-C. Opierając się na dostępnych dowodach naukowych, wydaje się, że apo B jest co najmniej tak samo dobrym czynnikiem ryzyka jak LDL-C i lepszym wskaźnikiem adekwatności leczenia obniżającego LDL niż LDL-C [46]. Obecnie wydaje się także, że pomiar apo B wiąże się z mniejszą liczbą błędów laboratoryjnych niż określanie LDL-C, zwłaszcza u pacjentów z HTG. Jednak obecnie nie można wykonywać pomiarów apo B we wszystkich laboratoriach klinicznych. Klinicyści stosujący apo B w swojej praktyce mogą nadal to robić; wartości docelowe leczenia w przypadku osób z bardzo dużym lub dużym całkowitym ryzykiem CV wynoszą odpowiednio < 80 i < 100 mg/dl.

Wartości docelowe określone dla nie-HDL-C powinny być o 0,8 mmol/l (~30 mg/dl) wyższe niż odpowiadające im wartości docelowe LDL-C; odpowiada to stężeniu LDL-C powiększonemu przez frakcję cholesterolu zawartą w 1,7 mmol/l (~150 mg/dl) TG, co jest górną granicą zalecanych wartości TG.

Dostosowanie leczenia hipolipemizującego w celu optymalizacji jednego lub więcej drugorzędowych i opcjonalnych celów można brać pod uwagę u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV po osiągnięciu docelowej wartości LDL-C (lub apo B), ale należy zbadać korzyści kliniczne wynikające z tego postępowania pod względem punktów końcowych dotyczących pacjentów.

Jak dotąd nie określono w badaniach klinicznych dokładnych stężeń docelowych HDL-C i TG, chociaż wzrost HDL-C pozwala przewidywać regresję miażdżycy, a małe stężenie HDL-C wiąże się ze zwiększoną liczbą zdarzeń i śmiertelnością pacjentów z CAD, nawet jeśli stężenie LDL-C jest niższe niż 1,8 mmol/l lub ~70 mg/dl. Brakuje jednak dowodów naukowych

Tabela 8. Zalecenia dotyczące wartości docelowych LDL-C w leczeniu

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z BARDZO DUŻYM ryzykiem CV (rozpoznana CVD, cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi, umiarkowana do ciężkiej CKD lub ryzyko wg SCORE $\geq 10\%$) celem leczenia jest uzyskanie wartości LDL-C $< 1,8$ mmol/l ($< \sim 70$ mg/dl) i/lub ≥ 50 -procentowa redukcja LDL-C, jeśli nie mogą być osiągnięte stężenia docelowe	I	A	[15, 32, 33]
U pacjentów z DUŻYM ryzykiem CV (wyraźnie podwyższony poziom pojedynczych czynników ryzyka, ryzyko wg SCORE ≥ 5 i $< 10\%$) należy rozważyć wartość docelową LDL-C $< 2,5$ mmol/l ($< \sim 100$ mg/dl)	Ila	A	[15–17]
U pacjentów z UMIARKOWANYM ryzykiem CV (ryzyko wg SCORE > 1 i $\leq 5\%$) należy rozważyć wartość docelową LDL-C $< 3,0$ mmol/l ($< \sim 115$ mg/dl)	Ila	C	–

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

CKD — przewlekła choroba nerek; CV — sercowo-naczyniowy; CVD — choroba sercowo-naczyniowa; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

pochodzących z badań klinicznych dotyczących skuteczności wpływania na te zmienne w celu dalszego zmniejszania ryzyka CV; w ten sposób muszą być uznawane za drugorzędowe i opcjonalne. Hipoteza dotycząca określonej wartości docelowej hs-CRP we wtórnej prewencji opiera się na wynikach pochodzących z predefiniowanych analiz badań PROVE-IT, A to Z [58] oraz JUPITER [59], w których wykazano, że u pacjentów, u których osiągnięto zarówno docelowe stężenie LDL-C $< 2,0$ mmol/l (poniżej ~ 80 mg/dl), jak i hs-CRP $< 2,0$ mg/l, częstość występowania zdarzeń CVD była najniższa. Obecnie nie zaleca się stosowania hs-CRP jako drugorzędowego celu leczenia u wszystkich osób; na podstawie dostępnych danych wiadomo, że może być ono jednak użyteczne u osób zbliżonych do kategorii dużego ryzyka do lepszej stratyfikacji ich całkowitego ryzyka CV. Klinicyści powinni opierać się na ocenie klinicznej, zastanawiając się nad dalszą intensyfikacją leczenia w ramach prewencji wtórnej lub pierwotnej u osób o dużym ryzyku.

W tabeli 8 przedstawiono zalecenia dotyczące wartości docelowych LDL-C w leczeniu.

Jeśli stosuje się oznaczanie nie-HDL-C, wartościami docelowymi powinny być wartości $< 2,6$ mmol/l ($< \sim 100$ mg/dl) i $< 3,3$ mmol/l ($< \sim 130$ mg/dl), odpowiednio u osób z bardzo dużym i dużym całkowitym ryzykiem CV (klasa IIa B [46]).

Jeśli jest dostępne oznaczanie apo B, to wartości docelowe wynoszą < 80 mg/dl i < 100 mg/dl u osób odpowiednio z bardzo dużym i dużym całkowitym ryzykiem CV (klasa IIa B [46]).

6. Modyfikacje stylu życia mające na celu poprawę profilu lipidowego osocza

Obszernie przeanalizowano rolę żywienia w prewencji CVD [60–62]. Istnieją silne dane naukowe, które wykazują, że czynniki żywieniowe mogą wpływać bezpośrednio na miazdząc lub poprzez oddziaływanie na tradycyjne czyn-

niki ryzyka, takie jak stężenia lipidów, ciśnienie tętnicze lub stężenia glukozy.

Dokonano przeglądu wyników RCT dotyczących różnych modeli żywienia powiązanych z CVD [60]. Niektóre interwencje miały istotne znaczenie w prewencji CVD, podczas gdy inne — nie. Większość danych naukowych łączących żywienie z CVD opiera się na badaniach obserwacyjnych i oceniających wpływ zmian żywieniowych na stężenia lipidów. W tym rozdziale rozpatrzono i podsumowano w tabeli 9 wpływ zmian stylu życia i pokarmów czynnościowych na lipoproteiny.

6.1. WPŁYW STYLU ŻYCIA NA STĘŻENIA CHOLESTEROLU CAŁKOWITEGO I CHOLESTEROLU FRAKCJI LIPOPROTEIN O MAŁEJ GĘSTOŚCI

Nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) obecne w pokarmach są czynnikiem żywieniowym mającym największy wpływ na stężenie LDL-C (wzrost LDL-C o 0,02–0,04 mmol/l lub 0,8–1,6 mg/dl na każdy dodatkowy 1% energii pochodzący z tłuszczów nasyconych) [63].

Kwas stearynowy, w odróżnieniu od innych SFA (laurynowy, mirystynowy i palmitynowy), nie zwiększa stężenia TC.

Trans nienasycone kwasy tłuszczowe mogą być obecne w ograniczonych ilościach (zazwyczaj $< 5\%$ całkowitej ilości tłuszczu) w nabiale i mięsie wołowym. „Częściowo uwodornione kwasy tłuszczowe” pochodzenia przemysłowego są głównym źródłem kwasów trans w diecie; średnie spożycie kwasów tłuszczowych trans w krajach zachodnich wynosi 2–5% całkowitej energii dostarczanej z pokarmem. Obecne w diecie kwasy tłuszczowe trans wywierają ilościowo podobny wzrost stężenia LDL-C co SFA [64].

Jeśli 1% energii dostarczanej z pokarmem pochodzącej z SFA zostanie zastąpiony przez jednonienasycone kwasy tłuszczowe (MUFA), to LDL-C zmniejszy się o 0,041 mmol/l (1,6 mg/dl); jeżeli będzie zastąpiony przez n-6 wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA), to redukcja wyniesie 0,051 mmol/l (2,0 mg/dl), a jeśli zostanie zastąpiony przez

Tabela 9. Wpływ określonych zmian stylu życia na stężenia lipidów

	Wielkość działania	Poziom dowodów	Piśmiennictwo
Interwencje dotyczące stylu życia mające na celu redukcję stężeń TC i LDL-C			
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A	[63]
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A	[64]
Zwiększenie spożycia błonnika	++	A	[65]
Zmniejszenie spożycia cholesterolu	++	B	[66]
Zastosowanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej w fitosterole	+++	A	[67]
Redukcja nadmiernej masy ciała	+	B	[68]
Zastosowanie produktów zawierających białko sojowe	+	B	[69]
Zwiększenie regularnej aktywności fizycznej	+	A	[70]
Zastosowanie suplementów zawierających czerwony ryż drożdżowy	+	B	[71, 72]
Zastosowanie suplementów zawierających polikozanol	-	B	[73]
Interwencje dotyczące stylu życia mające na celu redukcję stężenia TG			
Redukcja nadmiernej masy ciała	+++	A	[68]
Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A	[74]
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	+++	A	[75, 76]
Zwiększenie regularnej aktywności fizycznej	++	A	[77]
Zmniejszenie całkowitej ilości spożywanych węglowodanów	++	A	[78]
Zastosowanie suplementów zawierających wielonienasycone tłuszcze n-3	++	A	[79]
Zastąpienie nasyconych tłuszczów tłuszczami jedno- lub wielonienasyconymi	+	B	[63]
Interwencje dotyczące stylu życia mające na celu wzrost stężenia HDL-C			
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A	[64]
Zwiększenie regularnej aktywności fizycznej	+++	A	[77]
Redukcja nadmiernej masy ciała	++	A	[68]
Zmniejszenie spożycia węglowodanów i zastąpienie ich tłuszczami nienasyconymi	++	A	[78]
Umiarkowane spożycie alkoholu	++	B	[80]
Preferowanie wśród pokarmów bogatowęglowodanowych tych z małym indeksem glikemicznym i dużą zawartością błonnika	+	C	-
Zaprzestanie palenia tytoniu	+	B	[81]
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	+	C	-

+++ powszechna zgoda co do wpływu na stężenia lipidów

++ mniej zaznaczony wpływ na stężenia lipidów; przeważają dowody/opinie świadczące o skuteczności

+ sprzeczne; pozycja skuteczności jest słabiej ustalona przez dowody/opinie

- brak skuteczności/lub niepewność dotycząca bezpieczeństwa

HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TG — triglicerydy

węglowodany, to spadek wyniesie 0,032 mmol/l (1,2 mg/dl) [63]. Kwasy PUFA z grupy n-3 bezpośrednio nie obniżają stężenia cholesterolu; jednak regularne spożywanie ryb wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka CV, które jest przeważnie niezależne od jakiegokolwiek wpływu na lipidy osocza. Przy spożywaniu n-3 PUFA w dawkach farmakologicznych (> 2 g/d.) mogą one nie wpływać na stężenie LDL-C lub powodować niewielki wzrost z towarzyszącym zmniejszeniem TG [63]. Istnieje dodatnia zależność między spożyciem cholesterolu a śmiertelnością z powodu CAD; częściowo nie zależy ona

od stężenia TC. W kilku badaniach eksperymentalnych z udziałem ludzi oceniano wpływ cholesterolu pokarmowego na wchłanianie cholesterolu i metabolizm lipidów, wykazując znaczną zmienność międzypersonalną [66, 82]. Węglowodany pokarmowe wywierają „neutralny” wpływ na LDL-C; dlatego dieta bogata w węglowodany może być jedną z możliwych opcji do zastąpienia kwasów tłuszczowych nasyconych w diecie [83]. Błonnik pokarmowy (zwłaszcza jego typ rozpuszczalny), występujący w roślinach strączkowych, owocach, warzywach i płatkach razowych, ma bezpośrednie działanie

hipocholesterolowe [65]. Dlatego pokarmy węglowodanowe bogate w błonnik stanowią optymalny zamiennik żywieniowy dla tłuszczów nasyconych, pozwalający zmaksymalizować wpływ diety na stężenie LDL-C i zminimalizować możliwy niepożądany wpływ diety bogatej w węglowodany na inne lipoproteiny [65].

Redukcja masy ciała także wpływa na TC i LDL-C, ale wielkość tego działania jest raczej mała; u osób z dużą otyłością obserwowano spadek stężenia LDL-C o $\sim 0,2$ mmol/l (~ 8 mg/dl) na każde 10 kg zredukowanej masy ciała. Jeszcze mniejszą redukcję stężenia LDL-C wywołuje regularny wysiłek fizyczny [68, 70].

W tabeli 9 podsumowano zalecenia żywieniowe mające na celu redukcję TC i LDL-C; biorąc pod uwagę uwarunkowaną kulturowo różnorodność diet w Europie, rekomendacje te należy przełożyć na praktyczne przepisy, uwzględniające lokalne nawyki i czynniki socjoekonomiczne.

6.2. WPŁYW STYLU ŻYCIA NA STĘŻENIA TRIGLICERYDÓW

Dieta bogata w jednonienasycone tłuszcze poprawia istotnie insulinowrażliwość w porównaniu z dietą obfitą w tłuszcze nasycone [84]. Równoległe występuje obniżenie stężeń TG, zwłaszcza w okresach poposiłkowych.

Inny wpływ diety na TG obserwowano przy spożywaniu dużych ilości długołańcuchowych n-3 PUFA; jednak dieta oparta wyłącznie na pokarmach naturalnych rzadko pozwala na spożycie ilości wystarczających do osiągnięcia efektów istotnych klinicznie. Aby uzyskać takie rezultaty, można stosować suplementy farmakologiczne lub pokarmy sztucznie wzbogacone w n-3 PUFA [84].

U osób z ciężką HTG, z obecnością chylomikronów także na czczo jest wskazane zmniejszenie całkowitej ilości spożywanego tłuszczu na tyle, na ile jest to możliwe (< 30 g/d.); u tych pacjentów można rozważyć stosowanie średniołańcuchowych TG, co pozwala uniknąć tworzenia chylomikronów, ponieważ są one bezpośrednio transportowane do wątroby i tam metabolizowane.

Glukoza i metabolizm lipidów są silnie ze sobą związane i jakiegokolwiek zaburzenia metabolizmu węglowodanów wywołane dietą bogatą w węglowodany także prowadzą do zwiększenia stężenia TG. Im większe i bardziej gwałtowne są to zaburzenia, tym bardziej wyrażone są ich metaboliczne konsekwencje. Najbardziej szkodliwe skutki diety bogatej w węglowodany można zminimalizować, opóźniając trawienie i wchłanianie węglowodanów. Indeks glikemiczny pozwala na identyfikację spośród pokarmów bogatych w węglowodany tych, które charakteryzują się „szybkim” i „wolnym” wchłanianiem. Szczególnie szkodliwy jest wpływ diety bogatowęglowodanowej na TG przy spożywaniu pokarmów z dużą ilością węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym i małej zawartości błonnika; wpływ

ten jest mniej wyrażony, jeśli dieta opiera się w dużej mierze na pokarmach bogatych w błonnik, o małym indeksie glikemicznym [85].

Korzystnego wpływu na metabolizm lipidów osocza wywieranego przez pokarmy o małym indeksie glikemicznym/dużej zawartości błonnika nie można automatycznie ekstrapolować na pokarmy, w których fruktoza (cukier o małym indeksie glikemicznym) stanowi główne źródło węglowodanów. Fruktoza pokarmowa przyczynia się do wzrostu stężenia TG; wpływ ten zależy od dawki i staje się klinicznie istotny, gdy spożycie przekracza $> 10\%$ przyjmowanej dziennie energii — przy nawykowym spożywaniu fruktozy, dającym 15–20% energii dostarczanej z pokarmami, stężenie TG w osoczu zwiększa się o 30–40%. Sacharoza, dwucukier zawierający glukozę i fruktozę, jest ważnym źródłem fruktozy w diecie [76].

Redukcja masy ciała poprawia insulinowrażliwość i zmniejsza stężenie TG. W wielu badaniach obniżenie stężenia TG związane z redukcją masy ciała wynosiło 20–30%; ten rezultat najczęściej utrzymywał się tak długo, jak długo nie występował powrót do wcześniejszej masy ciała [70].

Spożycie alkoholu wywiera znaczny, niekorzystny wpływ na stężenia TG. U osób z HTG nawet niewielka ilość alkoholu może wywoływać dalszy wzrost stężenia TG a w populacji ogólnej alkohol szkodliwie oddziałuje na stężenia TG tylko wtedy, jeśli jego spożycie przekracza umiarkowaną ilość (do 1–2 drinków/d., co odpowiada 10–30 g/d.) [74].

6.3. WPŁYW STYLU ŻYCIA NA STĘŻENIE CHOLESTEROLU FRAKCJI LIPOPROTEIN O DUŻEJ GĘSTOŚCI

Kwasy SFA zwiększają stężenia HDL-C równoległe z LDL-C, natomiast kwasy tłuszczowe trans powodują zmniejszenie HDL-C i wzrost LDL-C. Spożywanie MUFA zamiast SFA ma mały wpływ na HDL-C lub na niego nie oddziałuje; n-6 PUFA powodują jego niewielkie zmniejszenie. Na ogół kwasy tłuszczowe n-3 wywierają ograniczony ($< 5\%$) wpływ na stężenie HDL-C [63, 86].

Zwiększone spożycie węglowodanów, jako izokalorycznych zamienników dla tłuszczów, wiąże się z istotną redukcją HDL-C (0,1 mmol/l lub ~ 4 mg/dl na każde 10% zastąpionej energii). Jednak gdy pokarmy bogatowęglowodanowe mają mały indeks glikemiczny i dużą zawartość błonnika, to nie obserwuje się zmniejszenia stężenia HDL-C lub jest ono bardzo małe [63, 87]. Zazwyczaj duże spożycie fruktozy/sacharozy wiąże się z bardziej zaznaczonym zmniejszeniem stężenia HDL-C.

Umiarkowane spożycie etanolu (≤ 20 –30 g/d. u mężczyzn i 10–20 g/d. u kobiet) wiąże się ze wzrostem stężenia HDL-C w porównaniu z abstynentami [86].

Redukcja masy ciała korzystnie wpływa na stężenie HDL-C: w okresie uzyskania stabilizacji masy ciała obserwuje się wzrost o 0,01 mmol/l ($\sim 0,4$ mg/dl) na każdy kg, o który zmniejszyła się masa ciała. Aerobowa aktywność fizyczna

odpowiadająca całkowitemu wydatkowi energetycznemu wynoszącemu 1500–2200 kcal/tydzień, taka jak ~25–30 km szybkiego marszu na tydzień (lub inna równoważna aktywność), może zwiększać stężenie HDL-C o 0,08–0,15 mmol/l (3,1–6 mg/dl) [77]. Zaprzestanie palenia tytoniu także może przyczynić się do wzrostu HDL-C [5, 81].

6.4. SUPLEMENTY DIETY I ŻYWNOŚĆ FUNKCJONALNA WPŁYWAJĄCE AKTYWNIEM NA STĘŻENIA LIPIDÓW W OSOCZU

Rozwijają się innowacyjne strategie żywieniowe korzystnie wpływające na dyslipidemie; opierają się one na zmianie pewnych „ryzykownych” składników diety lub na zachęcaniu do spożycia specjalnie przygotowanej „zdrowej” żywności funkcjonalnej i/lub suplementów żywieniowych; te tak zwane „nutraceutyki” można stosować jako alternatywę lub uzupełnienie leków hipolipemizujących [69].

Ocena odżywcza żywności funkcjonalnej obejmuje nie tylko szukanie dowodów klinicznych na działania korzystne, istotne dla poprawy zdrowia lub obniżenia ryzyka choroby, ale także wykazanie jej dobrej tolerancji i braku poważnych działań niepożądanych. Uzasadnienie tez dotyczących działań zdrowotnych każdego pokarmu powinno być oparte na wynikach badań interwencyjnych z udziałem ludzi, które będą zgodne z zaproponowanymi тезami [88].

Obecnie nie ma danych naukowych dotyczących żywności funkcjonalnej; głównym problemem jest brak badań interwencyjnych dotyczących stosowania danej diety, o wystarczającym czasie trwania, aby mogły być istotne dla naturalnego przebiegu dyslipidemii i CVD.

Fitosterole

Głównymi fitosterolami są: sitosterol, kampesterol i stigmasterol, które występują naturalnie w olejach roślinnych i w mniejszych ilościach w warzywach, świeżych owocach, kasztanach jadalnych, zbożach i roślinach strączkowych. Spożycie pokarmowych steroli roślinnych wynosi średnio od 250 mg/d. w Europie Północnej do ~500 mg/d. w krajach śródziemnomorskich. Fitosterole rywalizują z cholesterolem o wchłanianie jelitowe, w ten sposób modulując stężenia TC.

Fitosterole są dodawane do masel, margaryn i olejów roślinnych (funkcjonalne margaryny, masła i oleje jadalne), jak również jogurtów i innych pokarmów. Struktura pokarmu nie wpływa jednak istotnie na skuteczność fitosteroli w obniżaniu stężenia cholesterolu przy stosowaniu jednakowych dawek. Dzielne spożywanie wraz z głównym posiłkiem 2 g fitosteroli przez ludzi może skutecznie zmniejszyć stężenia TC i LDL-C o 7–10%, przy małym wpływie lub jego braku na stężenia HDL-C i TG [67]. Obecnie brakuje danych wskazujących, że obniżenie cholesterolu uzyskane dzięki przyjmowaniu steroli roślinnych pozwoli na prewencję CVD. Konieczna jest także długookresowa obserwacja w celu zagwarantowania bez-

pieczeństwa stałego stosowania produktów wzbogaconych w fitosterole. Możliwemu zmniejszeniu stężenia karotenoidów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach przez sterole/stanole można zapobiegać, stosując dietę bogatą w te składniki pokarmowe [89].

Białko sojowe

Białko sojowe w niewielkim stopniu obniża stężenie LDL-C. Pokarmy sojowe można stosować jako roślinne substytuty białkowe zastępujące białko zwierzęce bogate w SFA, ale spodziewana redukcja LDL-C może być niewielka (3–5%) i bardziej prawdopodobna u osób z hipercholesterolemią [90].

Łłonnik pokarmowy

Dostępne dane naukowe konsekwentnie wykazują na działania obniżające stężenie TC i LDL-C rozpuszczalnego w wodzie łłonnika pochodzącego z otrębów owsianych, β -glukanu i psyllium. Pokarmy wzbogacone w taki łłonnik są dobrze tolerowane, skuteczne i zalecane w redukcji LDL-C w dawce 5–15 g/d. rozpuszczalnego łłonnika [91].

Nienasycone kwasy tłuszczowe n-3

Suplementacja 2–3 g/d. oleju rybnego (bogaty w długołańcuchowe kwasy tłuszczowe n-3) może zmniejszać stężenie TG o 25–30% zarówno u osób z normolipidemią, jak i hiperlipidemią. Kwas α -linolenowy (średniołańcuchowy kwas tłuszczowy n-3 obecny w kasztanach jadalnych, niektórych warzywach i olejach roślinnych) mniej skutecznie redukuje stężenie TG. Długołańcuchowe n-3 PUFA zmniejszają także poposiłkową odpowiedź lipemiczną. Długołańcuchowe n-3 PUFA w dawce ~3 g/d., stosowane jako suplementy, mogą zwiększać LDL-C o ~5% u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią [85]. Jednak suplementacja małą dawką n-3 PUFA z margaryną (400 mg/d.) lub podawanie kwasu α -linolenowego (2 g/d.) nie zmniejszało istotnie stężenia TG w RCT w grupie 4837 pacjentów po MI oraz nie pozwoliło uzyskać redukcji występowania poważnych zdarzeń CV [92].

Polikozanol i czerwony ryż drożdżowy

Polikozanol jest naturalną mieszaniną długołańcuchowych alkoholi alifatycznych, uzyskiwaną głównie z wosku z trzciny cukrowej [93]. W badaniach wykazano, że polikozanol z trzciny cukrowej, ryżu, zarodków pszennych nie wpływa znacząco na LDL-C, HDL-C, TG, apo B, Lp(a), homocysteinę, hs-CRP, fibrynogen oraz czynniki krzepnięcia krwi [94].

Czerwony ryż drożdżowy (RYR) jest źródłem sfermentowanego barwnika stosowanego w Chinach od stuleci jako barwnik pokarmów oraz wzmacniacz smaku. Możliwe działania bioaktywne RYR są związane z mechanizmem podobnym do właściwego statynom [hamowanie reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA)]. Poszczególne dostępne na rynku preparaty RYR różnią się stężeniami

monakolin, składników bioaktywnych i obniżających TC i LDL-C [71], ale długoterminowe bezpieczeństwo stałego spożywania tych produktów nie zostało w pełni udokumentowane. W jednym RCT z Chin, dotyczącym pacjentów z CAD, częściowo oczyszczone wyciągi z RYR redukowały występowanie nawrotów zdarzeń o 45% [72].

6.5. ZALECENIA DOTYCZĄCE STYLU ŻYCIA

Masa ciała i aktywność fizyczna

Ponieważ nadwaga, otyłość i otyłość centralna często powodują dyslipidemię, to osoby ze zbyt dużą masą ciała i/lub otyłością brzuszną powinny zredukować liczbę spożywanych kalorii oraz zwiększyć wydatki energetyczne. Nadwagę definiuje się jako BMI od ≥ 25 do < 30 kg/m², a otyłość — jako BMI ≥ 30 kg/m². Kryteria otyłości centralnej zdefiniowane przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną przedstawiono w tabeli 10 [95]. Obniżenie masy ciała, nawet jeśli jest niewielkie (5–10% podstawowej mc.), poprawia zaburzenia lipidowe i korzystnie wpływa na inne czynniki ryzyka CV, często występujące u osób z dyslipidemią. Redukcję masy ciała można osiągnąć, zmniejszając spożycie żywności bogatoenergetycznej, powodując niedobór kaloryczny 300–500 kcal/d. Aby te działania były skuteczne na dłuższą metę, to porady żywieniowe powinny być włączone do zorganizowanych programów edukacyjnych dotyczących intensywnych zmian stylu życia. W celu ułatwienia utrzymywania masy ciała bliskiej wartości docelowej zawsze wskazane jest zalecanie osobom z dyslipidemią wykonywania regularnych ćwiczeń fizycznych o umiarkowanym nasileniu [5]. Niewielka redukcja masy ciała i regularny wysiłek fizyczny o umiarkowanym nasileniu są bardzo skuteczne w zapobieganiu cukrzycy typu 2 i poprawianiu wszystkich metabolicznych nieprawidłowości

oraz czynników ryzyka CV towarzyszących insulinooporności, często związanych z otyłością brzuszną. Należy zachęcać do aktywności fizycznej, dążąc do regularnych, codziennych ćwiczeń fizycznych trwających co najmniej 30 min/d.

Spożycie tłuszczów

Zalecane całkowite spożycie tłuszczów wynosi u dorosłych 25–35% przyjmowanych kalorii [96, 97]. U większości osób akceptuje się szeroki zakres, zależny od indywidualnych preferencji i charakterystyki. Spożycie tłuszczów przekraczające 35% kalorii zasadniczo wiąże się ze zwiększoną podażą zarówno tłuszczów nasyconych, jak i kalorii. Odwrotnie, małe spożycie tłuszczów i olejów zwiększa ryzyko niewystarczającej podaży witaminy E oraz niezbędnych kwasów tłuszczowych i może przyczyniać się do niekorzystnych zmian dotyczących HDL [5].

Źródłem spożywanych tłuszczów powinny być głównie MUFA i zarówno n-6, jak i n-3 PUFA. W celu uzyskania poprawy stężeń lipidów osocza spożycie nasyconych tłuszczów powinno być mniejsze niż 10% całkowitego spożycia kalorii. Optymalnie spożycie SFA powinno być bardziej zmniejszone ($< 7\%$ energii) w przypadku hipercholesterolemii. Spożycie n-6 PUFA powinno być ograniczone do $< 10\%$ energii dostarczanej z pokarmem, zarówno w celu zminimalizowania ryzyka peroksydacji lipidów w lipoproteinach osocza, jak i uniknięcia jakiegokolwiek istotnego klinicznie zmniejszenia HDL-C [5].

Zgodnie z dowodami naukowymi z badań obserwacyjnych spożywanie ryb i kwasów tłuszczowych n-3 pochodzenia roślinnego (kwas α -linolenowy) może zmniejszać ryzyko zgonu z powodów CV i udaru mózgu, ale nie wpływa znacząco na metabolizm lipoprotein osocza. Suplementacja kwasów tłuszczowych n-3 w dawkach farmakologicznych ($> 2\text{--}3$ g/d.) zmniejsza stężenie TG, ale większe dawki mogą powodować wzrost LDL-C; brakuje wystarczającej liczby danych, aby formułować zalecenia dotyczące optymalnego stosunku kwasów tłuszczowych n-3/n-6 [98].

Optymalne spożycie cholesterolu powinno wynosić < 300 mg/d.

Ograniczenie spożycia pokarmów będących przetworzonymi źródłami kwasów trans jest najbardziej skutecznym sposobem zmniejszenia spożycia tych tłuszczów poniżej 1% energii. Ponieważ kwasy tłuszczowe trans powstające w wyniku częściowego uwodornienia olejów roślinnych odpowiadają za $> 80\%$ całkowitego spożycia, to przemysł spożywczy odgrywa ważną rolę w zmniejszaniu zawartości tych kwasów w dostarczanych produktach żywieniowych.

Węglowodany pokarmowe i błonnik

Spożycie węglowodanów może wynosić 45–55% całkowitej energii. W szczególności należy zachęcać do spożywania warzyw, roślin strączkowych, owoców, orzechów i płatków pełnoziarnistych razem z innymi pokarmami o małym indeksie glikemicznym, bogatymi w błonnik pokarmowy. Dieta o zmo-

Tabela 10. Definicja otyłości centralnej

	Obwód w talii
Rasa biała	Mężczyźni ≥ 94 cm; kobiety ≥ 80 cm
Mieszkańcy Azji Południowej, Chińczycy, Japończycy	Mężczyźni ≥ 90 cm; kobiety ≥ 80 cm
Rdzenni mieszkańcy Ameryki Południowej i Centralnej	Należy zastosować zalecenia dla mieszkańców Azji Południowej do czasu, aż będą dostępne bardziej dokładne dane
Mieszkańcy Afryki Subsaharyjskiej	Należy zastosować zalecenia dla Europejczyków do czasu, aż będą dostępne bardziej dokładne dane
Populacje wschodniej części Morza Śródziemnego i Środkowego Wschodu (arabska)	Należy zastosować zalecenia dla Europejczyków do czasu, aż będą dostępne bardziej dokładne dane

dyfikowanej zawartości tłuszczów, która dostarcza 25–40 g całkowitej ilości błonnika pokarmowego, w tym co najmniej 7–13 g błonnika rozpuszczalnego, jest dobrze tolerowana, skuteczna i zalecana w celu kontrolowania lipidów osocza; nie ma także uzasadnienia zalecanie diety o bardzo małej zawartości węglowodanów.

Spożycie cukru konsumpcyjnego (sacharozy) nie powinno przekraczać 10% całkowitej energii (nie wliczając cukru zawartego w naturalnych produktach, takich jak owoce i nabiał); bardziej restrykcyjne zalecenia dotyczące ograniczania sacharozy mogą być zalecane osobom, u których jest wymagana redukcja masy ciała, lub z dużymi stężeniami TG w osoczu. W populacji ogólnej napoje bezalkoholowe powinno się spożywać w umiarkowanych ilościach, które powinny być radykalnie ograniczone u osób z podwyższonymi wartościami TG.

Alkohol i palenie tytoniu

Umiarkowane spożycie alkoholu (≤ 20 – 30 g/d. u mężczyzn i 10 – 20 g/d. u kobiet) jest akceptowane, pod warunkiem że stężenia TG nie są podwyższone. Zaprzymanie palenia tytoniu zapewnia wyraźne korzyści dotyczące ogólnego ryzyka CV, a w szczególności wpływu na HDL-C [5].

Suplementy diety i żywienie funkcjonalne

Występuje wiele pokarmów funkcjonalnych, które obecnie promuje się jako korzystne dla osób z dyslipidemią lub w celu zmniejszania ryzyka CVD. Niektóre z tych produktów mają potencjalnie istotne czynnościowo działania, których nie testowano jednak w długookresowych badaniach klinicznych i dlatego powinny być stosowane tylko wtedy, gdy będą dostępne dowody wyraźnie potwierdzające ich korzystny wpływ na stężenia lipidów osocza i ich bezpieczeństwo. Opierając się na dostępnych dowodach naukowych, u osób z podwyższonymi wartościami TC i LDL-C, u których całkowite ryzyko CV nie uzasadnia podawania leków obniżających stężenie cholesterolu, można rozważyć stosowanie produktów wzbogaconych w fitosterole (1 – 2 g/d.) [99].

Inne cechy zdrowej diety przyczyniającej się do prewencji chorób sercowo-naczyniowych

Dieta powinna być urozmaicona i bogata w różne owoce i warzywa w celu uzyskania odpowiedniej ilości i różnorodności antyoksydantów.

W populacji ogólnej zaleca się spożywanie co najmniej 2 lub 3 porcji ryb tygodniowo, w ramach zapobiegania CVD, łącznie z regularnym spożywaniem innych pokarmów będących źródłem n-3 PUFA (orzechy, soja i olej z nasion lnu). Przy prewencji wtórnej CVD zalecana ilość n-3 nienasyconych tłuszczów to 1 g/d., co niełatwo uzyskać, korzystając wyłącznie z naturalnych źródeł pokarmowych; można wtedy rozważyć zastosowanie nutraceutyków i/lub suplementów farmakologicznych. Spożycie soli powinno być ograniczone do < 5 g/d.,

nie tylko przez redukcję ilości soli stosowanej do przygotowania pokarmów, ale także ograniczenie ilości pokarmów konserwowanych przez dodawanie soli; to zalecenie powinno być bardziej rygorystyczne u osób z nadciśnieniem tętniczym lub MetS [5]. Zalecenia żywieniowe dotyczące obniżania stężeń TC i LDL-C podsumowano w tabeli 11. W tabeli 12 zestawiono zalecenia dotyczące zmian stylu życia i zdrowych pokarmów w ramach obniżania całkowitego ryzyka CV.

Wszystkim osobom należy udzielać porad dotyczących stylu życia związanego z mniejszym ryzykiem wystąpienia CVD. Osoby cechujące się dużym ryzykiem, w szczególności z dyslipidemią, powinny otrzymać specjalistyczne porady żywieniowe, jeśli istnieje taka możliwość.

7. Leki stosowane w leczeniu hipercholesterolemii

Stężenia cholesterolu są wyznaczane przez liczne czynniki genetyczne oraz środowiskowe, głównie nawyki żywieniowe. Hipercholesterolemia może być także wtórna do innych stanów medycznych.

Wtórna dyslipidemia może mieć różne przyczyny; jej możliwość (tab. 13) należy uwzględnić przed rozpoczęciem leczenia. Na przykład, łagodna niedoczynność tarczycy występuje dość często i wiąże się z podwyższeniem stężenia cholesterolu, które się obniży po normalizacji czynności tarczycy.

7.1. STATYNY

Mechanizm działania

Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetycyjnie aktywność reduktazy HMG-CoA. Obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu stymuluje ekspresję receptorów dla lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni komórek hepatocytów, co w efekcie powoduje zwiększenie usuwania LDL-C z krwi oraz zmniejszenie stężeń krążącego LDL-C i innych lipoprotein zawierających apo B, w tym cząstek bogatych w TG.

Skuteczność w badaniach klinicznych

Statyny należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji CV i zajmowanie się pojedynczymi badaniami wykacza poza ramy obecnych wytycznych.

W pewnej liczbie badań klinicznych zakrojonych na obszerną skalę wykazano, że statyny znacznie zmniejszają chorobowość i śmiertelność z powodów CV zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [15–17]. Dowiedziono, że statyny opóźniają progresję lub mogą nawet sprzyjać występowaniu regresji miażdżycy tętnic wieńcowych [18–40].

Metaanalizy

W metaanalizach CTT danych > 170 000 poszczególnych uczestników 26 badań z randomizacją dotyczących

Tabela 11. Zalecenia żywieniowe mające na celu zmniejszenie stężeń TC i LDL-C

	Preferowane	Do stosowania z umiarem	Do sporadycznego stosowania w ograniczonych ilościach
Płatki	Pełnoziarniste	Oczyszczony chleb, ryż i makarony, herbatniki, płatki kukurydziane	Ciastka, buteczki, placki, rogaliki
Warzywa	Surowe i gotowane warzywa		Warzywa przygotowane na maśle lub śmietanie
Warzywa strączkowe	Wszystkie (w tym soja i białko soi)		
Owoce	Świeże i mrożone owoce	Suszone owoce, galaretki, dżemy, owoce w puszkach, sorbety, lody z zamrożonego soku	
Słodycze i słodziki	Niekaloryczne słodziki	Sacharoza, miód, fruktoza, glukoza, czekolada, cukierki	Ciasta i lody
Mięso i ryby	Chude i tłuste ryby, drób bez skóry	Chude kawałki wołowiny, jagnięciny, wieprzowiny lub cielęciny, owoce morza, małże	Kielbasy, salami, boczek, żeberka, hot dogi, podroby
Nabiał i jaja	Mleko odtłuszczone i jogurt, białka jaj	Mleko o małej zawartości tłuszczu, ser o małej zawartości tłuszczu i inne produkty nabiałowe	Zwykły ser, śmietana, żółtko jaj, pełne mleko i jogurt
Tłuszcze stosowane przy gotowaniu i sosy	Ocet, keczup, musztarda, sosy beztłuszczowe	Oleje roślinne, miękkie margaryny, sosy do sałatek, majonez	Masło, twarde margaryny, tłuszcze trans, oleje palmowe i kokosowe, smalec, tłuszcz z boczku, sosy przygotowywane z żółtek jaj
Orzechy/nasiona	Wszystkie	Kokosy	
Sposób gotowania	Grilowanie, gotowanie, gotowanie na parze	Podsmażanie, pieczenie	Smażenie

LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TC — cholesterol całkowity

Tabela 12. Podsumowanie kroków dotyczących zmian stylu życia i wyboru zdrowych pokarmów w celu obniżenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

<ul style="list-style-type: none"> Zalecenia żywieniowe powinny zawsze uwzględniać lokalne nawyki żywieniowe; należy jednak promować zainteresowanie zdrowym żywieniem pochodzącym od innych kultur.
<ul style="list-style-type: none"> Należy spożywać rozmaite pokarmy. Przyjmowaną energię należy tak dostosować, aby zapobiegać nadwadze i otyłości.
<ul style="list-style-type: none"> Należy zachęcać do spożywania owoców, warzyw, roślin strączkowych, pełnoziarnistych płatków i chleba, ryb (zwłaszcza tłustych).
<ul style="list-style-type: none"> Tłuszcze nasycone należy zastąpić wyżej wymienionymi pokarmami, jednonienasyconymi i wielonienasyconymi tłuszczami pochodzącymi z warzyw w celu redukcji całkowitej energii pochodzącej z tłuszczów do < 35%, tłuszczów nasyconych do < 7% całkowitej energii, tłuszczów trans do < 1% całkowitej energii oraz spożywanego cholesterolu do < 300 mg/d.
<ul style="list-style-type: none"> Należy zredukować spożycie soli < 5 g/d. przez unikanie dosalania potraw podczas posiłku, ograniczenie używania soli przy gotowaniu oraz wybieranie świeżych lub mrożonych niesolonych pokarmów; wiele przetworzonych i gotowych dań, w tym chleb, jest bogatych w sól.
<ul style="list-style-type: none"> Osobom spożywającym napoje alkoholowe należy zalecać umiarkowanie (< 10–20 g/d. dla kobiet i < 20–30 g/d. dla mężczyzn), a pacjenci z hipertriglicerydemią (HTG) powinni powstrzymać się od spożywania alkoholu.
<ul style="list-style-type: none"> Należy ograniczyć spożywanie napojów i pokarmów z dodatkiem cukrów, zwłaszcza napojów bezalkoholowych, przede wszystkim u pacjentów z HTG.
<ul style="list-style-type: none"> Należy zachęcać do regularnej aktywności fizycznej, dążąc do regularnej, codziennej aktywności fizycznej przez co najmniej 30 min/d.
<ul style="list-style-type: none"> Należy unikać stosowania i ekspozycji na produkty tytoniowe.

Tabela 13. Przykłady przyczyn wtórnej hipercholesterolemii

• Niedoczynność tarczycy
• Zespół nerczycowy
• Cięża
• Zespół Cushinga
• Jadłowstręt psychiczny
• Leki immunosupresyjne
• Kortykosteroidy

statyn [15] stwierdzono 10-procentowe proporcjonalne obniżenie całkowitej śmiertelności i 20-procentowe proporcjonalne zmniejszenie liczby zgonów z powodu CAD na każdy 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) redukcji stężenia LDL-C. Ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych było zmniejszone o 23%, a ryzyko udaru mózgu — o 17% na 1 mmol/l (40 mg/dl) redukcji LDL-C. Proporcjonalne ograniczenia występowania poważnych zdarzeń CV na mmol/l [mg/dl] obniżenia LDL-C były bardzo podobne we wszystkich badanych podgrupach. Korzyści były już znaczne w pierwszym roku, ale jeszcze większe w kolejnych latach. U osób otrzymujących statyny nie stwierdzono wzrostu ryzyka zgonu z jakiegokolwiek innej określonej nie-CV przyczyny, w tym nowotworów. Zwiększenie ryzyka rhabdomyolizy przy stosowaniu statyn było małe i nieistotne. W tej metaanalizie nie zbadano przypadków wzrostu stężenia enzymów wątrobowych. W innych metaanalizach [16, 17, 41] zajęto się problemem prewencji pierwotnej, a ich wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w zasadzie są zgodne z wnioskami z CTT [15]. Uwzględniając opłacalność i jakość życia, należy nadal zachowywać rozwagę przy przepisywaniu statyn w ramach prewencji pierwotnej osobom o małym całkowitym ryzyku CV [41].

Przy stosowaniu maksymalnych zalecanych dawek poszczególne statyny różnią się pod względem skuteczności obniżania stężenia LDL-C.

Obecnie dostępne dowody naukowe wskazują, że korzyści kliniczne w dużej mierze nie zależą od rodzaju statyny, ale od wielkości redukcji LDL-C; dlatego rodzaj stosowanej statyny powinien odpowiadać stopniowi redukcji stężenia wymaganemu do osiągnięcia jego docelowego stężenia u danego pacjenta [15, 100]. Więcej szczegółów dotyczących tej kwestii przedstawiono w Dodatku II do tych wytycznych.

Proponuje się następujący schemat:

- ocena całkowitego ryzyka CV u danej osoby;
- włączenie pacjenta do podejmowania decyzji dotyczących postępowania z ryzykiem CV;
- identyfikacja docelowego stężenia LDL-C dla danego poziomu ryzyka;
- wyliczenie odsetka wymaganej redukcji stężenia LDL-C do osiągnięcia tego celu;

- wybór statyny, która przeciętnie zapewnia takie obniżenie stężenia;
- ponieważ odpowiedź na leczenie statyną jest zmienna, to konieczne jest zwiększanie dawki, aby osiągnąć wartości docelowe;
- jeśli dzięki leczeniu statyną nie można osiągnąć wartości docelowych, to należy rozważyć stosowanie leczenia skojarzonego.

Oczywiście są to tylko ogólne kryteria wyboru leku. Cechy kliniczne badanego, leczenie współistniejące oraz tolerancja leku odgrywają główną rolę w określaniu ostatecznego wyboru leku i jego dawki.

Działania niepożądane i interakcje

Statyny różnią się między sobą pod względem wchłaniania, biodostępności, wiązania z białkami osocza, wydalania i rozpuszczalności. Lowastatyna i simvastatyna są prolekami, podczas gdy inne dostępne statyny podaje się w aktywnej postaci. Stopień ich wchłaniania jest różny, wynosi 20–98%. Wiele statyn podlega istotnemu metabolizmowi w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450 (CYPs), poza prawastatyną, rosuwastatyną i pitawastatyną. Ekspresję tych enzymów stwierdza się głównie w wątrobie i ścianie jelita.

Chociaż leczenie statynami ma korzystne działania w prewencji CVD, to istnieje międzysobnicza zmienność odpowiedzi na tę terapię, dotyczące również występowania skutków niepożądanych.

Mięśnie

Statyny na ogół są dobrze tolerowane i poważne zdarzenia niepożądane występują rzadko. Ponad 129 000 pacjentów zostało systematycznie przebadanych w badaniach z grupą kontrolną przy zaślepieniu randomizowanego przydziału do grupy leczonej statyną v. placebo [15]. Takie czynniki, jak: zaawansowany wiek, małe wymiary ciała, płeć żeńska, dysfunkcja nerek i wątroby, okresy okołoperacyjne, niedoczynność tarczycy, choroba wieloukładowa i nadużywanie alkoholu, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia działań ubocznych statyn.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem statyną jest miopatia, z której może rozwinąć się rhabdomyoliza; ta z kolei może prowadzić do niewydolności nerek i zgonu. Podwyższenie kinazy kreatynowej (CK) stało się głównym markerem trwającej destrukcji i śmierci komórek mięśniowych. Uwalnianie mioglobiny z komórek może bezpośrednio uszkadzać nerki. Podwyższenie CK jest najlepszym, chociaż nie specyficznym wskaźnikiem miopatii wywołanej statyną. Powszechnie określonym dopuszczalnym podwyższeniem jest wzrost nieprzekraczający 5-krotnie górnej granicy wartości prawidłowych (ULN) dla tego enzymu, zmierzony 2-krotnie. Nie jest jasne, w jaki sposób statyny uszkadzają mięśnie szkieletowe. Występowanie miopatii jest rzadkie (< 1/1000 leczonych pacjentów) i ryzyko dodatkowe,

w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, wynosiło < 1/10 000 osób leczonych w ramach badań klinicznych.

Miopatia z większym prawdopodobieństwem występuje u osób ze złożonymi problemami medycznymi i/lub przyjmujących liczne leki lub osób w podeszłym wieku, zwłaszcza kobiet. Bóle mięśniowe (bez podwyższenia CK) występują w praktyce klinicznej u 5–10% pacjentów. Chorych należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali niespodziewane bóle mięśni lub ich osłabienie. Pacjenci skarżący się na bóle mięśniowe bez podwyższenia stężenia CK mogą jednak kontynuować przyjmowanie leku, jeśli ich objawy są umiarkowane. Jeśli objawy nie są tolerowane lub postępują, to należy zaprzestać stosowania leku. Należy przedyskutować z pacjentem możliwość ponownej próby zastosowania leku, aby potwierdzić przyczynę bólu, jak również obniżenie dawki, zastąpienie leku i/lub zastosowanie połączeń leków. Silnie działające leki, takie jak atorwastatyna i rosuwastatyna, można często stosować w sposób przerywany, aby zmniejszyć działania niepożądane.

Wątroba

W celu oceny uszkodzenia komórki wątrobowej klinicyści powszechnie stosują oznaczenie w osoczu aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej. Te parametry monitorowano we wszystkich istotnych badaniach dotyczących statyn. Podwyższenie aminotransferaz wątrobowych występuje u 0,5–2,0% pacjentów leczonych statynami i zależy od dawki. Ogólnie przyjętą definicją istotnego podwyższenia jest wzrost przekraczający 3-krotnie ULN dla tych enzymów, stwierdzony 2-krotnie. Pomiarów dokonuje się zazwyczaj w krótkich interwałach, od kilku dni do kilku tygodni. Nie określono jeszcze, czy podwyższenie transaminaz przy stosowaniu statyn faktycznie stanowi działanie hepatotoksyczne. Progresja do niewydolności wątroby występuje niezmiernie rzadko. Cofnięcie się podwyższenia transaminaz często obserwuje się przy zredukowaniu dawki; stąd pacjent, u którego wystąpi zwiększenie aktywności transaminaz, powinien być monitorowany, należy powtórzyć ocenę czynności wątroby, aby potwierdzić rozpoznanie, a następnie chory powinien być obserwowany z częstym wykonywaniem badań określających czynność wątroby do czasu ustąpienia nieprawidłowości. Jeśli wzrost aktywności transaminaz będzie się utrzymywał > 3-krotnie ULN lub będzie jeszcze większy, to należy przerwać leczenie.

Cukrzyca typu 2

Najnowsze wnioski z badań, według których statyny mogą zwiększać zapadalność na cukrzycę, nie powinny zniechęcać do leczenia; bezwzględna redukcja ryzyka CVD u pacjentów o dużym ryzyku przeważa możliwe niekorzystne skutki wyrażające się bardzo małym zwiększeniem zapadalności na cukrzycę [101].

Inne działania

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują na inne, niezamierzone korzyści i niekorzystne działania związane z leczeniem statyną [102, 103], takie jak rozwój stwardnienia rozsianego, choroby Alzheimera i chorób układu oddechowego. Te wyniki powinny zostać potwierdzone, najlepiej w RCT; należy również podkreślić potrzebę długoterminowej obserwacji farmakologicznej.

Interakcje

Opisano wiele ważnych interakcji lekowych ze statynami, które mogą zwiększać ryzyko występowania działań niepożądanych. Inhibitory i induktory szlaków enzymatycznych uczestniczących w metabolizmie statyn przedstawiono w tabeli w Dodatku III do niniejszych wytycznych. Wszystkie obecnie dostępne statyny — poza prawastatyną, rosuwastatyną i pitawastatyną — podlegają ważnemu metabolizmowi wątrobowemu z udziałem CYP. Ekspresję tych izoenzymów stwierdza się głównie w wątrobie i jelicie. Prawastatyna nie podlega metabolizmowi przez układ CYP, ale jest metabolizowana przez siarkowanie i sprzęganie. Najbardziej licznie występują izoenzymy CYP3A, ale inne izoenzymy, takie jak CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, także uczestniczą w metabolizmie statyn. Stąd inne substraty farmakologiczne tych CYPs mogą zaburzać metabolizm statyn. I odwrotnie, leczenie statyną może ingerować w katabolizm innych leków, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny.

Skojarzenie statyn z fibratami może zwiększać ryzyko miopatii. Najwyższe ryzyko występuje przy stosowaniu gemfibrozylu i dlatego należy unikać łącznego podawania gemfibrozylu ze statynami. Wzrost ryzyka wystąpienia miopatii przy leczeniu skojarzonym statyną z innymi fibratami, takimi jak fenofibrat, bezafibrat lub ciprofibrat, wydaje się być mały [104, 105]. Zwiększenie ryzyka miopatii przy stosowaniu kwasu nikotynowego jest przedmiotem dyskusji, ale w najnowszych badaniach przeglądowych nie potwierdzono zwiększonego zagrożenia miopatią przy podawaniu tego leku [106, 107].

7.2. LEKI WIĄŻĄCE KWASY ŻÓŁCIOWE

Mechanizm działania

Kwasy żółciowe są syntetyzowane w wątrobie z cholesterolu. Są uwalniane do światła jelita, ale większość kwasów żółciowych powraca do wątroby z końcowego odcinka jelita krętego za pośrednictwem aktywnego wchłaniania. Dwa starsze leki wiążące kwasy żółciowe, cholestyramina i kolestypol, są żywicami jonowymiennymi wiążącymi kwasy żółciowe. Ostatnio pojawił się na rynku kolesewelam. Leki wiążące kwasy żółciowe nie są wchłaniane ani modyfikowane przez enzymy trawienne. Dlatego korzystne działania kliniczne są wywierane pośrednio. Wiążąc kwasy żółciowe, leki te

zapobiegają ich przedostawaniu się do krwi i tym samym eliminują dużą część kwasów żółciowych z krążenia jelitowo-wątrobowego. Wątroba, zubożona o żółć, syntezuje ją z większym wykorzystaniem wątrobowych zasobów cholesterolu. Zmniejszenie powrotu kwasów żółciowych do wątroby prowadzi do zwiększenia ilości kluczowych enzymów odpowiedzialnych za syntezę kwasów żółciowych z cholesterolu, w szczególności CYP7A1. Wzrost katabolizmu cholesterolu do kwasów żółciowych powoduje kompensacyjne zwiększenie wątrobowej aktywności LDLR, usuwanie LDL-C z układu sercowo-naczyniowego i w ten sposób — zmniejszanie stężenia LDL-C. Leki te zmniejszają także stężenie glukozy u pacjentów z hiperglikemią, mechanizm tego działania nie jest jednak w pełni jasny.

Skuteczność w badaniach klinicznych

Przy stosowaniu największych dawek: 24 g cholestyraminy, 20 g kolestypolu lub 4,5 g kolesewalamu obserwowano redukcję LDL-C wynoszącą 18–25%. Nie donoszono o ważnym wpływie na HDL-C, choć u podatnych pacjentów mógł występować wzrost TG.

W badaniach klinicznych leki wiążące kwasy żółciowe w znacznym stopniu przyczyniły się do pierwotnego wykazania skuteczności obniżania LDL-C jako sposobu redukcowania zdarzeń CV u osób z hipercholesterolemią, z korzyściami proporcjonalnymi do stopnia obniżenia LDL-C [108].

Działania niepożądane i interakcje

Często występują objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej wzdęcia, zaparcie, dyspepsja i nudności), obecne nawet przy przyjmowaniu małych dawek, co ogranicza ich praktyczne zastosowanie. Można złagodzić te działania niepożądane, rozpoczynając leczenie od małych dawek i zalecając przyjmowanie dostatecznie dużej ilości płynów wraz z lekiem. Dawkę powinno się zwiększać stopniowo. Informowano o zmniejszeniu wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Ponadto leki te mogą zwiększać stężenie TG u niektórych pacjentów.

Leki wiążące kwasy żółciowe cechują się występowaniem istotnych interakcji z wieloma powszechnie przepisywanymi lekami i dlatego powinno się je podawać 4 godziny przed przyjęciem innych leków lub 1 godzinę po innych lekach. Kolesewelam stanowi nową postać leków wiążących kwasy żółciowe, która może być lepiej tolerowana niż cholestyramina. Lek zmniejsza stężenie LDL-C, a także hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u chorych na cukrzycę typu 2 [109, 110]. Kolesewelam wchodzi w mniej interakcji z innymi lekami i może być przyjmowany razem ze statyną. W przypadku łącznego stosowania z innymi lekami obowiązują jednak takie same ogólne zasady podawania jak innych leków wiążących kwasy żółciowe.

7.3. INHIBITORY WCHŁANIANIA CHOLESTEROLU

Mechanizm działania

Ezetymib jest pierwszym lekiem hipolipemizującym, który hamuje wchłanianie w jelitach cholesterolu pochodzącego z pokarmu i żółci, bez wpływu na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Hamując wchłanianie cholesterolu na poziomie rąbka szczoteczki jelita (prawdopodobnie głównie przez interakcję z białkiem NPC1L1), ezetymib zmniejsza ilość cholesterolu w lipoproteinach docierających do wątroby. W odpowiedzi na zmniejszenie ilości dostarczanego cholesterolu, wątroba reaguje, zwiększając liczbę LDLR, co z kolei prowadzi do zwiększenia klirensu LDL z krwi.

Skuteczność w badaniach klinicznych

W badaniach klinicznych ezetymib w monoterapii zmniejszał stężenie LDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią o 15–22%. Terapia skojarzona ezetymibu ze statyną pozwala na wzrost redukcji stężenia LDL-C o 15–20%. Skuteczność ezetymibu w skojarzeniu z simwastatyną u osób ze zwężeniem zastawki aortalnej oceniano w badaniu SEAS [38], a u pacjentów z CKD — w badaniu SHARP (patrz podrozdziały 7.5.2 i 10.9). W badaniu SHARP w ramieniu simwastatyna–ezetymib wykazano obniżenie o 17% występowania zdarzeń CV, w porównaniu z placebo [111].

Ezetymib może być stosowany jako lek II wyboru w skojarzeniu ze statyną, gdy nie można osiągnąć celów terapeutycznych przy podawaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub u pacjentów nietolerujących statyn bądź z przeciwwskazaniami do przyjmowania tych leków.

Działania niepożądane i interakcje

Ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu metabolizowany do aktywnego farmakologicznie glukuronianu ezetymibu. Zalecana dawka tego leku wynosi 10 mg/d. i może być podawana rano lub wieczorem, bez zwracania uwagi na związek z przyjmowaniem pokarmów. Wiek, płeć i rasa nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ezetymibu; nie jest konieczne korygowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby i łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek. Ezetymib można kojarzyć z każdą dawką jakiegokolwiek statyny. Nie zgłaszano występowania poważnych działań niepożądanych; najczęstszymi z nich są umiarkowane podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych i ból mięśni.

7.4. KWAS NIKOTYNOWY

Kwas nikotynowy ma wszechstronne działania modulujące lipidy, podwyższa stężenia HDL-C w stopniu zależnym od dawki o ~25%, zmniejsza LDL-C o 15–18% i TG o 20–40%

w dawce 2 g/d. Kwas nikotynowy wywiera unikalny wpływ, obniżając przy tej dawce stężenie Lp(a) do 30%. Dlatego stosuje się go głównie u osób z małym stężeniem HDL-C, co typowo występuje w hiperlipidemii mieszanej, HTG lub w FCH, ale może być także podawany osobom z insulinoopornością (cukrzyca typu 2 i MetS). Kwas nikotynowy może być stosowany w skojarzeniu ze statynami (patrz także podrozdział 8.3 i 8.5.2) [112].

7.5. LECZENIE SKOJARZONE

Chociaż docelowe stężenia LDL-C można u wielu chorych osiągnąć za pomocą monoterapii, to pewien odsetek osób charakteryzujących się dużym ryzykiem lub bardzo dużym stężeniem LDL-C wymaga dodatkowego leczenia. Niektórzy pacjenci nie tolerują statyn lub ich większych dawek. W tych przypadkach należy rozważyć leczenie skojarzone [113].

7.5.1. Statyny i leki wiążące kwasy żółciowe

Połączenie statyny i cholestyraminy, kolestypolu lub kolesewelamu może być użyteczne w osiąganiu docelowej wartości LDL-C. Przeciętnie dodanie leku wiążącego kwasy żółciowe do statyny zmniejsza LDL-C o dalsze 10–20%. Jednak nie opublikowano jeszcze wyników badań klinicznych oceniających punkty końcowe dotyczących konwencjonalnych leków wiążących kwasy żółciowe i kolesewelamu w skojarzeniu z innymi lekami. Uważa się, że to połączenie powoduje redukcję miażdżycy potwierdzoną za pomocą koronarografii [113–115].

7.5.2. Statyny i inhibitory wchłaniania cholesterolu

Kojarząc ezetymib ze statyną, zmniejsza się LDL-C dodatkowo o 15–20% [116]. Wyniki badania SEAS przeprowadzonego u pacjentów bez objawów ze zwężeniem zastawki aortalnej wykazały, że ezetymib i simwastatyna stosowane łącznie zmniejszają występowanie niedokrwienych zdarzeń CVD ($\leq 46\%$ u pacjentów z mniej ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej), ale nie redukują zdarzeń związanych ze zwężeniem zastawki aortalnej [38]. Ostatnio przedstawiono dane z badania SHARP z dobrymi wynikami u pacjentów z CKD (patrz podrozdział 10.9) [111].

7.5.3. Inne połączenia

U pacjentów o dużym ryzyku, takich jak osoby z FH, lub w przypadku nietolerancji statyn można brać pod uwagę inne połączenia. Jednoczesne podawanie ezetymibu i leku wiążącego kwasy żółciowe (kolesewelamu, kolestypolu lub cholestyraminy) powodowało dodatkowe obniżenie stężenia LDL-C bez jakichkolwiek dodatkowych działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem samym lekiem wiążącym kwasy żółciowe. Dodatkowo ezetymibu do kwasu nikotynowego powoduje dalsze zmniejszenie LDL-C i nie wpływa na wzrost

HDL-C wywołany przez kwas nikotynowy. Także potrójne leczenie (lek wiążący kwasy żółciowe, statyna i ezetymib lub kwas nikotynowy) wpływa na dalszą redukcję LDL-C. Nie przeprowadzono badań klinicznych z oceną punktów końcowych dotyczących tych połączeń.

Pokarmy funkcjonalne zawierające fitosterole, jak również tabletki zawierające sterole roślinne dodatkowo zmniejszają stężenie LDL-C o ~5–10% u pacjentów przyjmujących stałą dawkę statyny i to połączenie jest także dobrze tolerowane i bezpieczne [67] (patrz także podrozdział 6.4). Jednak nadal nie wiadomo, czy sterole roślinne w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi mogą zmniejszyć ryzyko CVD, ponieważ brakuje odpowiednich badań klinicznych z wynikami dotyczącymi CVD.

7.6. AFEREZA LIPOPROTEIN O MAŁEJ GĘSTOŚCI

Rzadko pacjenci z ciężkimi hiperlipidemiami, zwłaszcza homozygotyczną i ciężką heterozygotyczną FH, wymagają oceny specjalisty i rozważenia potrzeby wykonania aferezy LDL. Raz na tydzień lub co dwa tygodnie za pomocą tej kosztownej, ale skutecznej techniki usuwa się LDL i Lp(a) z osocza w krążeniu pozaustrojowym. Oczywiście, zabieg ten wykonuje się tylko w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach.

7.7. PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Ostatnio kilka obiecujących nowych leków dotarło do fazy III badań klinicznych i poinformowano, że skutecznie zmniejszają LDL-C w ciężkich hipercholesterolemiach. Należą do nich inhibitory mikrosomalnego białka transportowego (MTP) [117], mimetyki hormonów tarczycy charakteryzujące się selektywnością wątrobową [118] i oligonukleotydy, takie jak mipomersen, który hamuje szczególnie apo B [119]. Wszystkie te sposoby mogą dalej pomagać w osiąganiu celów terapeutycznych u osób z ciężkimi lub rodzinnymi postaciami hiperlipidemii, zwłaszcza u pacjentów z FH.

Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii przedstawiono w tabeli 14.

8. Leki stosowane w leczeniu hipertriglicydemii

Triglicerydy i ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Chociaż rola TG jako czynnika ryzyka CVD jest przedmiotem zaciepłych dyskusji, to najnowsze dane silnie przemawiają za rolą lipoprotein bogatych w TG jako czynnika ryzyka CVD [121]. Według najnowszych, dużych badań prospektywnych stężenia TG oceniane nie na czczo pozwalają lepiej przewidzieć ryzyko CAD niż na czczo [12, 45]. Nie rozstrzygnięto problemu, czy wpływ dużych stężeń TG na ryzyko CVD można wytłumaczyć dużą liczbą cząstek remnantów, małych gęstych cząstek LDL lub

Tabela 14. Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipercholesterolemii

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Należy przepisać statynę w dawce do największej zalecanej lub największą tolerowaną dawkę, aby osiągnąć docelowe stężenie lipidów	I	A	[15–17]
W przypadku nietolerancji statyn powinno się rozważyć zastosowanie leku wiążącego kwasy żółciowe lub kwasu nikotynowego	IIa	B	[108, 120]
W przypadku nietolerancji statyn można także rozważyć zastosowanie inhibitora wchłaniania cholesterolu w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem wiążącym kwasy żółciowe bądź kwasem nikotynowym	IIb	C	–
Jeśli nie osiągnięto stężenia docelowego, można rozważyć skojarzenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe bądź kwasem nikotynowym	IIb	C	–

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

towarzyszącego małego stężenia HDL [121]. Ostatnio nie-HDL-C okazał się dobrym zastępczym markerem TG i remnantów [42]. Na wzrost znaczenia HTG jako czynnika ryzyka CVD zwraca uwagę fakt, że u około 1/3 dorosłych występuje TG > 1,7 mmol/l (> ~150 mg/dl)[122]. Hipertriglicerydemia może mieć także inne przyczyny (tab. 15).

8.1. POSTĘPOWANIE W HIPERTRIGLICERYDEMII

Działania zapobiegające ostremu zapaleniu trzustki

Bardzo znacznie podwyższone TG jest jednym z głównych klinicznych czynników ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Ryzyko to jest klinicznie istotne, jeśli TG przekracza 10 mmol/l (> ~880 mg/dl) i obowiązkowe są w takich przypadkach działania mające zapobiegać ostremu zapaleniu trzustki. W szczególności HTG jest przyczyną ~10% wszystkich przypadków zapalenia trzustki; może ono wystąpić także u pacjentów, gdy ich stężenie TG wynosi 5–10 mmol/l (~440–880 mg/dl).

Pacjenta z objawami należy przyjąć do szpitala lub zapewnić mu staranną i drobiazgową obserwację wartości TG. Ograniczenie kalorii i zawartości tłuszczu w diecie (zalecane 10–15%) i abstynencja alkoholowa są obowiązkowe. Należy rozpocząć leczenie fibratem (fenofibrat) z kwasami tłuszczowymi n-3 (2–4 g/d.) lub kwasem nikotynowym jako terapią uzupełniającą. U chorych na cukrzycę należy zastosować insulinoterapię, aby osiągnąć dobrą kontrolę glikemii. Na ogół gwałtowne obniżenie wartości TG występuje w ciągu 2–5 dni. W przypadkach ostrych można szybko zmniejszyć to stężenie za pomocą aferezy [123].

Strategie kontrolujące stężenia triglicerydów w osoczu

Mimo że rola TG jako czynnika ryzyka CVD pozostaje niejasna, pożądane jest osiągnięcie stężenia TG na czczo < 1,7 mmol/l lub poniżej ~150 mg/dl.

Tabela 15. Możliwe przyczyny HTG

• Predyspozycja genetyczna
• Otyłość
• Cukrzyca typu 2
• Spożywanie alkoholu
• Dieta bogata w węglowodany proste
• Choroba nerek
• Niedoczynność tarczycy
• Ciąża (fizjologiczne stężenia TG podwajają się w III trymestrze)
• Choroby autoimmunologiczne, takie jak paraproteinemia lub SLE
• Liczne leki, w tym: <ul style="list-style-type: none"> — Kortykosteroidy — Estrogeny, zwłaszcza przyjmowane doustnie — Tamoksyfen — Leki przeciwnadciśnieniowe, np. beta-adrenolityki (poza karwedilem), tiazydny — Izotretynoina — Leki wiążące kwasy żółciowe — Cyklosporyna — Leki przeciwretrowirusowe (inhibitory proteazy) — Leki psychotropowe: fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne II generacji

HTG — hipertriglicerydemia; SLE — toczeń rumieniowaty układowy; TG — triglicerydy

Pierwszym etapem jest zastanowienie się nad możliwymi przyczynami HTG i ocena całkowitego ryzyka CV. Głównym celem jest osiągnięcie docelowego LDL-C na podstawie całkowitego ryzyka CV. W porównaniu z przytłaczającymi dowodami na korzyści z obniżenia LDL-C dowody potwierdzające korzyści z redukcji podwyższonych stężeń TG nadal są ograniczone.

Modyfikacje stylu życia

Dobrze udokumentowano wpływ modyfikacji stylu życia na stężenie TG. Redukcja masy ciała wraz z programem regularnej aktywności fizycznej o umiarkowanym nasileniu może zmniejszyć TG o 20–30% i działania te powinny być taktowane jak obligatoryjne u wszystkich pacjentów z otyłością, MetS lub cukrzycą typu 2.

Leczenie farmakologiczne

Chociaż ryzyko CVD jest zwiększone, jeśli TG na czczo wynoszą $> 1,7$ mmol/l ($> \sim 150$ mg/dl) [121], to zastosowanie leków zmniejszających to stężenie należy rozważyć tylko u osób z TG $> 2,3$ mmol/l ($> \sim 200$ mg/dl), u których nie można obniżyć stężenia TG za pomocą zmian stylu życia, i przy występowaniu dużego całkowitego ryzyka CV.

Do dostępnych opcji leczenia farmakologicznego należą: statyny, fibraty, kwas nikotynowy i n-3 PUFA. Ponieważ statyny wywierają istotny wpływ na śmiertelność, jak również występowanie CVD, są lekami I rzutu w zmniejszaniu zarówno całkowitego ryzyka CVD, jak i umiarkowanie podwyższonych stężeń TG. Silniej działające statyny (atorwastatyna, rosuwastatyna i pitawastatyna) wykazują silne oddziaływanie obniżające stężenia TG, zwłaszcza przy stosowaniu w dużych dawkach i u pacjentów z podwyższonymi TG.

8.2. FIBRATY

Mechanizm działania

Fibraty są agonistami receptorów α aktywowanych proliferatorami peroksydomów (PPAR- α), działając za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Poprzez oddziaływanie z PPAR- α fibraty rekrutują inne kofaktory i regulują ekspresję genów. W rezultacie fibraty cechują się dużą skutecznością w obniżaniu stężeń TG na czczo, jak również stężeń poposiłkowych TG i remnantów cząstek lipoprotein bogatych w triglicerydy (TRL). Działanie fibratów podwyższające HDL-C jest niewielkie [112].

Skuteczność w badaniach klinicznych

Korzyści kliniczne ze stosowania fibratów w monoterapii zostały przedstawione w 4 głównych, prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą placebo: HHS, VA-HIT, BIP oraz FIELD [124–127]. Dane z tych badań pokazywały zgodnie zmniejszenie częstości występowania liczby zawałów serca niezakończonych zgonem (choćby był to często wynik analiz *post-hoc*), wpływ ten był najsilniejszy u badanych z podwyższeniem TG/małym stężeniem HDL-C. Jednak dane dotyczące innych wyników pozostają niejednoznaczne. W ten sposób ogólna skuteczność fibratów dotycząca wyników CVD jest znacznie mniej dokładnie określona niż w przypadku statyn. Najnowsze metaanalizy donoszą, że terapia fibratami zmniejsza częstość występowania poważnych

zdarzeń CVD o 13% [95% przedział ufności (CI): 7–19], przy czym korzyści były największe u pacjentów z podwyższonymi stężeniami TG ($> 2,3$ mmol/l lub $> \sim 200$ mg/dl) [52].

Działania niepożądane i interakcje

Fibraty zasadniczo są dobrze tolerowane, działania niepożądane są łagodne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego występowały u $\sim 5\%$ pacjentów, a wysypki u $\sim 2\%$ [128]. Na ogół najlepiej znanymi kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa związanymi z leczeniem fibratami są miopatia, podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych i kamica żółciowa [128]. W badaniu FIELD stwierdzono małe, ale istotne zwiększenie zapadalności na zapalenie trzustki (0,8% v. 0,5%) i zatorowości płucnej (1,1% v. 0,7%) i nieznamienną tendencję w kierunku wzrostu częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (1,4% v. 1,0%) u osób przyjmujących fenofibrat w porównaniu z placebo; jest to zgodne z danymi pochodzącymi z innych badań nad fibratami [127].

Podwyższenie zarówno CK (> 5 -krotnie powyżej ULN) i ALT (> 3 -krotnie powyżej ULN) stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących fenofibrat w porównaniu z placebo, ale występowanie tych nieprawidłowości pozostawało na poziomie $< 1\%$ w obu grupach leczonych.

W badaniu FIELD wystąpił 1 przypadek rhabdomyolizy w grupie placebo i 3 przypadki w grupie fenofibratu [127]. Ryzyko miopatii było 5,5-krotnie większe przy stosowaniu fibratu w monoterapii, w porównaniu z podawaniem statyny [128]. Ryzyko miopatii było większe u pacjentów z CKD oraz różniło się w zależności od rodzaju fibratu i statyny stosowanych w połączeniu. Można to wytłumaczyć interakcją farmakologiczną między różnymi fibratami i glukuronizacją statyny. Gemfibrozyl hamuje metabolizm statyn na drodze glukuronizacji, co prowadzi do dużego zwiększenia stężenia statyny w osoczu. Ponieważ fenofibrat ma inny szlak farmakokinetyczny niż gemfibrozyl, to ryzyko miopatii jest znacznie mniejsze przy leczeniu skojarzonym [128].

Fibraty jako klasa zwiększają stężenie w surowicy zarówno kreatyniny, jak i homocysteiny w badaniach krótko- i długoterminowych — działanie to wydaje się specyficzne dla fibratów. Kwestią trwającej debaty jest określenie, czy wzrost kreatyniny w surowicy odzwierciedla dysfunkcję nerek, czy też nie, ale niewątpliwie konieczne jest coroczne badanie stężenia kreatyniny, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 2.

Wzrost homocysteiny powodowany przez fibraty uznaje się za stosunkowo nieszkodliwy dla ryzyka CVD. Jednak zwiększenie homocysteiny wywołane przez fibraty może zredukować wzrost zarówno HDL-C, jak i apo A1, co może przyczyniać się do mniejszych korzyści ze stosowania fenofibratów niż szacowane [129]. Duże stężenie homocysteiny sprzyja także zakrzepicy i może tłumaczyć zwiększoną tendencję do występowania zakrzepicy żył głębokich oraz wzrost występowania zatorowości płucnej obserwowane w badaniu FIELD.

8.3. KWAS NIKOTYNOWY

Mechanizm działania

Kwas nikotynowy zmniejsza napływ kwasów tłuszczowych do wątroby i wydzielanie przez nią VLDL; wydaje się, że te działanie odbywa się po części za pośrednictwem lipazy wrażliwej na hormony w tkance tłuszczowej. Kluczowe miejsca działania kwasu nikotynowego znajdują się w wątrobie oraz tkance tłuszczowej. W wątrobie kwas nikotynowy hamuje acylotransferazę-2 diacylglicerolu (DGAT-2), co powoduje zmniejszenie wydzielania cząstek VLDL przez wątrobę, czego odzwierciedleniem jest zmniejszenie zarówno cząstek IDL, jak i LDL [130]. Kwas nikotynowy zwiększa HDL-C i apo A1, przede wszystkim dzięki stymulacji produkcji apo A1 w wątrobie [130]. Powszechnie uznany jest wpływ kwasu nikotynowego na lipolizę i mobilizację kwasów tłuszczowych w adipocytach.

Skuteczność w badaniach klinicznych

Kwas nikotynowy wywiera liczne, korzystne działania na lipidy i lipoproteiny surowicy [130]. Nie tylko skutecznie zmniejsza TG, ale także LDL-C, co odzwierciedla jego wpływ na wszystkie białka zawierające apo B. Kwas nikotynowy zwiększa także ilość lipoprotein zawierających apo A1, co przejawia się wzrostem HDL-C i apo A1. Obecnie stosuje się go głównie w postaci o przedłużonym uwalnianiu (ER). Dobowa dawka 2 g zmniejsza TG o ~20–40% i LDL-C o ~15–18% oraz zwiększa HDL-C o ~15–35% [130]. Obecnie liczba dostępnych danych dotyczących kwasu nikotynowego, będących wynikami randomizowanych badań klinicznych, jest nadal ograniczona [120, 131]. Korzystny wpływ na parametry angiograficzne stwierdzono w badaniach FATS i HATS [132]. U pacjentów leczonych statyną z małym stężeniem HDL-C duża dawka kwasu nikotynowego o zmodyfikowanym uwalnianiu, w porównaniu z placebo, znamienne zmniejszała powierzchnię ściany tętnicy szyjnej, ocenianą ilościowo za pomocą rezonansu magnetycznego po 1 roku [133]. Dwa duże toczące się badania (AIM-HIGH i HPS2-THRIVE), przeprowadzane odpowiednio z użyciem kwasu nikotynowego ER v. placebo dodanych do simwastatyny i kwasu nikotynowego ER/laropirant v. placebo u pacjentów leczonych simwastatyną (dodatkowo, jeśli były wskazania stosowano ezetymib), dostarczą dodatkowych danych na temat wpływu kwasu nikotynowego w skojarzeniu z leczeniem statyną na ryzyko CVD.

W badaniu ARBITER-6 HALTS z udziałem 315 pacjentów kwas nikotynowy ER okazał się bardziej skuteczny niż ezetymib w zmniejszaniu CIMT u osób leczonych statyną z LDL-C < 2,5 mmol/l (< ~100 mg/dl) [134].

Działania niepożądane i interakcje

W praktyce klinicznej reakcje skórne (zaczerwienienie skóry twarzy) są najczęstszymi i dokuczliwymi działaniami niepożądanymi stosowania kwasu nikotynowego i jego po-

chodnych; często nie pozwalają na zwiększenie dawki do zapewniającej maksymalną skuteczność, nawet przy zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego jako modulatora czerwienienia skóry twarzy. Do innych działań niepożądanych kwasu nikotynowego należą hiperurykemia, toksyczność wątrobowa i rogowacenie ciemne. Niedawno odkryto w adipocytach specyficzne receptory dla kwasu nikotynowego [receptor sprzężony z białkiem G (GPR) 109A i GPR 109B]. Co ciekawe, obecność tych receptorów w makrofagach skóry może być powiązana z najbardziej zaznaczonym działaniem niepożądanym kwasu nikotynowego — zjawiskiem czerwienienia skóry twarzy, z towarzyszącym swędzeniem i mrowieniem. Mediatorem jest prostaglandyna D2 uwalniana z kwasu arachidonowego. Laropirant jest selektywnym antagonistą działania prostaglandyny D2 na poziomie receptorowym. Połączenie kwasu nikotynowego/laropirantu zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) do użytku klinicznego. W ostatnim badaniu wykazano, że < 15% nowych osób stosujących kwas nikotynowy ER nadal przyjmowało lek po 1 roku. Ostatnio wprowadzone połączenie z laropirantem może być pomocne w zmniejszaniu występowania tego działania niepożądanego. Podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych u osób przyjmujących kwas nikotynowy ER występowało rzadziej (< 1%) niż w przypadku poprzednich postaci kwasu nikotynowego. Kwestia, że kwas nikotynowy może zaburzać kontrolę glikemii, zwiększając stężenie glukozy we krwi, budzi obawy przy leczeniu chorych na cukrzycę. W praktyce klinicznej można zwiększyć dawkę leku hipoglikemizującego, aby pokonać te niekorzystne działania.

8.4. KWASY TŁUSZCZOWE N-3

Mechanizm działania

Kwasy tłuszczowe n-3 [kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA)] są składnikami oleju rybnego i diety śródziemnomorskiej stosowanymi do obniżania TG. Kwasy tłuszczowe n-3 w dawkach farmakologicznych (> 2 g/d.) wpływają na lipidy i lipoproteiny surowicy, zwłaszcza na stężenie VLDL. Podstawowy mechanizm ich działania jest słabo poznany, chociaż może się wiązać, co najmniej częściowo, z ich zdolnością do oddziaływania na PPAR i zmniejszania wydzielania apo B.

Skuteczność w badaniach klinicznych

Olej rybny zmniejsza TG o ~30%, ale jego wpływ na inne lipoproteiny jest niewielki. Niezbędne jest uzyskanie większej liczby szczegółowych danych dotyczących wyników klinicznych, aby było uzasadnione przepisywanie kwasów tłuszczowych n-3 [135]. Zalecane dawki całkowitego EPA i DHA stosowane w celu zmniejszania TG wynoszą 2–4 g/d. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła przyjmowanie kwasów tłuszczowych n-3 (produkty na receptę) jako dodatku do diety, jeśli stężenie TG przekracza 5,6 mmol/l

(496 mg/dl). Średnia redukcja TG to ~30% i korzyści wydają się zależne od dawki, wynosząc ~45% u pacjentów z wyjściowymi wartościami TG > 5,6 mmol/l (496 mg/dl) [135]. W najnowszym badaniu japońskim dotyczącym pacjentów z hipercholesterolemią stwierdzono 19-procentową redukcję przypadków CVD [136], ale dane pozostają nieprzekonujące [137] i ich skuteczność kliniczna wydaje się być związana z działaniami nielipidowymi [138].

Bezpieczeństwo i interakcje

Podawanie kwasów tłuszczowych n-3 wydaje się bezpieczne i pozbawione istotnych klinicznie interakcji. Jednak ich działania przeciwzakrzepowe mogą zwiększać skłonność do krwawień, zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu z kwasem acetylosalicylowym/klopidogrelem.

8.5. LECZENIE SKOJARZONE

8.5.1. Statyny i fibraty

W badaniach klinicznych wykazano, że skojarzenie statyny i fibratu, a zwłaszcza fenofibratu, bezafibratu lub ciprofibratu, powoduje istotnie silniejsze obniżenie LDL-C i TG, jak również większe podwyższenie HDL-C niż monoterapia jakimkolwiek z tych leków [139]. Ponieważ monoterapia zarówno fibratami, jak i statynami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem miopatii, to ryzyko może być zwiększone przy łącznym stosowaniu tych leków, zwłaszcza jeśli dawki statyny są bardzo duże. Jednak ryzyko miopatii jest 15-krotnie większe przy przyjmowaniu gemfibrozylu niż fenofibratu w leczeniu skojarzonym z jakąkolwiek z 5 powszechnie stosowanych statyn [140]. Dlatego wydaje się, że nie jest to najprawdopodobniej efekt fibratów jako klasy, ale raczej problem dotyczący tylko gemfibrozylu. Z wielu badań wynika, że fibraty, a zwłaszcza fenofibrat z powodu jego potencjalnie mniejszego działania miopatycznego, mogą być przepisywane razem ze statynami w celu poprawy osiągania celów lipidowych u pacjentów z aterogenną złożoną dyslipidemią, zwłaszcza u chorych z MetS i/lub cukrzycą. Pacjentów nadal należy poinstruować o objawach alarmowych (ból mięśni), ale ponieważ takie działania uboczne występują bardzo rzadko, to nie powinny być powodem do odmawiania leczenia skojarzonego osobom, które naprawdę go potrzebują. To połączenie powinno się zalecać z rozwagą pacjentom, którzy otrzymują także inne leki metabolizowane przez cytochrom P450. Najlepiej przyjmować fibraty rano, a statyny wieczorem, aby zminimalizować jednoczesne wystąpienie maksymalnych stężeń obu dawek leków. Zaleca się unikanie dodawania gemfibrozylu do statyny.

W badaniu ACCORD [141] u chorych na cukrzycę typu 2 leczenie skojarzone fenofibratem z simwastatyną nie zmniejszało występowania CVD, w porównaniu z simwastatyną w monoterapii, gdy wszystkich pacjentów analizowano łącznie. Jednak chorzy, których stężenie TG znajdowało się w najwyższym tercylu wartości ($\geq 2,3$ mmol/l lub ≥ 204 mg/dl),

a stężenie HDL-C w najniższym tercylu ($\leq 0,88$ mmol/l lub ≤ 34 mg/dl), stanowili 17% wszystkich osób uczestniczących i, jak się wydaje, odnosili korzyści z leczenia skojarzonego. Powyższe rezultaty są podobne do uzyskanych w analizach *post-hoc* badań HHS [124], BIP [126] i FIELD [127]. Dlatego wyniki pochodzące z badania ACCORD i z poprzednich badań wskazują, że dodanie fenofibratu do statyny może przynieść korzyści określonym chorym na cukrzycę typu 2 i z zaburzeniami dyslipidemicznymi, charakteryzującymi się dużym stężeniem TG/małym HDL-C.

8.5.2. Statyny i kwas nikotynowy

Leczenie skojarzone kwasem nikotynowym ER w połączeniu ze średnią dawką statyny pozwala istotnie lepiej zwiększyć stężenia HDL-C i zmniejszyć TG niż zastosowanie dużej dawki statyny lub połączenia statyny i ezetymibu [142]. W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie statynę, najczęściej simwastatynę lub atorwastatynę i kwas nikotynowy, donoszono o podobnej zapadalności na niekorzystne zdarzenia o jakiegokolwiek przyczynie, a częstość występowania zaczerwienienia skóry twarzy była podobna u osób otrzymujących statyny i nieotrzymujących tego leku. Potrójne leczenie skojarzone z zastosowaniem kwasu nikotynowego, simwastatyny i ezetymibu cechowało się większym obniżaniem LDL-C i silniejszym zwiększaniem HDL-C w porównaniu z terapią każdym z tych leków osobno lub leczeniem statyną/ezetymibem [143]. W kilku badaniach wykazano, że połączenie kwasu nikotynowego i kolestypolu powoduje większą częstość występowania bezwzględnej regresji zmian miażdżycowych niż stosowanie samego kolestypolu [144]. W badaniu HATS wykazano nie tylko małą regresję ocenianych angiograficznie blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych z powodu leczenia skojarzonego kwasem nikotynowym i statyną, w porównaniu z progresją obserwowaną w grupie placebo, ale także o 90% mniejsze ryzyko zdarzeń CV, chociaż w bardzo małej grupie pacjentów [145].

8.5.3. Statyny i kwasy tłuszczowe n-3

Leczenie skojarzone kwasami tłuszczowymi n-3 w dawce 4 g/d. i simwastatyną powodowało silniejszą redukcję stężenia TG i mały, ale istotny wzrost HDL-C, w porównaniu z monoterapią statyną [146]. Dodanie kwasów tłuszczowych n-3 do prawastatyny i fenofibratu w potrójnym leczeniu skojarzonym przyczynia się do dalszego zmniejszenia stężenia TG i również homocysteiny u pacjentów z dyslipidemią cukrzycową. Nie opisano istotnych interakcji między kwasami tłuszczowymi n-3 a innymi lekami. W jednym badaniu EPA stosowane łącznie z małą dawką prawastatyny lub simwastatyny, w porównaniu z leczeniem samą statyną, zmniejszyły częstość występowania poważnych zdarzeń wieńcowych bez wpływu na liczbę nagłych zgonów sercowych [136]. Jednak ponieważ te rezultaty osiągnięto bez jakiegokolwiek istotnej zmiany TC, LDL-C lub

Tabela 16. Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego HTG

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów ze szczególnie dużym ryzykiem (patrz wcześniej) należy obniżyć HTG z wykorzystaniem następujących leków:			
• zaleca się: fibraty	I	B	[127]
• powinno się rozważyć: kwas nikotynowy	IIa	B	[131]
kwasy tłuszczowe n-3	IIa	C	–
kwasy tłuszczowe n-3	IIa	B	[135, 136]
statynę + kwas nikotynowy ^c	IIa	A	[142, 145]
statynę + fibrat ^c	IIa	C	–
• można rozważyć: leczenie skojarzone z kwasami tłuszczowymi n-3 ^d	IIb	B	[146]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cDowody na dodatkowe działanie hipolipemizujące w porównaniu z monoterapią

^dDowody na zapobieganie CVD przy zastosowaniu leczenia skojarzonego są, ogólnie rzecz biorąc, ograniczone
CVD — choroba sercowo-naczyniowa; HTG — hipertriglicerydemia

HDL-C, jedynie przy małym zmniejszeniu TG, to EPA mogą zmniejszać ryzyko CAD za pomocą innych mechanizmów niż obniżanie LDL-C. W analizie podgrup takie leczenie skojarzone także zmniejszało częstość występowania zdarzeń CAD u pacjentów z dużym ryzykiem z MetS i układem zaburzeń dyslipidemicznych, z dużym stężeniem TG/małym HDL-C [147].

Zalecenia dotyczące farmakoterapii w HTG przedstawiono w tabeli 16.

9. Leki wpływające na lipoproteiny o dużej gęstości

Lipoproteiny o dużej gęstości i ryzyko choroby sercowo-naczyniowej

Małe stężenia HDL-C stanowią silny, niezależny i negatywny czynnik predykcyjny ryzyka przedwczesnego rozwoju miażdżycy i CVD [11]. Ponadto zmniejszenie ryzyka CV względem stężeń HDL-C jest szczególnie spektakularne w zakresie stężeń HDL-C ~0,65–1,17 mmol/l (25–45 mg/dl) [148]. Wzrost HDL-C o $\geq 7,5\%$, razem z obniżeniem LDL-C do wartości docelowych $< 2,0$ mmol/l (poniżej ~80 mg/dl), było minimalnym warunkiem do regresji blaszki miażdżycowej w metaanalizie 4 badań interwencyjnych, w których zastosowano wewnątrznaczyniowe badanie ultrasonograficzne do oceny zmian objętości blaszki miażdżycowej [149].

Małe stężenia HDL-C w osoczu często są charakterystyczne dla cukrzycy typu 2, jak również mieszanej lub złożonej dyslipidemii, stanów niewydolności nerek i wątroby oraz chorób autoimmunologicznych. Poza małym stężeniem HDL-C te stany chorobowe cechują się HTG umiarkowanego lub znacznego stopnia. Wewnątrznaczyniowy metabolizm lipoprotein bogatych w TG (głównie VLDL) jest silnie

związany z metabolizmem HDL. Polekowy wzrost HDL-C może prowadzić do korzystnego zmniejszenia zawartości cholesterolu zarówno w VLDL, jak i LDL; wielkość obniżenia cholesterolu frakcji VLDL (VLDL-C) i LDL-C w tych okolicznościach przejawia tendencję do wyraźnych różnic, ponieważ zależy od mechanizmów działania zastosowanych środków farmakologicznych, zastosowanej dawki oraz wyjściowego fenotypu lipidowego. Ponadto odsetek wzrostu HDL-C po leczeniu na ogół jest większy u osób z najniższymi wyjściowymi stężeniami [150].

Dostępnych jest niewiele opcji pozwalających na podwyższenie małego stężenia HDL-C. Choć można je zwiększyć o do ~10% za pomocą realizacji terapeutycznych zmian stylu życia, w tym redukcji masy ciała, ćwiczeń fizycznych, zaprzestania palenia tytoniu i umiarkowanego spożywania alkoholu, to wielu pacjentów może wymagać także interwencji farmakologicznych do osiągnięcia stężeń docelowych. Jednak nadal brakuje jasnych, bezpośrednich dowodów, że podwyższenie HDL-C rzeczywiście przyczyni się do prewencji CVD. Jest to przedmiotem badań dal-OUTCOMES, HPS2-THRIVE (kwas nikotynowy plus statyna), AIM-HIGH (kwas nikotynowy u osób wcześniej stosujących statynę) i REVEAL.

9.1. STATYNY

Statyny wywołują niewielki wzrost HDL-C. W najnowszej metaanalizie [146] kilku badań interwencyjnych z udziałem pacjentów z dyslipidemią zwiększenie stężenia HDL-C różniło się w zależności od dawki odpowiednich statyn; było ono typowo ograniczone do zakresu 5–10%.

W związku ze znacznym zmniejszeniem stężenia aterogennych lipoprotein zawierających apo B za pomocą statyn trudno ocenić stopień, w jakim mniejszy wpływ na stężenie HDL-C może przyczyniać się do ogólnie obserwowanego zmniejszenia ryzyka CV, zgodnie obserwowanego w bada-

niach interwencyjnych ze statynami. Jednak mimo takiego działania podwyższone ryzyko CV związane z małym stężeniem HDL-C zostało tylko częściowo skorygowane przez leczenie statyną w badaniu TNT [151].

9.2. FIBRATY

Fibraty jako klasa różnią się swoim potencjałem do modulowania aterogennego profilu lipidowego, jednocześnie obniżając stężenie TG (do 50%) i powodując wzrost HDL-C (do 10–15% w badaniach krótkoterminowych). Jednak efekt podwyższania stężenia HDL był wyraźnie mniejszy (< 5%) w długoterminowych badaniach interwencyjnych z udziałem chorych na cukrzycę typu 2 [127, 141]; wydaje się, że odzwierciedla to różnice w ich względnym powinowactwie do PPAR, a zwłaszcza do PPAR- α [152].

9.3. KWAS NIKOTYNOWY

Wydaje się, że kwas nikotynowy podwyższa stężenie HDL-C, częściowo zmniejszając katabolizm HDL, a w głównej mierze zwiększając syntezę apo A1 przez wątrobę. To drugie działanie uznaje się za bardziej istotne dla czynności HDL [112].

Skuteczność w badaniach klinicznych, działania niepożądane i interakcje lekowe opisano w podrozdziale 8.3.

9.4. INHIBITORY BIAŁKA TRANSPORTUJĄCEGO ESTRY CHOLESTEROLU

Jak dotąd najbardziej skuteczną metodą farmakologiczną podwyższenia małego stężenia HDL-C jest bezpośrednie hamowanie białka transportującego estry cholesterolu (CETP) przez małe cząstki inhibitora, co może wywoływać wzrost HDL-C o $\geq 100\%$, przy zależności efektu od dawki. Spośród 3 pierwotnie stworzonych inhibitorów CETP (torcetrapib, dalcetrapib i anacetrapib) wycofano torcetrapib z powodu wzrostu śmiertelności w ramieniu tego leku w badaniu ILLUMINATE [153].

Ujmując retrospektywnie, wydaje się, że szkodliwe działanie torcetrapibu wynikało głównie z toksyczności związanej z aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS). Nadal trwają prace nad dalcetrapibem i anacetrapibem, ostatnio rozpoczęto badanie dal-OUTCOMES, oceniające bezpieczeństwo i wyniki stosowania dalcetrapibu u pacjentów z ACS. Rozpoczęcie fazy III badania z anacetrapibem (REVEAL) zaplanowano na 2011 rok.

9.5. PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Daje się zauważyć wyraźny postęp w poszukiwaniu skutecznych leków podwyższających HDL-C i apo A1, z jednoczesnym korzystnym wpływem na miażdżycę i zdarzenia CV. Główne zainteresowanie skupia się na peptydach będących mimetykami apo A1, które działają nie tylko przy usuwaniu cholesterolu z komórki, ale mogą mieć także wpływ przeciwzapalny.

Tabela 17. Zalecenia farmakoterapii w przypadku małego stężenia HDL-C

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Kwas nikotynowy jest obecnie najbardziej skutecznym lekiem podwyższającym HDL-C i należy rozważyć jego zastosowanie	IIa	A	[112]
Statyny i fibraty podwyższają HDL-C w podobnym stopniu i można rozważyć zastosowanie tych leków	IIb	B	[141, 151]
Skuteczność fibratów w zwiększaniu HDL-C może być osłabiona u chorych na cukrzycę typu 2	IIb	B	[127, 141]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Tabela 18. Podsumowanie skuteczności farmakoterapii skojarzonej w leczeniu dyslipidemii mieszanych

<ul style="list-style-type: none"> W dyslipidemii mieszanej można rozważyć podwyższenie stężenia HDL-C i obniżenie TG, oprócz obniżenia LDL-C, które można osiągnąć, stosując statynę. Można rozważyć skojarzenie statyny z kwasem nikotynowym, ale działanie niepożądane w postaci zaczerwienienia skóry twarzy może wpływać na przestrzeganie zaleceń
<ul style="list-style-type: none"> Połączenie statyn z fibratami można rozważyć przy zapewnieniu monitorowania pod kątem miopatii, ale należy unikać połączenia z gemfibrozylem
<ul style="list-style-type: none"> Jeśli przy stosowaniu statyn lub fibratów nie udało się uzyskać kontroli TG, można zalecić kwasy tłuszczowe n-3, aby dalej obniżyć TG; te połączenia są bezpieczne i dobrze tolerowane

HDL-C — cholesterol lipoprotein frakcji dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TG — triglicerydy

W tabeli 17 wymieniono zalecenia dotyczące wyboru farmakoterapii przy leczeniu mającemu na celu zwiększenie stężenia HDL-C.

Tabela 18 stanowi podsumowanie skuteczności leczenia skojarzonego w dyslipidemiach mieszanych.

10. Leczenie dyslipidemii w różnych sytuacjach klinicznych

10.1. DYSLIPIDEMIE RODZINNE

Stężenia lipidów w osoczu w bardzo dużym zakresie są określane poprzez czynniki genetyczne. W bardziej krańcowej postaci objawia się to w formie hiperlipidemii rodzinnej. Zidentyfikowano kilka jednogenowych zaburzeń lipidowych, spośród których najpowszechniej występuje FH, silnie związana z CVD. Najczęściej model dziedziczenia nie wskazuje,

iz występuje poważne zaburzenie dotyczące jednego genu (jednogenowe) powodujące nieprawidłowości, lecz raczej, że powoduje je więcej niż jeden wariant genu lipoproteiny, którego oddziaływanie jest stosunkowo niewielkie, ale w połączeniu z innym lub innymi ma większy wpływ na TC, TG lub HDL-C. Ten model dziedziczenia jest nazywany wielogenowym. Bardzo często stwierdza się, że podwyższone stężenia LDL-C, TG lub małe stężenie HDL-C dotyczą kilku członków rodziny.

10.1.1. Rodzinna hiperlipidemia mieszana

Rodzinna hiperlipidemia mieszana jest genetyczną dyslipidemią (1:100), charakteryzującą się dużą chorobowością, będącą ważną przyczyną przedwczesnej CAD. Cechuje się podwyższonym stężeniem LDL-C, TG lub obu. Fenotyp różni się nawet wśród członków tej samej rodziny. Fenotyp FCH nakłada się z fenotypem cukrzycy typu 2 i MetS. Rodzinna hiperlipidemia mieszana jest złożoną chorobą, a jej fenotyp jest określany przez interakcje licznych genów decydujących o podatności i środowisku. Fenotyp, nawet w obrębie rodziny, wykazuje dużą zmienność wewnątrz- i zewnątrzrodzinną w zakresie stężeń lipidów (TG, LDL-C, HDL-C i apo B). Dlatego w praktyce klinicznej to rozpoznanie jest często przeoczone; połączenie apo B > 120 mg/dl + TG > 1,5 mmol/l (133 mg/dl) z przedwczesną CVD w wywiadzie rodzinnym można wykorzystać w identyfikacji osób, które prawdopodobnie mają FCH [154]. Obecnie trwa badanie, którego celem jest zdefiniowanie markerów genetycznych; można mieć nadzieję, że ułatwi ono rozpoznanie tej częstej dyslipidemii uwarunkowanej genetycznie.

Pojęcie FCH jest także wartościowe klinicznie w ocenie ryzyka CV. Podkreśla zarówno znaczenie uwzględniania wywiadu rodzinnego przy podejmowaniu decyzji dotyczących stopnia intensywności leczenia dyslipidemii, jak i fakt, że podwyższone stężenia LDL-C wiążą się z większym ryzykiem przy obecności HTG. Wykazano, że leczenie statyną zmniejsza ryzyko CV w takim samym względnym stopniu u osób z HTG, jak i bez. Ponieważ bezwzględne ryzyko jest często większe u osób z HTG, to mogą one odnieść znaczne korzyści z leczenia obniżającego stężenie cholesterolu.

10.1.2. Hipercholesterolemia rodzinna

Postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) dotyczy ~1 na 500 osób pochodzenia europejskiego. Jest dziedziczona dominująco, penetracja jest na ogół pełna. Osoby nią dotknięte zwykle charakteryzują się stężeniami LDL-C 2-krotnie większymi niż u ich zdrowego rodzeństwa. Dzieje się tak, ponieważ zmniejsza się odsetek LDL krążącego w krwiobiegu, który może zostać zkatabolizowany. Najczęściej jest spowodowana mutacją LDLR. Bardzo rzadko zespół HeFH może wynikać z mutacji innych genów niż LDLR. Jed-

nym z nich jest konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna 9 (PCSK9) i inne apo B.

Klinicznie HeFH można rozpoznać przy szczególnie dużych stężeniach LDL-C w zakresie 5–10 mmol/l (~200–400 mg/dl) u dorosłych. Na ogół stężenia TG są prawidłowe, ale bardzo rzadko mogą być podwyższone u dorosłych, zwłaszcza jeśli są otyli. Typowi pacjenci z HeFH mogą nie sprawiać wrażenia osoby podatnej na wystąpienie choroby wieńcowej zgodnie z pojęciem klinicystów. Oszacowanie zagrożenia CVD tylko za pomocą metod opartych na równaniach wielu zmiennych nie wystarcza do oceny ryzyka u osoby z FH. Ponadto ryzyko związane z HeFH można znacznie złagodzić, stosując wczesnie leczenie. W przypadku braku leczenia u większości mężczyzn i kobiet dotkniętych HeFH wystąpi objawowa choroba wieńcowa przed 60. rokiem życia, a połowa mężczyzn i 15% kobiet umrze. Jednak pacjenci, którzy znajdą się pod opieką poradni zaburzeń lipidowych przed rozwojem klinicznej CAD, przy prawidłowym leczeniu mogą osiągnąć prawidłową, oczekiwaną długość życia [155]. W raporcie NICE można znaleźć obszerny przegląd literatury dotyczącej FH i jej leczenia [156].

Strategia rozpoznawania przypadków heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej

Wywiad rodzinny. Często zwraca się uwagę na możliwość rodzinnego występowania HeFH, ze względu na obecność zdarzeń wieńcowych u członków rodziny w młodym wieku. Ponieważ nawet w przypadku HeFH kobiety cechują się mniejszym ryzykiem CAD, mężczyzna może odziedziczyć HeFH od swojej matki i mogą wystąpić u niego objawy CAD, zanim wystąpią one u jego matki. Obciążenie w wywiadzie rodzinnym wczesnym występowaniem CVD stwierdza się oczywiście także zbyt często w krajach o chorobowości związanej z CVD z innych powodów niż HeFH. Poleganie na wywiadzie rodzinnym przy rozpoznawaniu HeFH może zatem być zawodne. Jednak podwyższone stężenie TC przy obecności CAD u mężczyzny przed 50. rokiem życia lub u kobiety w wielu < 60 lat zawsze powinno prowadzić do badań przesiewowych rodziny w kierunku innych przypadków podwyższonego TC.

Żółtaki ścięgien. Stwierdzenie obwódki rogówki lub kępek żółtych u młodych osób powinno zawsze skłaniać do pomiaru TC, ale żadna z tych zmian nie jest swoista dla HeFH. Obecność żółtaków ścięgien jest natomiast w zasadzie diagnostyczna dla HeFH. Innymi przyczynami mogą być homozygotyczna FH (HoFH), ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta i sitosterolemia, które występują bardzo rzadko. Najczęstszymi lokalizacjami, w których stwierdza się żółtaki ścięgien, są ścięgna prostowników na grzbiecie dłoni i ścięgno Achillesa. W określeniu fenotypu HeFH w znacznym stopniu wykorzystano kryteria MedPed i WHO (tab. 19) [157]. Innymi, powszechnie stosowanymi są kryteria holenderskie [158]

Tabela 19. Kryteria diagnostyczne do rozpoznania klinicznego HeFH według MedPed i WHO [158]

	Kryterium	Wynik
Wywiad rodzinny	Krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną CAD ^a i/lub krewny I stopnia z LDL-C > 95. centyla	1
	Krewny I stopnia z Tx i/lub dzieci < 18 lat z LDL-C > 95. centyla	2
Wywiad kliniczny	Rozpoznano u chorego przedwczesną CAD ^a	2
	U chorego występuje przedwczesna choroba naczyń mózgowych/obwodowych	1
Badanie fizykalne	Tx	6
	Obwódka rogowki < 45. rz.	4
LDL-C	> 8,5 mmol/l (> ~330 mg/dl)	8
	6,5–8,4 mmol/l (~250–329 mg/dl)	5
	5,0–6,4 mmol/l (~190–249 mg/dl)	3
	4,0–4,9 mmol/l (~155–189 mg/dl)	1
Pewna FH		Wynik > 8
Prawdopodobna FH		Wynik 6–8
Możliwa FH		Wynik 3–5
Brak rozpoznania		Wynik < 3

^aPrzedwczesna CAD: u mężczyzn przed 55. rz, u kobiet — przed 60. rz.

CAD — choroba wieńcowa; FH — hipercholesterolemia rodzinna; HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Tx — zóttaki ścięgien; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia

i kryteria z rejestru Simon Broome [159]. Zastosowanie powiązanych z wiekiem stężeń LDL-C w kryteriach holenderskich pomaga w ustaleniu rozpoznania w dzieciństwie.

Badania przesiewowe w dzieciństwie. U osób z HeFH duże stężenia TC są obecne już od urodzenia. Ponieważ występuje niewiele innych przyczyn podwyższonego stężenia cholesterolu w dzieciństwie, to wykrycie zwiększenia LDL-C pozwala właściwie na rozpoznanie HeFH. Najlepiej unikać pomiaru TC w pierwszych 6 tygodniach po urodzeniu, ponieważ duże stężenie HDL-C może maskować wysokie stężenie LDL-C w HeFH. Po tym okresie pomiar TC może być, w odróżnieniu od dorosłych, w zasadzie diagnostyczny. Stężenie TC w dzieciństwie wzrasta do przedpokwitaniowego przyspieszenia wzrostu, kiedy to obniża się do chwili, gdy zatrzymuje się przyspieszenie wzrostu, po czym następuje wzrost do stężeń charakteryzujących dorosłych. Należy jednak pamiętać, że dzieci w rodzinach, w których jeden członek rodziny jest już dotknięty HeFH, prawdopodobnie otrzymują odpowiednią dietę, więc graniczne przypadki w takich rodzinach należy oceniać z ostrożnością. W tych okolicznościach rozpoznanie na podstawie DNA może być najbardziej wartościowe.

Kaskadowe badania przesiewowe rodzin z wykorzystaniem fenotypu. Badania przesiewowe pod kątem ryzyka CVD na poziomie kraju na ogół nie rozpoczynają się przed 40.–50. rokiem życia. W kaskadowych badaniach przesiewowych rodzin obszerny wywiad rodzinny uzyskuje się od pacjentów z pewnym rozpoznaniem HeFH będących pod opieką poradni leczenia zaburzeń lipidowych. Wywiad rodzinny, który obejmuje dane kontaktowe krewnych, na ogół jest zbierany przez specjalnie przeszkoloną pielęgniarkę, która

następnie umawia się z członkami rodziny w celu określenia ich profiliów lipoprotein. Spodziewana liczba nowych przypadków wynosi ~50% krewnych poddanych badaniom przesiewowym, co jest bliskie wartości obserwowanej w praktyce. Proces ten może być powtarzany dla każdego nowo wykrytego przypadku (kaskadowość). System wymaga założenia krajowej sieci poradni leczenia zaburzeń lipidowych i świadomości GP, kardiologów, innych lekarzy i pielęgniarek tego procesu oraz konieczności kierowania podejrzewanych przypadków do poradni leczenia zaburzeń lipidowych.

Genotypowanie. Identyfikacja mutacji powodującej HeFH u jednostkowych pacjentów jest znacznie łatwiejsza, jeśli liczba mutacji, które mogą prawdopodobnie wystąpić, jest stosunkowo niewielka. Oczywiście, jak tylko mutacja w danej rodzinie zostanie odkryta, to proces badań przesiewowych innych członków rodziny staje się łatwiejszy i znacznie mniej kosztowny. Identyfikacja mutacji u innych może wymagać sekwencjonowania LDLR, PCSK9 i apo B. Wyspecjalizowane poradnie lipidowe i laboratoria mogą wykonywać te badania.

Leczenie. Z całą stanowczością należy podkreślić, że postępowanie w przypadku HeFH nie obejmuje tylko porad dotyczących zdrowego stylu życia i przepisywania leków hipolipemizujących, ale także zapewnienie pacjentom szybkiego dostępu do badań pozwalających wykryć obecność istotnej choroby miażdżycowo-zakrzepowej. Najlepiej aby postępowaniem w HeFH zajmowały się poradnie lipidowe. W przypadku tej choroby ważne jest poradnictwo dotyczące stylu życia, zwłaszcza zalecenia obejmujące dietę i unikanie palenia tytoniu.

Farmakoterapia powinna być rygorystyczna, ale jednocześnie prowadzona ostrożnie u kobiet w wieku rozrodczym [155]. Wydaje się, że nie ma powodu przyjmowania innych wartości

Tabela 20. Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia HeFH

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
FH należy podejrzewać w przypadku wystąpienia CVD u mężczyzn < 50 lat lub u kobiet < 60 lat, u osób, u których krewnych występuje przedwczesna CVD, lub u osób z rozpoznaną FH w rodzinie	I	C
Zaleca się potwierdzenie rozpoznania za pomocą kryteriów klinicznych lub analizy DNA, gdy tylko pozwalają na to dostępne środki	I	C
Po rozpoznaniu HeFH u pacjenta są wskazane badania przesiewowe rodziny; jeśli pozwalają na to środki, to zaleca się wykonanie kaskadowego badania przesiewowego	I	C
W HeFH zaleca się stosowanie dużej dawki statyny, a jeśli jest to konieczne, w skojarzeniu z inhibitorami wchłaniania cholesterolu i/lub lekami wiążącymi kwasy żółciowe	I	C
W przypadku dzieci rodziców z FH zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ustalenie rozpoznania tak wcześnie, jak to możliwe edukację dotyczącą stosowania właściwej diety stosowanie farmakoterapii w późnym dzieciństwie lub w wieku dojrzewania 	I	C
Dzieci z HoFH wymagają specjalnej opieki już od 1. rż.	I	C
Leczenie ma na celu uzyskanie wartości docelowych LDL-C dla osób o dużym ryzyku (< 2,5 mmol/l, < ~100 mg/dl) lub w przypadku obecności CVD u osób z bardzo dużym ryzykiem (< 1,8 mmol/l, < ~70 mg/dl). Jeśli nie można osiągnąć wartości docelowych, powinno się osiągnąć maksymalną redukcję LDL-C przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach	Ila	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

CVD — choroba sercowo-naczyniowa; FH — hipercholesterolemia rodzinna; HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; HoFH — homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

docelowych LDL-C niż u innych pacjentów z wyraźnie zwiększonym ryzykiem. Należy mieć jednak świadomość, że nawet przy leczeniu z zastosowaniem maksymalnych dawek nie można oczekiwać, iż u pacjentów ze szczególnie dużym stężeniem LDL-C przed leczeniem osiągnięte zostanie stężenie < 1,8 mmol/l (< ~70 mg/dl); maksymalna redukcja LDL-C, którą można osiągnąć bez skutków ubocznych, powinna być poziomem docelowym. Na ogół konieczne jest zastosowanie atorwastatyny lub rosuwastatyny w stopniowo zwiększanych dawkach do wartości maksymalnych. W przypadku osób, u których LDL-C mimo tego leczenia pozostaje nadal zbyt wysokie, należy brać pod uwagę leczenie skojarzone (patrz wcześniej).

W tabeli 20 umieszczono zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia pacjentów z HeFH.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Stwierdza się ją rzadko w populacjach Europy (~1/10⁶ urodzeń), chyba że występuje efekt genu założyciela lub pokrewieństwo, co można na przykład spotkać u emigrantów z Azji. Gdy u obojga rodziców stwierdzi się HeFH, wtedy jest możliwość (1/4), że ich dziecko urodzi się z HoFH. Jeśli heterozygotyczni rodzice nie są spokrewnieni, to jest bardzo mało prawdopodobne, aby mieli taką samą mutację i w ten sposób ich dziecko z klinicznym rozpoznaniem HoFH według kryteriów *stricte* genetycznych będzie złożoną heterozygotą. Mimo wszystko HoFH jest zawsze niezwykle poważną chorobą, która, jeśli jest nieleczona, prowadzi do zgonu zwykle w wieku dojrzewania lub we wczesnym wieku dorosłym z powodu zawału serca lub zwężenia zastawki aortalnej. Najgorsze rokowanie występuje

w przypadku, gdy obie mutacje prowadzą do pełnej niewydolności ekspresji LDLR, w porównaniu z wadliwą ekspresją LDLR [160]. Możliwe jest postawienie diagnozy w okresie prenatalnym. W przypadku planowanej ciąży należy oznaczyć stężenie TC u partnera osoby z HeFH, aby wykluczyć możliwość, że on/ona ma także HeFH.

U dzieci dotkniętych tą chorobą występują rumiane żółtaki ścięgien, pomarańczowo-żółte podskórne żółtaki płaskie, guzowate żółtaki na pośladkach, dole przedłokciowym, kolanach i rękach, typowo w przestrzeniach międzypalcowych. Leczenie statynami i aferezą LDL należy prowadzić w wyspecjalizowanych ośrodkach od wczesnego wieku. W celu zwiększenia redukcji LDL można stosować inhibitory MTP i antysensowny apo B. Często konieczne jest wykonanie CABG w późnym okresie nastoletnim lub wczesnym okresie II dekady życia. Jeśli podejmuje się przeszczepienia serca, to należy rozważyć także przeszczepienie wątroby w celu zapewnienia działania wątrobowych LDLR.

10.1.3. Dysbetalipoproteinemia rodzinna

Dysbetalipoproteinemia rodzinna (synonimy: hiperlipoproteinemia typu III, choroba usuwania remnantów) występuje rzadko i na ogół dziedziczy się autosomalnie recesywnie, ze zmienną penetracją. Rzadko stwierdza się ją u kobiet przed menopauzą. Większość przypadków to homozygoty apo E2. Apolipoproteina E jest ważna dla wątrobowego klirensu remnantów chylomikronów i IDL. Apolipoproteina E2 wiąże się trudniej niż E3 lub E4 do receptorów wątrobowych.

Tabela 21. Genetyczne zaburzenia metabolizmu lipoprotein

Zaburzenie	Chorobowość	Gen(y)	Wpływ na lipoproteiny
HeFH	1/500	<i>LDLR</i> <i>PCSK9</i> <i>APO B</i>	↑ LDL
HoFH	1/10 ⁶	<i>LDLR</i>	↑↑ LDL
FCH	1/100/200	<i>USF1</i> + geny modyfikujące	↑ LDL, ↑ VLDL, ↑ apo B
Rodzinna dysbetalipoproteinemia	1/5000	<i>APO E</i>	↑↑ IDL i remnantów chylomikronów (βVLDL)
Rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej	1/10 ⁶	<i>LPL</i> <i>APO C2</i>	↑↑ chylomikronów i VLDL
Choroba tangierska (analipolipoproteinemia)	1/10 ⁶	<i>ABC-1</i>	↓↓ HDL
Rodzinny niedobór LCAT (choroba rybich oczu)	1/10 ⁶	<i>LCAT</i>	↓ HDL

FH — hipercholesterolemia rodzinna; HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; HoFH — homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; HDL — lipoproteina o dużej gęstości; IDL — lipoproteina o pośredniej gęstości; LCAT — acylotransferaza lecytinowo-cholesterolowa; LDL — lipoproteina o małej gęstości; VLDL — lipoproteina o bardzo małej gęstości

Jednak, bez określonej dodatkowej przyczyny dyslipidemii, sama homozygotyczność na ogół nie powoduje zespołu dysbetalipoproteinemii rodzinnej. Zespół często rozwija się w obecności dyslipidemii związanej z HTG, cukrzycą, otyłością lub niedoczynnością tarczycy.

Dysbetalipoproteinemia rodzinna powoduje charakterystyczny zespół kliniczny, w którym zarówno stężenie TC, jak i TG są podwyższone przed leczeniem. U pacjentów pojawiają się żółtaki guzkowo-wysypkowe, zwłaszcza nad łokciami i kolanami, i żółtaki dłoni w zagięciach skóry rąk i nadgarstków. Ryzyko CAD jest bardzo duże, często dochodzi do przyspieszenia miażdżycy tętnic udowych i piszczelowych. Prosty test przesiewowy w kierunku rodzinnej dysbetalipoproteinemii jest pomiar stosunku apo B do TC. Jeśli wynosi < 0,15 (przy jednostkach g/l dla apo B i mmol/l dla TC), to rozpoznanie rodzinnej dysbetalipoproteinemii jest bardzo prawdopodobne.

Na ogół wykrycie homozygotyczności apo E2 u pacjenta z dyslipidemią jest wiarygodnym potwierdzeniem rozpoznania i można to z łatwością wykonać w wyspecjalizowanych poradniach leczenia zaburzeń lipidowych. U starszych pacjentów z żółtakami przypominających osoby z rodzinną dysbetalipoproteinemią, u których nie potwierdzi się homozygotyczności apo E2, należy poszukiwać paraproteinemii.

Leczenie rodzinnej dysbetalipoproteinemii powinno się prowadzić w specjalistycznych klinikach. Wiele osób dobrze odpowiada na terapię fibratem i statyną, coraz częściej stosowanymi w połączeniu.

10.1.4. Rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej

Głęboki defekt katabolizmu chylomikronów i VLDL powodujący chylomikronemię i stężenia TG > 15 mmol/l (~1330 mg/dl) występuje u pacjentów, którzy są homozygotami lub złożonymi heterozygotami mutacji enzymu lipazy

lipoproteinowej (LPL). Podobny defekt katabolizmu TG może być wywołany przez dziedziczenie niedoboru apo C2. Mutacje genów innych apolipoprotein (apo CIII i apo A5) lub białek uczestniczących w metabolizmie TG są nowo odkrytymi przyczynami ciężkich hipertriglicerydemii.

Rodzinny niedobór LPL jest rzadką przyczyną ciężkiej HTG, która może powodować poważne choroby trzustki.

10.1.5. Inne genetyczne zaburzenia metabolizmu lipoprotein (patrz tab. 21)

Czasem można spotkać pacjentów z wyjątkowo małymi stężeniami LDL-C lub HDL-C. Najpowszechniejszą genetyczną hipolipidemią jest hipobetalipoproteinemia, która jest dziedziczona dominująco i często jej powodem jest skrócenie apo B. Stężenia LDL-C w surowicy wynoszą typowo 0,5–1,5 mmol/l (~20–60 mg/dl). Na ogół nie ma to istotnego znaczenia z medycznego punktu widzenia. Bardziej głęboki niedobór apo B występuje w abetalipoproteinemii, w której pojawiają się stolce tłuszczowe, powikłania neurologiczne i inne, wymagające leczenia specjalistycznego. Prawie zerowe stężenia HDL-C występują w chorobie tangierskiej (analipolipoproteinemia), a bardzo małe stężenia HDL-C — w niedoborze acylotransferazy lecytinowo-cholesterolowej (LCAT). Oba te stany wiążą się z wyraźnymi zespołami objawów klinicznych i wymagają badań specjalistycznych. Bardzo duże stężenia HDL-C wykrywa się u pacjentów z niedoborem CETP. W postaci heterozygotycznej typowo obserwuje się stężenia 2,0–2,4 mmol/l (~80–90 mg/dl), a u homozygot — 5 mmol/l (~200 mg/dl) lub powyżej. Nie jest to stan chorobowy.

10.2. DZIECI

Dieta jest podstawą leczenia dyslipidemii w dzieciństwie. Tylko w przypadku FH powinno się rozważyć stosowanie

leków hipolipemizujących. W przypadku innych dyslipidemii u dzieci należy się skupić na diecie i leczeniu podstawowych zaburzeń metabolicznych.

W przypadku HeFH leczenie statyną na ogół wstrzymuje się do wieku 10–18 lat. Są dostępne dane naukowe uzyskane w badaniach ultrasonograficznych tętnic szyjnych świadczące o tym, że wzrost CIMT w porównaniu z rodzeństwem, które nie odziedziczyło HeFH, może być wykryty od wieku 10 lat w górę i że progresję wzrostu CIMT można złagodzić leczeniem statyną i/lub aferezą [161]. Dokładny wiek, w którym rozpoczyna się leczenie statyną, jest przedmiotem decyzji klinicznej. W zasadzie leczenie przed 18. rokiem życia byłoby wskazane u chłopców ze szczególnie obciążającym wywiadem rodzinnym, ponieważ wiadomo, że wiek, w którym występuje objawowa CAD u krewnego I stopnia, jest dość mocno skorelowany z wiekiem, w którym może się ona pojawić u danego chorego.

Chociaż dane naukowe dotyczące powodowania uszkodzeń płodu przez statyny nie są rozstrzygające, to kobietom zaleca się unikanie ciąży w trakcie leczenia. W przypadku planowanej ciąży należy zaprzestać leczenia statyną 3 miesiące przed poczęciem i nie zaleca się jej stosowania do zakończenia karmienia piersią.

10.3. KOBIETY

Spśród wielu badań oceniających wpływ leczenia hipolipemizującego na pierwotną i wtórną prewencję CAD tylko w kilku uczestniczyły kobiety, zazwyczaj niewiele, a wyników często nie przedstawiano oddzielnie dla każdej płci [162]. W najnowszej metaanalizie CTT [15] wykazano jednak, że ogólne korzyści są podobne u mężczyzn i kobiet.

Prewencja pierwotna

Dowody na działania prewencyjne leczenia hipolipemizującego u pacjentów dużego ryzyka bez CAD na pewno wykazano u mężczyzn. Natomiast w przypadku kobiet takie dowody są mniej mocne. W 2 metaanalizach zajęto się wpływem różnego rodzaju leczenia hipolipemizującego na prewencję pierwotną zdarzeń CV u kobiet z szerokim zakresem wartości TC od prawidłowych do podwyższonych i zgodnie nie wykazano znacznego oddziaływania na całkowitą śmiertelność oraz występowanie zdarzeń CAD u kobiet, w przeciwieństwie do mężczyzn [15, 163]. W nowszej metaanalizie, do której włączono dużą podgrupę kobiet z badania JUPITER, dowiedziono 12-procentowej redukcji ryzyka względnego (RRR) całkowitej śmiertelności przy zastosowaniu statyny u pacjentów dużego ryzyka bez rozpoznanej CVD, przy braku heterogeniczności efektów leczenia między mężczyznami i kobietami [16]. Dlatego też statyny w prewencji pierwotnej u kobiet z dużym ryzykiem CV powinno się stosować z takich samych wskazań jak u mężczyzn.

Prewencja wtórna

Dostępna jest większa liczba danych pochodzących z RCT dotyczących prewencji wtórnej u kobiet. Wyniki tych badań zgodnie wskazują, że leczenie hipolipemizujące znacznie zmniejsza występowanie zdarzeń CV u tych pacjentek, chociaż nie stwierdzono obniżenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [164]. W metaanalizie Walsh i wsp. [164] w grupie 8272 kobiet z rozpoznaną wcześniej CVD, leczoną głównie statynami, stwierdzono 26-procentowe obniżenie śmiertelności CV, redukcję MI o 29% i 20-procentowe zmniejszenie wszystkich zdarzeń CAD. Metaanaliza CTT wykazuje także, że ogólne korzyści są podobne u mężczyzn i kobiet [15]. Dlatego wtórna prewencja zdarzeń CV u kobiet powinna rutynowo obejmować leczenie hipolipemizujące z zastosowaniem statyny, z takimi samymi zaleceniami i celami terapeutycznymi jak u mężczyzn.

Inne leki hipolipemizujące poza statynami

Rola innych sposobów leczenia farmakologicznego w prewencji pierwotnej i wtórnej CAD u kobiet pozostaje nierozstrzygnięta. W szczególności można stosować kwas nikotynowy, ezetymib lub fibraty, osobno bądź w skojarzeniu ze statynami, zależnie od typu dyslipidemii i profilu działań niepożądanych, chociaż brakuje pewnych dowodów na ich działania kardioprotekcyjne.

Leczenie hormonalne

Obecnie stosowane doustne leki antykoncepcyjne III generacji, zawierające małe dawki estrogenu/progestagenu, raczej nie zwiększają częstości występowania niekorzystnych zdarzeń wieńcowych i można je podawać po ocenie wyjściowego profilu lipidowego u kobiet z akceptowalnym stężeniem TC. Natomiast w przypadku kobiet z hipercholesterolemią (LDL-C > 4 mmol/l, > ~160 mg/dl) lub z licznymi czynnikami ryzyka i z dużym ryzykiem zdarzeń zakrzepowych należy zalecać alternatywne metody antykoncepcji [165]. Estrogenowej terapii zastępczej — mimo pewnych korzystnych działań na profil lipidowy — nie można zalecać w prewencji CV u kobiet, ponieważ nie wykazano, że zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe [166].

W czasie ciąży i karmienia piersią nie powinno się podawać żadnych leków hipolipemizujących, ponieważ brakuje danych dotyczących ich możliwych działań niepożądanych.

W tabeli 22 wymieniono główne zasady postępowania w przypadku dyslipidemii u kobiet.

10.4. OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

Obserwuje się narastanie w społeczeństwie odsetka osób w podeszłym wieku. Ponad 80% osób, które umierają z powodu CAD, ma więcej niż 65 lat. Palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i cukrzyca są głównymi czynnikami

Tabela 22. Postępowanie w przypadku dyslipidemii u kobiet

<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie statyną zaleca się w ramach pierwotnej prewencji CAD u kobiet o dużym ryzyku [16]
<ul style="list-style-type: none"> • Statyny zaleca się we wtórnej prewencji u kobiet przy takich samych wskazaniach i wartościach docelowych jak u mężczyzn [15, 164]
<ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować leczenia hipolipemizującego, jeśli planuje się ciążę, w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią

CAD — choroba wieńcowa

ryzyka CVD dla osób w każdym wieku, ale ryzyko bezwzględnie zwiększa się wykładniczo wraz z wiekiem.

Obniżenie ryzyka u osób powyżej 65 lat jest niezbędne, ponieważ 2/3–3/4 spośród nich ma klinicznie jawną CAD lub subkliniczną chorobą związaną z miażdżycą. Prawie 25% mężczyzn i 42% kobiet powyżej 65 lat charakteryzuje się stężeniem TC > 6 mmol/l (> ~240 mg/dl). Według opublikowanych danych osoby w podeszłym wieku są grupą o dużym ryzyku, która mogłaby osiągnąć istotne korzyści z leczenia hipolipemizującego, polegające na zmniejszeniu chorobowości i śmiertelności z przyczyn CV [15]. Dane naukowe na temat leczenia osób powyżej wieku 80–85 lat są bardzo ograniczone, dlatego przy podejmowaniu decyzji dotyczących pacjentów w sędziwym wieku należy kierować się oceną kliniczną.

Prewencja pierwotna

Optymalnym sposobem jest prewencja przez całe życie, której celem jest zmniejszenie całkowitego obciążenia CVD populacji. Dożywnia prewencja obejmuje niepalenie tytoniu, zdrowe nawyki żywieniowe, regularny wysiłek fizyczny i redukcję nadmiernej masy ciała. Główne sposoby prewencji pierwotnej u osób w podeszłym wieku nie powinny różnić się od tych podejmowanych u młodszych osób. Chociaż brakuje dowodów, że leczenie hipolipemizujące osób w podeszłym wieku przedłuża życie pacjentom bez rozpoznanej wcześniej CVD, to leczenie zastosowane w prewencji pierwotnej zmniejsza u nich chorobowość CV (udar mózgu, MI) [16]. Badanie PROSPER było pierwszym badaniem prospektywnym oceniającym osoby w starszym wieku. Pacjentów w wieku 70–82 lat, z czynnikami ryzyka choroby naczyniowej w wywiadzie, poddano randomizacji do grup otrzymującej prawastatynę 40 mg/d. lub placebo. Po 3 latach obserwacji stwierdzono, że prawastatyna zmniejszyła stężenie LDL-C o 34%, TG o 13% i ryzyko, zgonu z przyczyn wieńcowych, niezakończonego zgonem, MI i udarem mózgu o 15%. Nie wystąpiła redukcja całkowitej śmiertelności ani poprawa zaburzeń poznawczych [26]. W metaanalizie CTT wykazano brak istotnych różnic dotyczących RRR między osobami młodszymi i starszymi [15]; nie stwierdzono ich także w najnowszej metaanalizie badań dotyczących prewencji pierwotnej [16].

Prewencja wtórna

Mimo włączenia niewielkiej liczby uczestników w podeszłym wieku w licznych prospektywnych badaniach klinicznych wskazano na dobre wyniki leczenia hipolipemizującego osób w podeszłym wieku z CAD [15]. W badaniu 4S dowiedziano, że w ciągu 5 lat simwastatyna zmniejszyła całkowitą śmiertelność o 35%, śmiertelność z przyczyn wieńcowych — o 42% u osób obojga płci i pacjentów w wieku ≥ 60 lat [18]. W badaniu CARE oceniano wpływ prawastatyny na zdarzenia wieńcowe po przebytym MI i wykazano redukcję poważnych zdarzeń wieńcowych, śmiertelności z przyczyn wieńcowych i udarów mózgu odpowiednio o 32, 45 i 40% u osób w wieku podeszłym; NNT dla zapobieżenia 1 poważnemu zdarzeniu wieńcowemu u starszych pacjentów w okresie 5 lat wynosiło 11, a w przypadku zgonu z przyczyn wieńcowych 22 [20].

Wyniki z badania rejestru MI w Szwecji wykazały, że leczenie statyną wiąże się z niższą śmiertelnością CV u osób w bardzo podeszłym wieku po MI, bez wzrostu ryzyka rozwoju raka [167].

Działania niepożądane i interakcje

Bezpieczeństwo i działania niepożądane statyn są przedmiotem szczególnej uwagi u osób w podeszłym wieku, ponieważ często występują u nich choroby współistniejące. Osoby starsze przyjmują wiele leków oraz cechują się zmienioną farmakokinetyką i farmakodynamiką. Można się obawiać interakcji statyna–inne leki, głównie z powodu możliwości wzrostu występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem statyny, takich jak bóle mięśniowe bez podwyższenia CK, miopatia ze zwiększeniem CK i rzadko występująca, ale poważna rhabdomyoliza ze znacznym podwyższeniem CK. Leczenie należy rozpoczynać, stosując małą dawkę w ramach zapobiegania wystąpieniu niekorzystnych zdarzeń, by następnie zwiększając dawkowanie, osiągnąć optymalne stężenie LDL-C za pomocą właściwej dawki.

Przestrzeżenie zaleceń

Prawdopodobieństwo, że osoby w podeszłym wieku otrzymają leki hipolipemizujące i będą przestrzegać przyjmowania zaleconej statyny, jest mniejsze niż w przypadku młodszych chorych. Koszt, działania niepożądane, występowanie zdarzeń wieńcowych mimo stosowania leków hipolipemizujących i przekonanie, że ten lek nie przynosi korzyści, mogą być powodami nieprzestrzegania zaleceń. Lepsze zrozumienie przez pacjenta ryzyka CV, schematu stosowanych leków i potencjalnych korzyści z utrzymywania leczenia statyną może pomóc w przestrzeganiu zaleceń.

W tabeli 23 wymieniono zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób w wieku podeszłym.

10.5. ZESPÓŁ METABOLICZNY I CUKRZYCA

Pojęcie „Mets” odnosi się do tendencji łącznego występowania określonych czynników ryzyka: otyłości centralnej,

Tabela 23. Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób w wieku podeszłym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Leczenie statyną zaleca się pacjentom w wieku podeszłym z rozpoznaną CVD na takich samych zasadach jak u młodszych pacjentów	I	B	[15, 16]
Ponieważ u wielu osób starszych występują choroby współistniejące i zmieniona farmakokinetyka, to zaleca się rozpoczęcie leczenia hipolipemizującego od małej dawki i następnie ostrożne zwiększanie jej, aby osiągnąć docelowe stężenia lipidów, które są takie same jak u osób młodszych	I	C	–
Leczenie statyną można rozważyć u osób w wieku podeszłym bez CVD, zwłaszcza przy obecności co najmniej jednego czynnika ryzyka CV poza wiekiem	IIb	B	[20, 167]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

CV — sercowo-naczyniowy; CVD — choroba sercowo-naczyniowa

podwyższenia stężenia TG w surowicy, zmniejszenia stężenia HDL-C, nieprawidłowej tolerancji glukozy i nadciśnienia tętniczego. Stosując definicje, w których dzieli się te kryteria na 2 grupy i wymaga do rozpoznania MetS obecności na przykład 3 z 5 czynników ryzyka, można nie dostrzec powiązanego ryzyka; praktyczne podejście nakazuje, by przy zidentyfikowaniu jednego czynnika dokonywać planowego wyszukiwania innych.

Zespół metaboliczny pozwala zidentyfikować osoby o wyższym ryzyku CVD niż ogólna populacja. Dane z najnowszej metaanalizy wskazują, że u osób z MetS występuje 2-krotny wzrost CV punktów końcowych i 1,5-krotny wzrost śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny [168]. Problem, jak uchwycić dodatkowe ryzyko poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka, jest szeroko dyskutowany w praktyce klinicznej; nawet definicja MetS nie jest w pełni spójna. Połączenie dużego obwodu w talii i wzrostu stężenia TG jest prostym i niedrogim narzędziem przesiewowym do odróżniania osób z MetS z dużym ryzykiem CVD w ramach oceny całkowitego ryzyka [95].

Ponieważ CVD jest główną przyczyną zarówno choroby, jak i śmiertelności u chorych na cukrzycę, to światowa epidemia cukrzycy typu 2 pozwala przewidywać ogromny wzrost częstości występowania CVD. Sama cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i wiąże się z wyższym ryzykiem CVD, większym u kobiet. Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i otyłość brzuszna powszechnie współistnieją z cukrzycą typu 2, powodując dalszy wzrost ryzyka, które jest najwyższe u chorych na cukrzycę typu 2 i z cechami MetS [169]. Cukrzyca stwarza dodatkowe ryzyko zgonu po ACS mimo zastosowania współczesnej terapii, co podkreśla złe rokowanie u pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą typu 2 [170] oraz potrzebę ich intensywnego leczenia.

Szczególne cechy dyslipidemii u osób z insulinoopornością i cukrzycą typu 2

Dyslipidemia cukrzycowa jest zbiorem nieprawidłowości dotyczących lipidów i lipoprotein osocza, które nie są ze sobą

powiązane metabolicznie. Hipertriglicydemia lub małe stężenie HDL-C albo oba te zaburzenia występują u około połowy chorych na cukrzycę typu 2. Wzrost liczby dużych cząstek VLDL w cukrzycy typu 2 inicjuje sekwencję zdarzeń, w wyniku których powstają aterogenne remnanty, małe gęste LDL i małe gęste HDL [171]. Te elementy nie są izolowanymi nieprawidłowościami, ale są ze sobą blisko powiązane metabolicznie. Razem tworzą aterogenną triadę lipidową, która charakteryzuje się także wzrostem apo B, z powodu zwiększonej liczby cząstek zawierających apo B. Lipoproteiny bogate w triglicerydy, w tym chylomikrony, VLDL i ich remnanty niosą ze sobą pojedynczą molekułę apo B, podobnie jak cząstki LDL. Dlatego złośliwa natura dyslipidemii cukrzycowej nie zawsze jest wykrywana poprzez pomiary lipidów wykonywane w praktyce klinicznej, ponieważ LDL-C pozostaje w obrębie wartości prawidłowych. Podwyższenie stężenia TG lub małe stężenie HDL-C stwierdza się u około połowy badanych z cukrzycą typu 2 [172]. Nieprawidłowe cechy profilu lipidowego poprzedzają pojawienie się cukrzycy typu 2 o kilka lata i powszechnie występują u osób z otyłością centralną, MetS i cukrzycą typu 2.

W tabeli 24 podsumowano rolę dyslipidemii w MetS i cukrzycy typu 2.

Strategie leczenia osób z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym

Wszystkim osobom z cukrzycą typu 2 i MetS powinno zalecać się zmiany stylu życia mające poprawić aterogenny profil lipidowy [173]. Porady żywieniowe powinny zostać dostosowane do indywidualnych potrzeb.

Jeśli nie osiągnie się celów leczenia przy zastosowaniu maksymalnych tolerowanych dawek statyny, to dodatkowe obniżanie LDL-C jest możliwe w wyniku podjęcia leczenia skojarzonego, ale dowody z badań z punktami końcowymi są ograniczone.

Chorzy na cukrzycę typu 2 poniżej 40. roku życia, z krótkim okresem leczenia, bez innych czynników ryzyka i powikłań, ze stężeniem LDL-C < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl) mogą nie wymagać stosowania leków hipolipemizujących.

Tabela 24. Podsumowanie informacji dotyczących dyslipidemii u osób z MetS i cukrzycą typu 2

<ul style="list-style-type: none"> Dyslipidemia w MetS jest zespołem nieprawidłowości lipidów i lipoprotein, do których należą podwyższenie stężenia na czczo i nie na czczo TG, apo B, małych gęstych LDL oraz małe HDL-C i apo A1
<ul style="list-style-type: none"> Nie-HDL-C lub apo B są dobrymi zastępczymi markerami TRL i remnantów i drugorzędowymi celami leczenia Pożądane są stężenia nie-HDL-C < 3,3 mmol/l (< ~130 mg/dl) lub apo B < 100 mg/dl
<ul style="list-style-type: none"> Powiększenie obwodu w talii i wzrost stężenia TG mogą być prostymi narzędziami pozwalającymi na wyodrębnienie pacjentów o dużym ryzyku z MetS
<ul style="list-style-type: none"> Dyslipidemia aterogenna jest jednym z głównych czynników ryzyka CVD u chorych na cukrzycę typu 2

apo — apolipoproteina; CVD — choroba sercowo-naczyniowa; HDL-C — cholesterol lipoprotein o dużej gęstości; LDL — lipoproteina o małej gęstości; MetS — zespół metaboliczny; TG — triglicerydy; TRL — lipoproteiny bogate w triglicerydy

Dane naukowe dotyczące leczenia hipolipemizującego

Cholesterol lipoprotein o małej gęstości

Wyniki badań przeprowadzonych specjalnie u chorych na cukrzycę typu 2, jak również w podgrupach osób z cukrzycą w głównych badaniach dotyczących statyn zgodnie wskazały na istotne korzyści z leczenia statyną dotyczące zdarzeń CVD u osób z cukrzycą typu 2 [15]. Terapia tym lekiem w ciągu 5 lat zmniejszyła zapadalność na poważne zdarzenia CVD o 20% na każdy mmol/l obniżenia LDL-C, bez względu na początkową wartość LDL-C lub inną wyjściową charakterystykę opartą na metaanalizie [15]. Metaanaliza CTT wskazuje ponadto, że badani z cukrzycą typu 2 odniosą korzyści z leczenia obniżającego stężenie cholesterolu, z RRR podobnym do uzyskiwanego u pacjentów bez cukrzycy, ale w związku z wyższym ryzykiem bezwzględnym korzyści bezwzględne będą większe, co spowoduje mniejsze NNT. Wyniki najnowszych badań sugerują wzrost zapadalności na cukrzycę u pacjentów leczonych statynami [101]. To działanie nie może zmniejszać uwagi, jaką przykładają się do leczenia pacjentów, ponieważ ogólne korzyści dotyczące zdarzeń CV nadal się utrzymują.

Triglicerydy i cholesterol lipoprotein o dużej gęstości

Najnowsze dane dotyczące chorych na cukrzycę typu 2, pochodzące z badania FIELD, potwierdziły, że tradycyjne współczynniki stężeń lipidów (nie-HDL-C/HDL-C, TC/HDL-C) są równie silnymi czynnikami predykcyjnymi ryzyka CVD jak stosunek apo B/apo A1 i i odzwierciedlają wpływ zarówno aterogennych, jak i przeciwmiażdżycogennych cząstek na ryzyko CVD [47]. Korzyści kliniczne uzyskiwane z leczenia dyslipidemi aterogennej (duże stężenie TG i małe HDL-C)

nadal są przedmiotem dyskusji. W badaniu FIELD nie udało się osiągnąć znamiennej redukcji głównego punktu końcowego, na który składały się zdarzenia CAD (zgon z powodu CAD lub MI niezakończony zgonem). Uzyskano istotne zmniejszenie zdarzeń CVD o 11%. W analizie *post-hoc* badania FIELD fenofibrat zmniejszał liczbę zdarzeń CVD o 27% u osób z podwyższonym stężeniem TG (> 2,3 mmol/l lub powyżej ~204 mg/dl) i podwyższał HDL-C (NNT = 23) [172]. W badaniu ACCORD to potwierdzono — pacjenci, u których odnotowano stężenie TG w najwyższym tercylu ($\geq 2,3$ mmol/l, ≥ 204 mg/dl) i stężenie HDL-C w najniższym tercylu ($\leq 0,88$ mmol/l, ≤ 34 mg/dl), stanowiący 17% wszystkich uczestników, prawdopodobnie odnosili korzyści z dodania fenofibratu do simwastatyny [141].

Analiza *post-hoc* pacjentów z niskim HDL-C < 1 mmol/l (< ~40 mg/dl) i podwyższonymi TG > 1,80 mmol/l (> ~160 mg/dl) w badaniu 4S wykazała względne ryzyko poważnych zdarzeń wieńcowych, wynoszące 0,48 w przypadku simwastatyny. Odpowiednie ryzyko względne dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wynosiło 0,44 [174]. Zgodnie z tymi wnioskami w metaanalizie dotyczącej zastosowania fibratów w prewencji CVD u 11 590 chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że leki te znamienne zmniejszają o 21% ryzyko MI niezakończonego zgonem, ale nie wpływają na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub z przyczyn wieńcowych [175].

Koncepcja podwyższenia stężenia HDL-C może być atrakcyjna, uwzględniając siłę związków między niskim stężeniem HDL-C a zwiększonym ryzykiem CVD w badaniach obserwacyjnych. W praktyce klinicznej ograniczona jest dostępność narzędzi podwyższających stężenie HDL-C; modyfikacja stylu życia jest opcją z wyboru. Obecnie podawanie kwasu nikotynowego jest najlepszą strategią zwiększania stężenia HDL-C, chociaż można zastosować także fibraty. Przy przyjmowaniu dużych dawek kwasu nikotynowego obserwuje się nieprawidłową kontrolę glikemii, ale przy mniejszych dawkach można ją skorygować, modyfikując dawkowanie leków przeciwcukrzycowych [176].

Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1 wiąże się z dużym ryzykiem CVD, zwłaszcza u pacjentów z mikroalbuminurią i chorobą nerek [177]. Rozstrzygające dowody naukowe wzmacniają twierdzenie, że hiperglikemia przyspiesza miażdżycę.

Profil lipidowy chorych na cukrzycę typu 1 z dobrą kontrolą glikemii jest „wyjątkowo dobry” i charakteryzuje się stężeniami TG i LDL-C poniżej normy, podczas gdy HDL-C znajduje się zazwyczaj w obrębie górnych wartości prawidłowych lub jest nieznacznie podwyższony. Można to wytłumaczyć faktem, że podskórne podawanie insuliny zwiększa aktywność LPL w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych, co skutkuje zwiększeniem szybkości obrotu cząstkami VLDL. Jednak istnieją potencjalnie aterogenne zmiany w składzie zarówno cząstek HDL, jak i LDL. U wszystkich pacjentów

Tabela 25. Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Wszystkim pacjentom z cukrzycą typu 1 oraz obecnością mikroalbuminurii i choroby nerek zaleca się obniżanie LDL-C ($\geq 30\%$), stosując statyny jako leki pierwszego wyboru (ostatecznie leczenie skojarzone), bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C	I	C	
U pacjentów z cukrzycą typu 2 i CVD lub CKD oraz u osób bez CVD > 40. rż. z jednym lub więcej czynnikami ryzyka CVD bądź markerami powikłań narządowych zalecana wartość docelowa LDL-C wynosi < 1,8 mmol/l (< ~70 mg/dl), a drugorzędowe cele to nie-HDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) i apo B < 80 mg/dl	I	B	[15, 16]
U wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 głównym celem jest LDL-C < 2,5 mmol/l (< ~100 mg/dl). Celami drugorzędowymi są nie-HDL-C < 3,3 mmol/l (130 mg/dl) i apo B < 100 mg/dl	I	B	[15, 16]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

apo — apolipoproteina; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba sercowo-naczyniowa; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

z cukrzycą typu 1 z mikroalbuminurią i chorobą nerek zaleca się obniżanie LDL-C ($\geq 30\%$) z zastosowaniem statyn jako leków pierwszego wyboru (ostatecznie leczenie skojarzone), bez względu na początkowe stężenie LDL-C.

Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u chorych na cukrzycę przedstawiono w tabeli 25.

10.6. PACJENCI Z OSTRYM ZESPOŁEM WIĘCOWYM I CHOROZY PODDAWANI PRZEZSKÓRNEJ INTERWENCJI WIĘCOWEJ

Pacjenci, u których wystąpił w ostatnim okresie ACS, są obciążeni dużym ryzykiem doświadczenia dalszych zdarzeń CV. U tych osób postępowanie dotyczące lipidów musi uwzględniać szeroki kontekst strategii leczenia całkowitego ryzyka, która obejmuje dostosowanie stylu życia, zwalczanie czynników ryzyka i zastosowanie leków kardioprotekcyjnych w pewnych podgrupach. Optymalna byłaby dobra koordynacja tych działań poprzez uczestnictwo w wielodyscyplinarnych programach rehabilitacji kardiologicznej.

Szczegółne kwestie dotyczące postępowania lipidowego w ostrych zespołach wieńcowych

Dane pochodzące z określonych badań [23, 30, 35] i metaanalizy popierają konieczność wczesnego, bezzwłocznego, rutynowego stosowania intensywnego leczenia statyną. W ten sposób zaleca się rozpoczęcie leczenia dużą dawką statyny w okresie pierwszych 1–4 dni hospitalizacji z powodu ACS; jeśli początkowe wartości LDL-C są znane, dawka powinna docelowo obniżyć LDL-C do wartości < 1,8 mmol/l (< ~70 mg/dl). Należy rozważyć zastosowanie leczenia statyną o mniejszej intensywności u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych przy przyjmowaniu jej dużych dawek (np. osoby w podeszłym wieku, z upośledzeniem czynności wątroby, upośledzeniem czynności nerek lub gdy istnieje możliwość wystąpienia potencjalnych interakcji z niezbędnym leczeniem towarzyszącym). Należy ponownie ocenić lipidy po 4–6 tygo-

dniami po ACS, aby ustalić, czy osiągnięto docelowe stężenia i ocenić kwestie bezpieczeństwa; można wówczas odpowiednio dostosować dawkę statyny.

Spożywanie n-3 PUFA lub zwiększone spożycie (tłustych) ryb bądź przepisywanych na receptę wysoce oczyszczonych estrów etylowych kwasów n-3 zmniejszało w jednym badaniu śmiertelność u osób po przebytych MI [178], ale nie stwierdzono tego w innym z badań [92]. W analizie *post-hoc* badania GISSI-P wykazano szczególne korzyści z suplementacji wysoko oczyszczonych kwasów n-3 u pacjentów po MI z dysfunkcją lewej komory, u których ryzyko zgonu było zwiększone. Jednak tych korzyści nie można przypisać ich działaniu hipolipemizującemu, lecz głównie antyarytmicznemu.

Postępowanie lipidowe u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym

Krótkotrwałe leczenie atorwastatyną, które poprzedza zabieg, zmniejsza rozległość MI u pacjentów poddawanych PCI, nieotrzymujących wcześniej statyny, zarówno w przypadku dławicy stabilnej, jak i ACS. W niedawno przeprowadzonym badaniu ARMYDA [179] wykazano, że nasycenie dużą dawką atorwastatyny zmniejsza częstość występowania okołozabiegowego MI, nawet u pacjentów długotrwanie otrzymujących statynę, poddawanych PCI w ramach postępowania w stabilnej dławicy lub ACS o małym ryzyku do pośredniego. Dlatego też należy uwzględnić strategię rutynowego nasycania dużą dawką statyny krótko przed PCI, nawet w przypadku długotrwałej terapii tym lekiem (klasa IIb B [179]).

10.7. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA I CHOROBY ZASTAWKOWE

Zapobieganie występowaniu niewydolności serca u pacjentów z chorobą wieńcową

Wystąpienie niewydolności serca (HF) zwiększa ryzyko śmiertelności i chorobowości 3–4 razy w porównaniu z pa-

Tabela 26. Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii w HF lub chorobie zastawkowej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Można rozważyć dodanie 1 g/d. n-3 PUFA do optymalnego leczenia pacjentów z HF (klasa II–IV wg NYHA)	IIb	B	[184]
Nie ma wskazań do leczenia obniżającego stężenie cholesterolu za pomocą statyny pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej HF (klasa III–IV wg NYHA)	III	A	[36, 39]
Leczenie hipolipemizujące nie jest zalecane u pacjentów z chorobą zastawkową bez CAD	III	B	[38]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

CAD — choroba wieńcowa; HF — niewydolność serca; NYHA — *New York Heart Association*; PUFA — wielonienasycone kwasy tłuszczowe

pacjentami bez HF. Dane uzyskane po połączeniu wyników RCTs sugerują, że leczenie statyną obniżające cholesterol redukuje zdarzenia HF o 9–45% u pacjentów z CAD [22, 180].

W 5 kluczowych, prospektywnych RCT porównywano bardziej intensywne schematy leczenia z mniej intensywnymi schematami. Bardziej intensywne podejście zmniejszało liczbę hospitalizacji z powodu HF średnio o 27% ($p < 0,0001$) u pacjentów z ostrą lub stabilną CAD, bez wcześniejszego występowania HF. Wykazano, że intensywniejsze leczenie statyną jest bardziej skuteczne niż mniej intensywne w ramach zapobiegania zdarzeniom HF [23, 26, 181–183]. Brakuje jednak dowodów, że statyny mogą zapobiegać HF u pacjentów z kardiomiopatią nieniedokrwinną.

Przewlekła niewydolność serca

Pacjenci z HF charakteryzują się mniejszymi stężeniami TC i LDL-C niż chorzy bez HF. W odróżnieniu od osób bez HF małe stężenie TC zwiastuje złe rokowanie w niewydolności serca. Chociaż w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wykazano korzystne działania u osób stosujących statyny w analizach dotyczących HF, to w RCT nie potwierdzono tych obserwacji. Badania obserwacyjne są narażone na błędy i nie powinno się rozpoczynać leczenia statyną u pacjentów z umiarkowaną HF do ciężkiej (klasy III–IV wg NYHA) [36, 39]. Nie ma jednak dowodów naukowych na działania szkodliwe leczenia statyną u pacjentów po wystąpieniu HF. W badaniach CORONA i GISSI-HF, obejmujących pacjentów z objawową HF, nie wykazano żadnych korzyści dotyczących śmiertelności CV, MI niezakończonych zgonem i udarów mózgu, mimo znacznego obniżenia LDL-C i hs-CRP [36, 39].

W jednym RCT wykazano mały, ale znamieny wpływ n-3 PUFA na główne punkty końcowe (śmiertelność całkowita i hospitalizacja z powodu HF) [184]. Był on znamieny tylko po skorygowaniu względem wyjściowych różnic między randomizowanymi grupami.

Choroba zastawkowa

Występuje zależność między zwężeniem zastawki aortalnej, LDL-C i Lp(a) oraz pomiędzy zwężeniem zastawki aortalnej a zwiększonym ryzykiem zdarzeń CV i zgonu. Dostępne

są także dowody naukowe na związek między cholesterolem a zwiększonym ryzykiem wapnienia biologicznych protez zastawek. We wczesnych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wskazano na korzyści z intensywnego obniżania lipidów, wyrażające się spowolnieniem progresji zwężenia zastawki aortalnej. Nie potwierdzono tego w niedawnym RCT, a mimo tego wystąpiła istotna redukcja CAD [38].

W badaniu SEAS poddano randomizacji 1873 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej do grup otrzymującej leczenie skojarzone 40 mg simwastatyny i 10 mg ezetymibu oraz stosującej samą simwastatynę w dawce 40 mg. Mimo znacznego obniżenia LDL-C (61%) progresja zwężenia zastawki aortalnej była podobna w obu leczonych grupach [38]. Wystąpiła redukcja zdarzeń niedokrwiniowych o 21%. Wyniki jednego małego badania obserwacyjnego sugerują korzyści z leczenia statyną u pacjentów z protezą biologiczną zastawki [185].

W tabeli 26 wymieniono zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób z HF lub chorobą zastawkową.

10.8. CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Choroby autoimmunologiczne, w tym reumatoidalne zapalenie stawów, SLE, twardzina i zespół antyfosfolipidowy, charakteryzują się nasileniem miażdżycy i wskutek tego — wyższymi wskaźnikami określającymi chorobowość i śmiertelność CV w porównaniu z populacją ogólną [186–188].

Uważa się, że układ immunologiczny uczestniczy w patogenezie miażdżycy. Zarówno komponenty zapalne odpowiedzi immunologicznej, jak i elementy autoimmunologiczne (np. autoprzeciwciała autoantygeny i limfocyty autoreaktywne) biorą udział w tym procesie. Choroby te charakteryzują się zapaleniem naczyń i dysfunkcją śródbłonna.

W tabeli 27 wymieniono zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób z chorobami autoimmunologicznymi.

10.9. CHOROBA NEREK

Chorobowość związana z CKD, zwłaszcza z postacią łagodną do umiarkowanej, szybko wzrasta na całym świecie. Spadek GFR jest powiązany z CVD, niezależnie od innych czynników ryzyka [189]. W nowym badaniu standaryzowany współczynnik umieralności z przyczyn CV w Europie był

Tabela 27. Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób z chorobami autoimmunologicznymi

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Obecnie nie ma wskazań do prewencyjnego stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności chorób autoimmunologicznych	III	C

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

o 38/1000 osobolat (95% CI: 37,2–39,0) wyższy u pacjentów rozpoczynających dializoterapię niż w populacji ogólnej [190].

Profil lipoprotein u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Profil lipidowy wykazuje nieprawidłowości zarówno ilościowe, jak i jakościowe, które nasilają się wraz ze zmniejszaniem się GFR i są najbardziej wyrażone u osób w schyłkowym stadium choroby nerek (ESRD). Na dyslipidemię składają się typowo wzrost stężenia TG i obniżenie stężenia HDL-C, podczas gdy zmiany TC i LDL-C są mniej znaczone w stadiach 1–2 CKD. Wzrost TG jest spowodowany zarówno zwiększeniem wytwarzania, jak i upośledzeniem usuwania TRL z powodu zmian enzymów regulacyjnych i białek. W rezultacie wyraźnie zwiększone są stężenia nie-HDL-C i apo B. W podklasie LDL występuje przesunięcie przejawiające się nadmiarem małych gęstych cząstek LDL. U pacjentów z ESRD szybkość katabolizmu LDL wyraźnie się wydłuża, co powoduje wyraźne podwyższenie stężeń zarówno TC, jak i LDL-C. Stężenie Lp(a) w osoczu także zaczyna wcześniej wzrastać z powodu wydłużenia przebywania tych cząstek w układzie sercowo-naczyniowym. W sumie u większości pacjentów w stadiach 3–5 CKD występuje dyslipidemia mieszana i profil lipidowy jest bardzo aterogenny, z niekorzystnymi zmianami w obrębie wszystkich lipoprotein.

Dowody naukowe dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Dostępne dane naukowe z analiz *post-hoc* badań z statynami dostarczają dowodów na korzystny wpływ terapii tymi lekami na wyniki CVD u pacjentów w stadiach 2 i 3 CKD. W badaniu PPP uczestniczyło 19 737 osób z medianą okresu obserwacji wynoszącą 64 miesiące [191]. Korzyści były najbardziej wyrażone u pacjentów jednocześnie z CKD i cukrzycą. Stwierdzono szczególnie istotne obniżenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (ryzyko względne 0,81; 95% CI: 0,73–0,89). W badaniu HPS redukcja ryzyka bezwzględne wynosiła 11% w podgrupie z łagodną CKD, w porównaniu z 5,4% w całej kohorcie [192].

Wyniki dotyczące pacjentów z bardziej zaawansowaną CKD (stadia 4–5) i leczonych dializoterapią są mniej jedno-

znaczne. W 2 badaniach obserwacyjnych donoszono o korzyściach ze stosowania statyny u osób hemodializowanych. Jednak w badaniu 4D [31], w kohorcie 1200 hemodializowanych chorych na cukrzycę, atorwastatyna nie wywierała pozytywnego wpływu na główny złożony punkt końcowy dotyczący CVD. Wyniki badania AURORA z udziałem 2776 hemodializowanych pacjentów [40] wykazały, że rosuvastatyna, tak jak się spodziewano, obniżała LDL-C, ale nie miała istotnego wpływu na złożony punkt końcowy CVD. Te negatywne rezultaty kwestionują korzyści ze stosowania statyny w tej grupie pacjentów o bardzo dużym ryzyku, charakteryzujących się występowaniem niekorzystnych punktów końcowych. Badanie SHARP dostarczyło wyników dotyczących ~9500 pacjentów z CKD cechujących się dużym ryzykiem. Redukcja poważnych zdarzeń miażdżycowych wynosiła 17% ($p = 0,0022$), poważnych zdarzeń naczyniowych — 15,3% ($p = 0,0012$) u pacjentów otrzymujących ezetymib wraz ze simwastatyną, w porównaniu z placebo [111]. Co ważne, chociaż nie stwierdzono istotnych różnic między osobami dializowanymi i niedializowanymi, to wyniki były także prawdziwe dla zależności placebo v. osoby dializowane.

Cele terapeutyczne dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Przewlekłą chorobę nerek uznaje się za ekwiwalent ryzyka CAD. To sprawia, że obniżenie LDL-C jest głównym celem leczenia. Cholesterol nie-HDL-C powinien być drugim celem postępowania w mieszanej dyslipidemii. Algorytm leczenia powinien być oparty na GFR. Należy preferować leki eliminowane głównie przez wątrobę (fluwastatyna, atorwastatyna, pitawastatyna i ezetymib). Statyny metabolizowane przez CYP3A4 mogą wywoływać działania niekorzystne z powodu interakcji lek-lek i wymagane jest zachowanie specjalnej ostrożności.

W tabeli 28 wymieniono zalecenia dotyczące leków hipolipemizujących stosowanych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej CKD.

Postępowanie lipidowe w niewydolności nerek (stadium 5, przesączanie kłębuszkowe < 15 ml/min/1,73 m²)

Obligatoryjne jest stosowanie małej dawki statyny charakteryzującej się ograniczonym wydalaniem nerkowym. Dodatkową opcją jest przepisywanie kwasów tłuszczowych n-3 w celu zmniejszenia TG.

Bezpieczeństwo postępowania lipidowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Umiarkowane dawki statyn są na ogół dobrze tolerowane u osób w stadiach 1–2 CKD. Kwestie bezpieczeństwa i dostawiania dawki stają się ważne w bardziej zaawansowanych stadiach CKD (stadia 3–5), ponieważ działania niekorzystne zazwyczaj zależą od dawki i są spowodowane wzrostem stężeń

Tabela 28. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej CKD (stadia 2–4, GFR 15–59 ml/min/1,73 m²)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
CKD uznaje się za równoważnik ryzyka CAD; u tych pacjentów pierwszorzędowym celem leczenia jest obniżenie LDL-C	I	A	[189, 190]
Obniżenie LDL-C zmniejsza ryzyko CVD u pacjentów z CKD i należy je rozważyć	Ila	B	[111, 193]
Statyny powinny się rozważyć w celu spowolnienia szybkości utraty czynności nerek i ochrony w ten sposób przed rozwojem ESRD wymagającej dializoterapii	Ila	C	–
Statyny wywierają korzystny wpływ w przypadku patologicznego białkomoczu (> 300 mg/d.), powinno się je rozważyć u pacjentów w stadiach 2–4 CKD	Ila	B	[194]
W umiarkowanej do ciężkiej CKD należy rozważyć zastosowanie statyny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, aby osiągnąć LDL-C < 1,8 mmol/l (< ~70 mg/dl)	Ila	C	–

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

CAD — choroba wieńcowa; CKD — przewlekła choroba nerek; ESRD — schyłkowa choroba nerek; GFR — przeszczepianie kłębuszkowe; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

nia we krwi tych związków. Statyny z minimalnym wydalaniem nerkowym powinny być lekami z wyboru (atorwastatyna, fluwastatyna i pitawastatyna).

Coraz więcej dowodów wskazuje, że fibraty zwiększają stężenia kreatyniny i homocysteiny w surowicy — substancji, które mają ustaloną pozycję jako czynniki ryzyka CVD. Działania fenofibratu są bardziej zaznaczone niż działania gemfibrozylu. Ponieważ fibraty nie wpływają na wydalanie kreatyniny z moczem, wyliczenie GFR jest utrudniane przez wzrost kreatyniny, co jest problemem w praktyce klinicznej. Fenofibrat nie jest usuwany podczas dializy i nie powinien być stosowany u pacjentów z GFR < 50 ml/min/1,73 m². Zaleca się zmniejszenie dawki gemfibrozylu do 600 mg/d., jeśli GFR < 60 ml/min/1,73 m², a należy go unikać, gdy GFR < 15 ml/min/1,73 m².

Ostatnio jako opcja obniżania stężenia TG u pacjentów z mieszaną dyslipidemią pojawiły się dostępne na receptę kwasy tłuszczowe n-3.

10.10. PACJENCI PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDU

Nieprawidłowości lipidowe często występują u pacjentów po przeszczepieniu narządu, sprzyjając rozwojowi chorób miażdżycowych oraz uszkodzeniu naczyń tętniczych przeszczepu, co powoduje poważne zdarzenia naczyniowe.

Powszechnymi przyczynami dyslipidemii u tych pacjentów są: cukrzyca, otyłość, MetS i CKD.

Leczenie immunosupresyjne także wywiera ważny, niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów. Leczenie glikokortykoidami powoduje przyrost masy ciała i nasila insulinooporność, prowadząc do wzrostu stężeń TC, VLDL i TG oraz wielkości i gęstości cząstek LDL. Inhibitory kalcyneuryny zwiększają aktywność lipazy wątrobowej, zmniejszają LPL i wiążą LDLR, co powoduje zmniejszenie klirensu aterogennych lipoprotein. Bardziej niekorzystny wpływ na profil lipidowy obserwuje się w przypadku cyklosporyny w porównaniu z takrolimu-

sem. Sirolimus, strukturalny analog takrolimusu, wywołuje dyslipidemię u prawie połowy chorych, którzy go przyjmują. Pacjentom powinno się udzielić porad dotyczących zdrowego stylu życia, zalecanym osobom o zwiększonym ryzyku CVD. Statyny wywierają podobny wpływ na lipidy u biorców przeszczepu jak w populacji ogólnej. Chociaż dane z badań randomizowanych wykazały, że statyny mogą potencjalnie poprawiać wyniki u pacjentów po przeszczepieniu serca [195–197] i nerki [198], to liczba danych z punktami końcowymi nie jest duża. Ostatni przegląd systematyczny wykazał silną tendencję do redukcji zdarzeń CVD i śmiertelności przy zastosowaniu statyn u pacjentów po przeszczepieniu nerki [198].

Należy brać pod uwagę kilka potencjalnych interakcji lekowych, zwłaszcza z cyklosporyną, która jest metabolizowana przez CYP3A4 i może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na statynę i ryzyko miopatii. Fluwastatyna, prawastatyna, pitawastatyna i rosuvastatyna mają mniejszy potencjał do wchodzenia w interakcje [197]. Takrolimus jest także metabolizowany przez CYP3A4, ale wydaje się, że ma mniejszy potencjał do szkodliwych interakcji ze statynami niż cyklosporyna. Jeśli jest to możliwe, należy unikać innych leków wpływających na aktywność CYP3A4 i stosować je tylko z wyjątkową ostrożnością u pacjentów otrzymujących inhibitory kalcyneuryny i statyny.

Statyny zaleca się jako leki pierwszego wyboru w zmniejszaniu stężenia lipidów u pacjentów po przeszczepieniu narządu. Leczenie należy rozpocząć od małych dawek, które następnie należy ostrożnie zwiększać, zachowując ostrożność w związku z potencjalnymi interakcjami lek–lek. U osób otrzymujących cyklosporynę zaleca się rozpoczęcie leczenia małą dawką prawastatyny lub fluwastatyny.

W przypadku osób z dyslipidemią, które nie mogą przyjmować statyn, można rozważyć zastosowanie ezetimibu przy dużym stężeniu LDL-C [199] i kwasu niko-

Tabela 29. Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów po przeszczepieniu narządu

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Priorytetem u pacjentów po przeszczepieniu narządu jest postępowanie ukierunkowane na zmniejszenie całkowitego ryzyka CV	I	C	–
Statyny powinny być uważane za leki pierwszego wyboru u pacjentów po przeszczepieniu narządu. Leczenie powinno się rozpoczynać od małej dawki, z rozważnym jej zwiększaniem, przy zachowaniu ostrożności w zakresie potencjalnych interakcji lek–lek, zwłaszcza u osób przyjmujących cyklosporynę	Ila	B	[197]
U pacjentów nietolerujących statyn lub osób z istotną dyslipidemią i dużym ryzykiem rezydualnym, mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyny, można rozważyć leczenie alternatywne lub dodatkowe: ezetymib dla osób, u których główna nieprawidłowość to wysokie stężenie LDL-C; fibraty lub kwas nikotynowy dla osób, u których głównymi nieprawidłowościami są hipertriglicerydemia i/lub mały HDL-C	IIb	C	–

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

CV — sercowo-naczyniowy; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

tynowego w celu obniżenia stężenia TG i podwyższenia stężenia HDL-C. Brakuje danych z określonymi punktami końcowymi dotyczących leków, które powinny być zasadniczo zarezerwowane jako leki drugiego wyboru. Wymagana jest ostrożność przy stosowaniu fibratów, ponieważ mogą zmniejszać stężenie cyklosporyny i potencjalnie powodować miopatię. Szczególną uwagę należy zachować przy planowanym leczeniu skojarzonym fibratem i statyną. Cholestyramina nie jest skuteczna w monoterapii u pacjentów po przeszczepieniu serca i może potencjalnie zmniejszać wchłanianie leków immunosupresyjnych, co można zminimalizować przez osobne podawanie tych leków.

W tabeli 29 wymieniono zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów po przeszczepieniu narządu.

10.11. CHOROBA TĘTNIC OBWODOWYCH

Choroba tętnic obwodowych jest częstym przejawem miażdżycy i może obejmować kilka miejsc łożyska naczyniowego, w tym rejon tętnic szyjnych, aortę, tętnice kończyn dolnych oraz, rzadziej, tętnice nerkowe i krętkowe. U pacjentów z PAD ryzyko zdarzeń wieńcowych jest podwyższone, a obecność miażdżycy w naczyniach obwodowych jest niezależnym czynnikiem ryzyka MI i zgonu z przyczyn CV [200, 201]. Podwyższone ryzyko CV doprowadziło do włączenia PAD do listy „równoważników ryzyka” i dlatego należy w jej przypadku zastosować strategię wtórnej prewencji. Jednak mimo dużego ryzyka chorobowości i zgonu z przyczyn CV w przypadku pacjentów z PAD postępowanie jest zazwyczaj niewystarczające, w porównaniu z pacjentami z CAD [200].

Miażdżycy tętnic kończyn dolnych

Leczenie obniżające stężenie cholesterolu zmniejsza ryzyko niedokrwiennych zdarzeń CV i nasilenie chromania przestankowego oraz wydłuża dystans chromania.

Odnosnie do zdarzeń sercowych, w najnowszym przeglądzie systematycznym [202] 18 badań z udziałem > 10 000 pacjentów, ze stężeniami cholesterolu od wartości prawidłowych do podwyższonych, doniesiono, że leczenie hipolipemizujące u osób z miażdżycą tętnic kończyn dolnych wiąże się z 20-procentowym obniżeniem całkowitej liczby zdarzeń CV oraz z nieznamienym zmniejszeniem ogólnej śmiertelności o 14%.

Miażdżycy tętnic szyjnych

W kilku badaniach wykazano korzyści z leczenia hipolipemizującego w zakresie progresji CIMT i prewencji zdarzeń CV. W metaanalizie 10 badań z udziałem 3443 pacjentów [203] wykazano istotną redukcję progresji miażdżycy tętnicy szyjnej u osób otrzymujących statynę w porównaniu z placebo, a w jeszcze nowszym przeglądzie systematycznym wykazano istotną regresję CIMT po leczeniu statyną [204]. W metaanalizie RCT w udziałem > 90 000 pacjentów Amarenco i wsp. wykazali, że leczenie statyną powoduje 21-procentowe obniżenie zapadalności na wszystkie rodzaje udarów mózgu w różnych populacjach, z silną korelacją między redukcją LDL-C a CIMT, wskazując na roczne 0,73-procentowe zmniejszenie CIMT na każde 10% zmniejszenia stężenia LDL-C [205]. Najnowsze badania wskazują, że dołączenie kwasu nikotynowego do terapii statynami powoduje zwiększenie efektu ochronnego [131].

Obecnie brakuje jednak badań z randomizacją, które oceniłyby, czy leczenie hipolipemizujące zmniejsza zapadalność na zdarzenia CV u pacjentów włączonych do badania na podstawie obecności miażdżycy tętnic szyjnych bez wcześniejszych zdarzeń CV.

Miażdżycy tętnicy siatkówki

Zmiany miażdżycowe w obrębie tętnic siatkówki korelują ze stężeniami TC, LDL-C, TG i apo B, a także z CAD. Brakuje

Tabela 30. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów z PAD

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
PAD jest stanem o dużym ryzyku, w jego przypadku zaleca się leczenie hipolipemizujące (głównie statyny)	I	A	[202]
Leczenie statyną zaleca się w celu zmniejszenia progresji miażdżycy w obrębie tętnicy szyjnej	I	A	[203, 204]
Leczenie statyną zaleca się w celu zapobiegania progresji tętniaka aorty	I	C	–

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

PAD — choroba tętnic obwodowych

jednak badań oceniających, czy leczenie hipolipemizujące powoduje redukcję tych zmian [206].

Wtórna prewencja u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej

Chociaż obecność tętniaka aorty brzusznej jest stanem będącym równoważnikiem ryzyka CAD, to brakuje obecnie badań klinicznych dotyczących zmniejszenia ryzyka CV u pacjentów z tą chorobą. Dwa przeglądy systematyczne [204, 207], oparte głównie na badaniach retrospektywnych, bez randomizacji, wykazały, że dowody naukowe dotyczące zmniejszania okołoperacyjnej śmiertelności i chorobowości CV w wyniku leczenia statyną tych pacjentów nadal nie są przekonujące. W RCT porównującym 20 mg atorwastatyny z placebo złożony punkt końcowy składający się ze zgonu z przyczyn sercowych, MI, udaru mózgu i dławicy niestabilnej był znamienne zmniejszony u 100 osób poddanych niekardiologicznym, naczyniowym zabiegom chirurgicznym, łącznie z operacjami naprawy tętniaków aorty brzusznej [208]. W innym, podwójnie zaślepionym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 497 pacjentów poddawanych operacjom naczyniowym, leczenie fluwastatyną w okresie okołoperacyjnym (80 mg/d.) wiązało się z poprawą sercowych wyników pooperacyjnych [209]. Nigdy nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia hipolipemizującego u pacjentów z miażdżycą naczyń nerkowych. Mimo braku badań klinicznych u pacjentów z miażdżycą aorty należy jednak rozważyć leczenie statyną.

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z PAD przedstawiono w tabeli 30.

10.12. UDAR MÓZGU

Etiologia udaru mózgu jest heterogenna, jego przyczyny mogą być następujące: sercowa zakrzepowo-zatorowa (często związana z migotaniem przedsionków), miażdżycza tętnicy szyjnej i miażdżycza części proksymalnej aorty wraz chorobą zakrzepowo-zatorową, choroba małych naczyń mózgu i krwawienie śródczaszkowe (w tym krwawienie domózgowe i podpajęczynówkowe). Dyslipidemia może odgrywać zmienną rolę w patogenezie udaru mózgu, w zależności od jego etiologii. Związek między dyslipidemią a zdarzeniami

zakrzepowo-miażdżycowymi, w tym niedokrwinnym udarem mózgu i przemijającym napadem niedokrwienia mózgu (TIA), jest powszechnie uznawany, choć związek między dyslipidemią a innymi rodzajami udaru mózgu jest niepewny.

Prewencja pierwotna

Zastosowanie leczenia obniżającego stężenie cholesterolu u dorosłych z dużym ryzykiem CVD spowodowanym LDL-C lub innymi czynnikami ryzyka CV, w tym nadciśnieniem tętniczym, zmniejsza ryzyko udaru mózgu lub TIA [26, 30, 33, 210, 211]. Bardziej intensywne leczenie hipolipemizujące statyną wiąże się z mniejszym ryzykiem udaru mózgu w porównaniu z mniej intensywnym schematem leczenia [210].

Prewencja pierwotna udaru mózgu polega na rozpoczęciu leczenia statyną na podstawie ogólnych wskazań u wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową i u pacjentów dużego ryzyka rozwoju CVD.

Należy rozważyć leczenie statyną [28, 32, 37] w celu zmniejszenia ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu i innych zdarzeń CV, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 3. Wartość innych metod leczenia hipolipemizującego w ramach prewencji pierwotnej udaru mózgu jest niepewna.

Prewencja wtórna

Pacjenci po przebytych udarze mózgu lub TIA [34] są obciążeni nie tylko ryzykiem ponownego wystąpienia zdarzenia naczyniowo-mózgowego, ale także innych poważnych zdarzeń CV, w tym MI. Leczenie statyną w ramach prewencji wtórnej zmniejsza ryzyko udaru mózgu, MI i zgonu z przyczyn naczyniowych. Jednak etiologia udaru mózgu może wpływać na odpowiedź na statyny, u pacjentów z dowodami na obecność choroby miażdżycowo-zakrzepowej będącej podstawą zdarzenia mózgowo-naczyniowego korzyści mogą być największe, a osoby z udarem krwotocznym mózgu mogą nie odnieść pożytku z leczenia statynami lub taka terapia może być szkodliwa, zwłaszcza jeśli u pacjentów nie występowały dowody obecności miażdżycy [210].

W najnowszej metaanalizie sugeruje się, że kwas nikotynowy stosowany w monoterapii lub w połączeniu ze statyną może przynosić dodatkowe korzyści w prewencji udaru mózgu [133].

Tabela 31. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących w pierwotnej i wtórnej prewencji udaru mózgu

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zaleca się leczenie statyną osób z dużym całkowitym ryzykiem, aby osiągnąć ustalone cele terapeutyczne	I	A	[210, 211]
Leczenie statyną zaleca się pacjentom z innymi postaciami CVD	I	A	[210]
Leczenie statyną zaleca się pacjentom z przebyłym udarem mózgu lub TIA o etiologii niedokrwiennej, nie sercowo-zatorowej	I	A	[34, 210]

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

CVD — choroba sercowo-naczyniowa; TIA — przemijający atak niedokrwienia mózgu

W tabeli 31 wymieniono zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących w ramach pierwotnej i wtórnej prewencji udaru mózgu.

10.13. PACJENCI ZAKAŻENI HIV

Pacjenci zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) często charakteryzują się niskim stężeniem TC i LDL-C, jak również niskim HDL-C i podwyższonym stężeniem TG. Wysoce aktywna terapia przeciwretrowirusowa (HAART) powoduje u nich wzrost LDL-C i TG z przewagą małych, gęstych cząstek LDL, podwajając w ten sposób ryzyko wystąpienia CAD, w porównaniu z osobami niezakażonymi HIV [212]. Ponieważ HAART podwyższa także ciśnienie tętnicze i zwiększa insulinooporność, to może się przyczynić również do wzrostu ryzyka CAD. Na metabolizm lipoprotein w mniejszym stopniu wpływają nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Terapia HAART, w tym inhibitory proteazy, może przyspieszać występowanie zdarzeń związanych z CAD u młodych mężczyzn z dyslipidemią, palących duże ilości tytoniu.

Zmiany dietetyczne i regularna aktywność fizyczna, jak również zmiana na inny schemat HAART mogą wpływać korzystnie na dyslipidemię, ale większość pacjentów nadal będzie wymagać farmakoterapii, aby osiągnąć docelowe stężenia lipidów. Istniały obawy dotyczące bezpieczeństwa ze względu na możliwość potencjalnych interakcji pomiędzy lekami hipolipemizującymi a HAART. Jednak nie zaobserwowano istotnej toksyczności i statyny są leczeniem z wyboru w przypadku podwyższonego LDL-C, podczas gdy fibraty można przepisywać, gdy dominuje HTG [213]. Różne statyny mogą wchodzić w odmienne interakcje z HAART; według Europejskiego Towarzystwa Klinicznego ds. AIDS simwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów poddanych wzmocnionemu rytonawirem leczeniu przeciwretrowirusowemu opartemu na inhibitorze proteazy [214]; z ostrożnością należy także stosować połączenie rosuwastatyny z lopinawirem/rytonawirem [215]. Opcją leczniczą dla pacjentów nietolerujących statyn może być ezetymib [216]. Nie zaleca się stosowania leków wiążących kwasy żółciowe, ponieważ mogą powodować wzrost TG, a ich wpływ na wchłanianie leków przeciwretrowirusowych nie został zbadany.

Tabela 32. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów zakażonych HIV

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Leczenie hipolipemizujące, głównie statyny, należy rozważyć u pacjentów zakażonych HIV z dyslipidemią, aby osiągnąć wartości docelowe LDL-C określone dla pacjentów dużego ryzyka	Ila	C

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

HIV — ludzki wirus niedoboru odporności; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

Brakuje danych dotyczących wpływu statyn, ezetymibu, kwasu nikotynowego i fibratów na zdarzenia CV u pacjentów z dyslipidemią zakażonych HIV.

Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów zakażonych HIV przedstawiono w tabeli 32.

11. Monitorowanie lipidów i enzymów u pacjentów otrzymujących leki hipolipemizujące

Dowody naukowe dotyczące badań, które należy wykonywać w ramach monitorowania lipidów u pacjentów otrzymujących leczenie, są ograniczone. Podobna ograniczona liczba dowodów dotyczy badań oceniających możliwą toksyczność, takich jak ALT i CK. Zalecenia są wynikiem konsensusu, a nie wytycznych opartych na dowodach naukowych.

Odpowiedź na leczenie można oceniać po 6–8 tygodniach od jego rozpoczęcia lub zwiększenia dawki statyny, ale reakcja na fibraty i zmianę stylu życia może trwać dłużej. Standardowym interwałem między kolejnymi wizytami obserwacyjnymi i monitorowaniem jest okres 6–12 miesięcy, ale takie odstępy są ustalone arbitralnie. Za minimum należy traktować oznaczenie stężenia TC, ale lepsze decyzje dotyczące postępowania można prawdopodobnie podjąć, wykonując pełny profil lipidowy, z oznaczeniem HDL-C, TG i LDL-C. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że nie-HDL-C

i apo B mogą nieznacznie lepiej korelować z wynikami, ale brakuje danych dotyczących ich rutynowego zastosowania w warunkach klinicznych.

Osobną kwestią, potwierdzoną w wielu badaniach [217], jest wpływ regularnego monitorowania lipidów jako działania na rzecz przestrzegania przez pacjenta zaleceń dotyczących zmian stylu życia lub stosowania leków, które korzystnie wpływają na jego zdrowie. Nie jest jasne, czy tylko sam proces monitorowania decyduje o osiągnięciu tych korzyści, czy też jego połączenie z edukacją, regularnym kontaktem i oceną przestrzegania zaleceń.

Ocena bezpieczeństwa leczenia

W przypadku stosowania statyny zalecane są badania krwi oceniające bezpieczeństwo, w tym wyjściowe wartości ALT i CK, w celu identyfikacji ograniczonej liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do tego leczenia. Należy oceniać CK co najmniej u pacjentów z dużym ryzykiem miopatii, takich jak osoby w bardzo podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi, pacjenci, u których wcześniej występowały objawy ze strony mięśni, lub osoby przyjmujące leki mogące wchodzić w interakcje. Obserwację zaleca się w odstępach 6- lub 12-miesięcznych w celu monitorowania potencjalnych toksycznych działań niepożądanych, ale takie oceny mają ograniczone podstawy naukowe. W przeglądzie systematycznym [218] stwierdzono, że zachorowalność na hepatotoksyczność polekową u pacjentów przyjmujących leki hipolipemizujące jest nieznaną; wystąpiło kilka przypadków w badaniach z randomizacją przeprowadzonych na dużą skalę. Wyniki najnowszych badań przeglądowych [219] przekazują zachęcające informacje dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego leczenia hipolipemizującego.

Nie określono predykcijnej wartości rutynowego powtarzania badania CK w kierunku rhabdomyolizy, ponieważ wartość CK może wzrosnąć przy uszkodzeniu mięśni lub nadmiernym wysiłku mięśniowym. Jednak CK należy niezwłocznie oceniać u pacjentów zgłaszających się z bólami mięśni i ich osłabieniem, zwłaszcza w podeszłym wieku; leczenie należy przerwać, jeśli CK 5-krotnie przekracza ULN. U osób, u których wskaźniki czynności wątroby wzrastają 3-krotnie > ULN, należy szukać także innych przyczyn, takich jak spożycie alkoholu lub niealkoholowa tłuszczowa choroba wątroby, i monitorować stężenie. Jeśli stężenia pozostają podwyższone, należy odstawić statynę, ale można podjąć ostrożną ponowną próbę jej włączenia przy zachowaniu monitorowania po powrocie aktywności enzymów do wartości prawidłowych. Dowody pozwalające twierdzić, że stosowanie niektórych statyn z większym prawdopodobieństwem może się wiązać z objawami mięśniowymi (ale nie ze zmianami CK) lub zmianami enzymów wątrobowych są ograniczone.

W tabeli 33 podsumowano zalecenia dotyczące monitorowania lipidów i enzymów u pacjentów poddanych leczeniu hipolipemizującemu.

12. Jak można wpłynąć na poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń dotyczących zmiany stylu życia i stosowania leków

Podstawami kardiologii prewencyjnej są unikanie palenia tytoniu, zdrowe nawyki żywieniowe i utrzymywanie aktywności fizycznej. Te zmiany stylu życia można najbardziej skutecznie osiągnąć, wdrażając oficjalne programy opieki prewencyjnej; takie programy są także bardziej odpowiednie w rozpoczynaniu leczenia i zwiększaniu dawek leków, osiągnięciu celów leczenia i długookresowym przestrzeganiu zaleceń, co z kolei poprawia przeżycie bez występowania zdarzeń [220]. Jednak w codziennej opiece przepisuje się zwykle najmniejsze dawki statyn i często nie zwiększa się ich, aby osiągnąć cele leczenia. Dodatkowo długotrwałe przestrzeganie zaleceń jest rzadkie — do 1/3 pacjentów lub więcej zaprzestaje leczenia statyną w ciągu roku. Brak zwiększania dawki tego leku i słabe stosowanie się do zaleceń są głównymi powodami, dla których ponad połowa wszystkich pacjentów z chorobą wieńcową oraz 4 z 5 wszystkich z dużym ryzykiem nie osiąga wartości docelowych lipidów, a w rezultacie — nie uzyskuje maksymalnych korzyści z tych strategii prewencyjnych [221].

Dlatego wyzwaniem dla praktyki klinicznej są rozpoczęcie leczenia — zarówno u pacjentów z chorobami naczyń, jak i z dużym ryzykiem wystąpienia CVD — zwiększenie dawki w celu osiągnięcia docelowych stężeń lipidów, jeśli jest to realne, oraz stosowanie się do zaleceń.

Obecnie zakłada się, że większość problemów dotyczących przestrzegania zaleceń w zakresie stylu życia jest podobna do związanych ze stosowaniem się do rekomendacji obejmujących przyjmowanie leków hipolipemizujących. Spośród najważniejszych czynników przyczyniających się do słabego przestrzegania zaleceń bez wątpienia można wymienić bezobjawowy i trwający przez całe życie przebieg choroby. Do innych czynników potencjalnie determinujących przestrzeganie zaleceń należą:

- czynniki demograficzne, takie jak wiek i edukacja;
- rozumienie i postrzeganie dyslipidemii przez pacjenta;
- rodzaj sprawowania opieki przez świadczeniodawców opieki zdrowotnej;
- związki między pacjentami a pracownikami systemu ochrony zdrowia;
- wpływy systemów zdrowotnych;
- złożoność długotrwałych schematów leczenia.

Zły status socjoekonomiczny, analfabetyzm i bezrobocie są ważnymi czynnikami ryzyka słabego przestrzegania zaleceń. Do innych ważnych czynników związanych z pacjentem mogą należeć rozumienie i akceptacja choroby, dostrzeganie ryzyka zdrowotnego związanego z chorobą, świadomość kosztów i korzyści z leczenia oraz aktywny udział w monitorowaniu i podejmowaniu decyzji dotyczących postępowania w chorobie [222].

Tabela 33. Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania lipidów i enzymów u pacjentów poddanych leczeniu hipolipemizującemu

Badania lipidów
<p>Jak często należy oznaczać stężenie lipidów?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego należy wykonać ≥ 2 pomiary w odstępie 1–12 tygodni, z wyjątkiem stanów, w których zaleca się natychmiastową farmakoterapię, takich jak ACS
<p>Jak często należy oznaczać stężenia lipidów u pacjentów po rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (\pm 4) tygodnie po rozpoczęciu farmakoterapii • 8 (\pm 4) tygodnie po dokonaniu korekty leczenia do czasu osiągnięcia wartości docelowych
<p>Jak często należy oznaczać stężenie cholesterolu lub lipidów po osiągnięciu wartości docelowych lub optymalnych cholesterolu u danego pacjenta?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Co roku (chyba że pojawią się problemy z przestrzeganiem zaleceń lub inny określony powód do częstszych ocen)
Monitorowanie enzymów wątrobowych i mięśniowych
<p>Jak często powinno się rutynowo oceniać enzymy wątrobowe (ALT) u pacjentów przyjmujących leki hipolipemizujące?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed leczeniem • 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia lub po każdym zwiększeniu dawki • Następnie co roku, jeśli enzymy wątrobowe $< 3 \times$ ULN
<p>Jak należy postępować w przypadku stwierdzenia podwyższenia enzymów wątrobowych u osoby przyjmującej leki hipolipemizujące?</p> <p>Jeśli $< 3 \times$ ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontynuuj leczenie • Oceń ponownie enzymy wątrobowe po 4–6 tygodniach <p>Jeśli wartości są podwyższone $\geq 3 \times$ ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakończ leczenie statyną lub zredukuj dawkę, skontroluj enzymy wątrobowe ponownie w ciągu 4–6 tygodni • Można rozważyć ostrożne ponowne rozpoczęcie leczenia po normalizacji ALT
<p>Jak często należy oceniać CK u pacjentów przyjmujących leki hipolipemizujące?</p> <p>Przed leczeniem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia • Jeśli wyjściowe CK $> 5 \times$ ULN, nie rozpoczynaj leczenia, sprawdź ponownie <p>Monitorowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe monitorowanie CK nie jest konieczne • Sprawdź CK, jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe <p>Zwiększoną czujność dotyczącą miopatii i wzrostu CK należy zachować u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak: podeszły wiek, jednoczesne leczenie, które może powodować interakcję, stosowanie wielu leków, choroba nerek lub wątroby</p>
<p>Jak należy postępować przy podwyższeniu CK u pacjentów przyjmujących leki hipolipemizujące?</p> <p>Jeśli $> 5 \times$ ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwij leczenie, sprawdź czynność nerek, monitoruj CK co 2 tygodnie • Rozważ możliwość, że wzrost CK był przejściowy i spowodowany inną przyczyną, taką jak wysiłek mięśniowy • Rozważ wtórne przyczyny miopatii, jeśli CK pozostaje podwyższone <p>Jeśli $\leq 5 \times$ ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli nie ma objawów ze strony mięśni, kontynuuj leczenie statyną (pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania objawów; rozważ dalsze oznaczenia CK) • Jeśli występują objawy ze strony mięśni, monitoruj regularnie objawy i CK

ACS — ostry zespół wieńcowy; ALT — aminotransferaza alaninowa; CK — kinaza kreatynowa; ULN — górna granica normy

W tabeli 34 przedstawiono niektóre wskazówki pomocne w lepszym przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń dotyczących zmian stylu życia.

Odpowiedzialność za stosowanie się do zaleceń musi być rozdzielona między świadczeniodawców opieki zdrowotnej, pacjenta i system opieki zdrowotnej. Dlatego dobre związki między pacjentami a świadczeniodawcami opieki

zdrowotnej są niezbędne w prawidłowym przestrzeganiu zaleceń. Czynniki determinującymi przestrzeganie zaleceń przez pacjentów mogą być niektóre ważne cechy świadczeniodawców opieki, takie jak empatyczne, nieosądzające nastawienie oraz skłonność do udzielania pomocy, łatwa dostępność opieki i dobra jakość komunikacji i interakcji [223].

Tabela 34. Wskazówki pomocne w lepszym przestrzeganiu zaleceń dotyczących zmian stylu życia

• Znajdź porozumienie z pacjentem
• Upewnij się, że pacjent rozumie, jak styl życia wpływa na chorobę sercowo-naczyniową i wykorzystaj to do uzyskania zaangażowania w zmiany zachowań
• Zbadaj potencjalne przeszkody we wdrażaniu zmian
• Zaprojektuj wraz z pacjentem plan zmian stylu życia, który jest realistyczny i zachęcający
• Wzmacniaj wysiłki pacjenta mające na celu wprowadzenie zmian
• Zaangażuj innych ekspertów, jeśli jest to potrzebne i możliwe
• Sporządź harmonogram wizyt kontrolnych

Tabela 35. Wskazówki pomocne w poprawieniu przestrzegania wielolekowych schematów leczenia

• Uprość sposób dawkowania, jeśli jest to możliwe, zmniejszając liczbę dawek przyjmowanych codziennie i liczbę dodatkowych leków
• Wybieraj tańsze opcje
• Dostarcz pacjentowi jasne, pisemne i ustne instrukcje
• Podejmij dialog z pacjentem dotyczący przestrzegania zaleceń
• Dostosuj schemat leczenia do stylu życia i potrzeb pacjenta
• Zaangażuj pacjenta w leczenie jako partnera
• Zastosuj strategie behawioralne (systemy przypominania, sygnały, samomonиторowanie, sprzężenie zwrotne, wzmacnianie)

Kwestie związane z systemami opieki zdrowotnej także odgrywają ważną rolę w promowaniu przestrzegania zaleceń. W większości krajów o niskich dochodach zaopatrzenie w leki jest ograniczone i pacjenci często muszą za nie płacić z własnych środków. Strategie poprawiające dostęp do leków, takie jak stałe finansowanie, przystępne ceny i solidne systemy zaopatrywania, wywierają ważny wpływ na przestrzeganie zaleceń przez pacjentów. Niektóre z lepiej poznanych czynników determinujących przestrzeganie zaleceń leczenia hipolipemizującego wiążą się z samymi aspektami terapii i uwzględniają tolerancję leku, złożoność schematu leczenia, jego koszty oraz czas trwania. W tabeli 35 przedstawiono niektóre wskazówki, które mogą pomóc w poprawianiu przestrzegania zaleceń przy stosowaniu wielolekowych schematów leczenia.

Złożoność schematu terapii jest czynnikiem związanym z leczeniem, będącym możliwą przyczyną słabego prze-

strzegania zaleceń. Częstość przyjmowania dawek, liczba jednocześnie przyjmowanych leków i zmiany w stosowanych lekach są czynnikami, które mogą decydować o złożoności schematu leczenia, zbadanymi w wielu badaniach obserwacyjnych. Z lepszym przestrzeganiem zaleceń wiąże się mniejsza liczba dawek w ciągu dnia, monoterapia i mniej zmian dotyczących leków.

Do czasu lepszego zgłębienia problemu przestrzegania zaleceń należy zastosować złożone sposoby pomagania pacjentom w rozumieniu terapii lekami hipolipemizującymi. Świadczeniodawcy opieki zdrowotnej powinni być świadomi niskiego poziomu przestrzegania zaleceń przez pacjentów z dyslipidemią. Powinni być szkoleni, jak radzić pacjentom w sposób konstruktywny i niesądzący po to, by pomóc w lepszym stosowaniu się do planu leczenia.

Pacjenci muszą zrozumieć znaczenie utrzymywania kontroli lipidów w czasie dnia i racjonalnego stosowania leków. Ponadto muszą się nauczyć, jak należy postępować w przypadku pominięcia dawki, jak rozpoznawać niekorzystne zdarzenia i jak postępować w przypadku ich stwierdzenia.

Chociaż wiele interwencji (np. edukacja dotycząca samodzielnego postępowania; programy postępowania z udziałem farmaceutów; protokoły interwencji z udziałem pielęgniarek, farmaceutów i innych, niemedycznych pracowników systemu opieki zdrowotnej; poradnictwo; interwencje behawioralne; obserwacje; przypomnienia) okazało się skutecznymi w istotnym poprawianiu wskaźników przestrzegania zaleceń [224], to występuje tendencja do ich osobnego stosowania. Stosując strategię jednoczynnikową, można się spodziewać ograniczonej skuteczności, jeśli czynniki decydujące o przestrzeganiu zaleceń oddziałują na siebie wzajemnie i warunkują wpływ innych czynników, co prawdopodobnie ma miejsce.

Najbardziej skutecznym sposobem okazało się podejście wielopoziomowe, skierowane ku więcej niż jednemu czynnikowi, z więcej niż jedną interwencją. W kilku programach wykazano dobre korzyści z wielopoziomowego, zespołowego podejścia. Faktycznie, istnieją wystarczające dowody naukowe do popierania zastosowania innowacyjnych, zmodyfikowanych zespołowych systemów opieki zdrowotnej, a nie tradycyjnych, niezależnych praktyk lekarskich i systemów o minimalnej organizacji [221].

Większość stwierdzeń w tych wytycznych oparto na opublikowanych danych naukowych. Tylko mniejszą część prac, które mają postać tekstu pisanego, można umieścić w skróconej liście piśmiennictwa do tej publikacji. Pełną listę piśmiennictwa można znaleźć na portalu ESC (www.escardio.org/guidelines).

Tekst CME „Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach” uzyskał akredytację EBAC (*European Board for Accreditation in Cardiology*). EBAC pracuje według standardów jakości EACCME (*European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), stanowiącej organ EUMS (*European Union of Medical Specialists*). Według zaleceń EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie zadeklarowali potencjalny konflikt interesów, który mógł wpływać na powyższy dokument. Komitet Organizacyjny odpowiada za sprawdzenie wszystkich potencjalnych konfliktów interesów deklarowanych przez uczestników programu.

Uwagi ze strony CME dotyczące niniejszego artykułu są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj) oraz *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

- Allender S., Scarborough P., Peto V. i wsp. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
- Pyörälä K., De Backer G., Graham I., Poole-Wilson P., Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121–161.
- Wood D., De Backer G., Faergeman O., Graham I., Mancía G., Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1434–1503.
- De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2003; 10: S1–S78.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007; 14 (supl. 2): S1–S113.
- Cooney M.T., Dudina A.L., Graham I.M. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1209–1227.
- Cooney M.T., Dudina A., d'Agostino R., Graham I.M. Cardiovascular risk estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010; 122: 300–310.
- Conroy R., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. i wsp. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987–1003.
- D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J. i wsp. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743–753.
- Cooney M., Dudina A., Bacquer D.D. i wsp. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009; 16: 304–314.
- Cooney M.T., Dudina A., De Bacquer D. i wsp. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206: 611–616.
- Bansal S., Buring J.E., Rifai N., Mora S., Sacks F.M., Ridker P.M. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–316.
- Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. i wsp. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. i wsp. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
- Mills E.J., Rachlis B., Wu P., Devereaux P.J., Arora P., Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1769–1781.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. i wsp. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1301–1307.
- Lewis S.J., Moye L.A., Sacks F.M. i wsp. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 681–689.
- Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
- Serruys P.W., de Feyter P., Macaya C. i wsp.; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–3222.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. i wsp.; PROSPER Study Group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
- Holdaas H., Fellström B., Jardine A.G. i wsp.; Assessment of LEScol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
- Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the ANGLO-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. i wsp.; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
- de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. i wsp.; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316.
- Wanner C., Krane V., März W. i wsp.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 238–248.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. i wsp.; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1425–1435.
- Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd i wsp.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 549–559.

35. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H. i wsp.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1405–1410.
36. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. i wsp.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2248–2261.
37. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
38. Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K. i wsp.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1343–1356.
39. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. i wsp. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–1239.
40. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. i wsp.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1395–1407.
41. Taylor F., Ward K., Moore T.H. i wsp. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 1: CD00481642.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
43. Langsted A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118: 2047–2056.
44. Robinson J.G., Wang S., Smith B.J., Jacobson T.A. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 316–322.
45. Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
46. Charlton-Menys V., Betteridge D.J., Colhoun H. i wsp. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin. Chem.* 2009; 55: 473–480.
47. Taskinen M.R., Barter P.J., Ehnholm C. i wsp. on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 1846–1855.
48. Sniderman A.D., Williams K., Contois J.H. i wsp. Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk. *Circulation (w druku)*.
49. Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L. i wsp. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–423.
50. Marcovina S.M., Koschinsky M.L., Albers J.J., Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin. Chem.* 2003; 49: 1785–1796.
51. Nordestgaard B.G., Chapman J., Ray K. i wsp., for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2844–2853.
52. Jun M., Foote C., Lu J. i wsp. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.
53. Holme I., Cater N.B., Faergeman O. i wsp. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann. Med.* 2008; 40: 456–464.
54. Packard C.J. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2006; 17: 412–417.
55. Mora S., Szkló M., Otvos J.D. i wsp. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007; 192: 211–217.
56. Drenos F., Whittaker J.C., Humphries S.E. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann. Hum. Genet.* 2007; 71: 611–619.
57. Wierzbicki A.S., Humphries S.E., Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a1095.
58. Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D. i wsp. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1047–1051.
59. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. i wsp. Reduction in C-reactive protein and LDL-cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175–1182.
60. Hu F., Willett W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569–2578.
61. Grundy S.M. Lipids, nutrition and coronary heart disease. W: Fuster V., Ross R., Topol E.J. (red.). *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996.
62. Mentz A., de Koning L., Shannon H.S., Anand S.S. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart diseases. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 659–669.
63. Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D.M., Katan M.B. 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: 1146–1155.
64. Mozaffarian D., Aro A., Willett W.C. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63: S5–S21.
65. Brown L., Rosner B., Willett W., Sacks S.M. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 30–42.
66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984; 40: 351–359.
67. Abumweis S.S., Barake R., Jones P.J. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr. Res.* 2008; 52: doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811.
68. Dattilo A.M., Kris-Etherton P.M. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 56: 320–328.
69. Sirtori C.R., Galli C., Anderson J.W., Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009; 203: 8–17.
70. Shaw K., Gennat H., O'Rourke P., Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD003817.
71. Becker D.J., Gordon R.Y., Halbert S.C., French B., Morris P.B., Rader D.J. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 830–839.
72. Lu Z., Kou W., Du B. i wsp.; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 1689–1693.
73. Berthold H.K., Unverdorben S., Degenhardt R., Bulitta M., Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2262–2269.
74. Rimm E.B., Williams P., Fosher K., Criqui M., Stampfer M.J. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523–1528.
75. Bantle J.P., Raatz S.K., Thomas W., Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 1128–1134.
76. Stanhope K.L., Schwarz J.M., Keim N.L. i wsp. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1322–1334.

77. Kraus W.E., Houmard J.A., Duscha B.D. i wsp. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1483–1492.
78. Nordmann A.J., Nordmann A., Briel M. i wsp. 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: 285–293.
79. Harris W.S. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65 (supl. 5): S1645–S1654.
80. Beulens J.W., Rimm E., Ascherio A., Spiegelman D., Hendriks H.F.J., Mukamal K.J. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 10–19.
81. Rabkin S.W. Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis. A control clinical trial. *Atherosclerosis* 1984; 53: 173–184.
82. Ordovas J.M. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1509S–1517S.
83. NCEP Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
84. Mattar M., Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr. Health* 2009; 20: 41–49.
85. Liu S., Manson J.E., Stampfer M.J. i wsp. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 560–566.
86. Mooradian A.D., Haas M.J., Wong N.C. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 2–16.
87. Kelly S., Frost G., Whittaker V., Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4: CD004467.
88. PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: consensus on criteria. *Eur. J. Nutr.* 2005; 44: I/5–I/30.
89. Lea L.J., Hepburn P.A. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem. Toxicol.* 2006; 44: 1213–1222.
90. Dewell A., Hollenbeck P.L., Hollenbeck C.B. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 772–780.
91. Rideout T.C., Harding S.V., Jones P.J., Fan M.Z. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 1023–1033.
92. Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M.; for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2015–2026.
93. Mas R., Castano G., Illinaït J. i wsp. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65: 439–447.
94. Reiner Z., Tedeschi-Reiner E., Romić Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin. Drug Investig.* 2005; 25: 701–707.
95. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. i wsp. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
96. Swain J.F., McCarron P.B., Hamilton E.F., Sacks F.M., Appel L.J. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108: 257–265.
97. Howard B.V., Van Horn L., Hsia J. i wsp. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655–666.
98. Harris W.S., Mozaffarian D., Rimm E. i wsp. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 119: 902–907.
99. Poli A., Marangoni F., Paoletti R. i wsp. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008; 18: S1–S16.
100. Catapano A.L. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 431–447.
101. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
102. Hippisley-Cox J., Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; 340: c2197.
103. Garcia-Rodriguez L.A., Massó-González E.L., Wallander M.A., Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008; 17: 943–952.
104. Holoshitz N., Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 95–97.
105. Franssen R., Vergeer M., Stroes E.S., Kastelein J.J. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 89–94.
106. Guyton J.R., Bays H.E. Safety considerations with niacin therapy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (supl.): 22C–31C.
107. Cziraky M.J., Willey V.J., Mckenney J.M. i wsp. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 61C–68C.
108. Tyroler H.A. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 14C–19C.
109. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2010; 8 (supl. 1): S9–S13.
110. Fonseca V.A., Handelsman Y., Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 384–392.
111. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.* 2010; 160: 785–794.
112. Chapman M.J., Redfern J.S., McGovern M.E., Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol. Ther.* 2010; 126: 314–345.
113. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010; 24: 19–28.
114. Zhao X.Q., Krasuski R.A., Baer J. i wsp. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression Study (AFREGS). *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 1457–1464.
115. Huijgen R., Abbink E.J., Bruckert E. i wsp.; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010; 32: 615–625.
116. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T. i wsp.; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 673–680.

117. Cuchel M., Bloedon L.T., Szapary P.O. i wsp. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 148–156.
118. Ladenson P.W., Kristensen J.D., Ridgway E.C. i wsp. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statintreated dyslipidaemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 906–916.
119. Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. i wsp. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
120. Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K. i wsp. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 8: 1245–1255.
121. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L. i wsp. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634–1639.
122. Kotseva K., Wood D., De Backer G., De Bacquer D., Pyörälä K., Keil U.; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009; 16: 121–137.
123. Ewald N., Hardt P.D., Kloer H.U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009; 20: 497–504.
124. Frick M.H., Elo O., Haapa K. i wsp. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1237–1245.
125. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp.; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 410–418.
126. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
127. Keech A., Simes R.J., Barter P. i wsp.; The 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: 1849–1861.
128. Davidson M.H., Armani A., McKenney J.M., Jacobson T.A. Safety considerations with fibrate therapy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 3C–18C.
129. Taskinen M.-R., Sullivan D.R., Ehnholm C. i wsp.; FIELD Study Investigators. Relationships of HDL cholesterol, apoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 950–955.
130. Kamanna V.S., Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 20B–26B.
131. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210: 353–361.
132. Brown B.G., Zhao X.Q. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 58B–62B.
133. Lee J.M., Robson M.D., Yu L.M. i wsp. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1787–1794.
134. Villines T.C., Stanek E.J., Devine P.J. i wsp. The ARBITER 6-HALTS trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2721–2726.
135. Balk E.M., Lichtenstein A.H., Chung M., Kupelnick B., Chew P., Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189: 19–30.
136. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. i wsp. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098.
137. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. i wsp. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752–760.
138. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. i wsp.; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903.
139. Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z., Battisti W.P., Brady W.E., Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 462–468.
140. Jones P.H., Davidson M.H. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 120–122.
141. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574.
142. McKenney J.M., Jones P.H., Bays H.E. i wsp. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007; 192: 432–437.
143. Guyton J.R., Brown B.G., Fazio S., Polis A., Tomassini J.E., Tereshakovec A.M. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1564–1572.
144. Brown G., Albers J.J., Fisher L.D. i wsp. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1289–1298.
145. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. i wsp. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1583–1592.
146. Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E. i wsp.; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Ther.* 2007; 29: 1354–1367.
147. Saito Y., Yokoyama M., Origasa H. i wsp.; JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135–140.
148. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* 2011 (w druku).
149. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. i wsp. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.
150. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia. *Br. J. Cardiol.* 1999; 6: 682–685.
151. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. i wsp.; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1301–1310.
152. Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. i wsp. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (supl. 10): 1K–34K.
153. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. i wsp.; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2109–2122.
154. Veenkamp M.S., de Graaf J., Bredie S.J., Hendriks J.C., Demacker P.N., Stalenhoef A.F. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 274–282.
155. Neil A., Cooper J., Betteridge J., Capps N. i wsp. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statintreated patients

- with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2625–2633.
156. DeMott K., Nherera L., Shaw E.J. i wsp. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, London 2008.
 157. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. WHO, Geneva 1999.
 158. Defesche J.C., Lansberg P.J., Umans-Eckenhausen M.A., Kastelein J.J. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin. Vasc. Med.* 2004; 4: 59–65.
 159. Humphries S.E., Whittall R.A., Hubbart C.S. i wsp.; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 943–949.
 160. Whittall R.A., Scartezini M., Li K. i wsp. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolaemia patients. *Ann. Clin. Biochem.* 2010; 47: 44–55.
 161. Mehta P.K., Baer J., Nell C., Sperling L.S. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment for hyperlipidaemia. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2009; 11: 279–288.
 162. Jonsdottir L.S., Sigfusson N., Gudnason V., Sigvaldason H., Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J. Cardiovasc. Risk* 2002; 9: 67–76.
 163. Petretta M., Costanzo P., Perrone-Filardi P., Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2010; 138: 25–31.
 164. Walsh J.M.E., Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243–2252.
 165. Shufelt C.L., Bayiey Merz C. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 221–231.
 166. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. i wsp.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 523–534.
 167. Gransbo K., Melander O., Wallentin L. i wsp. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1362–1369.
 168. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. i wsp. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1113–1132.
 169. Liu J., Grundy S.M., Wang W. i wsp. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am. Heart J.* 2007; 153: 552–558.
 170. Donahoe S.M., Stewart G.C., McCabe C.H. i wsp. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765–775.
 171. Adiels M., Olofsson S.-O., Taskinen M.-R., Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 1225–1236.
 172. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. i wsp. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.
 173. Ianne-Parikka P., Eriksson J.G., Lindstrom J. i wsp. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008; 31: 805–807.
 174. Ballantyne C.M., Olsson A.G., Cook T.J., Mercuri M.F., Pedersen T.R., Kjekshus J.; for the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046–3051.
 175. Saha S.A., Arora R.R. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus — a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int. J. Cardiol.* 2009; 141: 157–166.
 176. Canner P.L., Furberg C.D., Terrin M.L., McGovern M.E. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 254–257.
 177. Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D. i wsp. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 760–765.
 178. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIprevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
 179. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., Gasparidone A., Colonna G., Montinaro A. Efficacy of atorvastatin re-load in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 558–565.
 180. Kjekshus J., Pedersen T., Olsson A., Færgeman O., Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J. Card. Fail.* 1997; 3: 249–254.
 181. Scirica B.M., Morrow D.A., Cannon C.P. i wsp.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2326–2331.
 182. Kush K.K., Waters D.D., Bittner V. i wsp. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007; 115: 576–583.
 183. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009.
 184. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. i wsp. 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: 1223–1230.
 185. Antonini-Canterin F., Zuppiroli A., Popescu B.A. i wsp. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1479–1482.
 186. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. i wsp. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 325–331.
 187. Gladman D.D., Ang M., Su L., Tom B.D., Schentag C.T., Farewell V.T. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 1131–1135.
 188. Thorburn C.M., Ward M.M. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2519–2523.
 189. Hyre A.D., Fox C.S., Astor B.C., Cohen A.J., Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 37–45.
 190. de Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. i wsp. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1782–1789.
 191. Tonelli M., Keech A., Shepherd J. i wsp. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3748–3754.
 192. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R.; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
 193. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2006–2016.
 194. Douglas K., O'Malley P.G., Jackson J.L. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 117–124.
 195. Kobashigawa J.A., Katznelson S., Laks H. i wsp. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 621–627.

196. Wenke K., Meiser B., Thiery J. i wsp. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; 96: 1398–1402.
197. Page R.L. 2nd, Miller G.G., Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient part IV: drug–drug interactions. *Circulation* 2005; 111: 230–239.
198. Navaneethan S.D., Perkovic V., Johnson D.W., Nigwekar S.U., Craig J.C., Strippoli G.F.M. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD005019.
199. Shaw S.M., Chaggar P., Ritchie J. i wsp. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009; 87: 771–775.
200. Mc Dermott M.M., McDermott M.M., Mandapat A.L. i wsp. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2157–2162.
201. Hertzner N.R. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann. Vasc. Surg.* 1987; 1: 616–620.
202. Maxwell H.G., Jepson R.G., Price J.F., Leng G.C. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD000123.
203. Kang S., Wu Y., Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004; 177: 433–442.
204. Paraskevas K.I., Hamilton G., Mikhailidis D.P. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46: 373–386.
205. Amarenco P., Labreuche J., Lavallée P., Touboul P.J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902–2909.
206. Tedeschi-Reiner E., Strozzi M., Skorić B., Reiner Ž. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1107–1109.
207. Paraskevas K.I., Liapis C.D., Hamilton G., Mikhailidis D.P. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; 32: 286–293.
208. Durazzo A.E., Machado F.S., Ikeoka D.T. i wsp. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J. Vasc. Surg.* 2004; 39: 967–976.
209. Schouten O., Boersma E., Hoeks S.E. i wsp.; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 980–989.
210. Amarenco P., Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 453–463.
211. Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F. i wsp. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation* 2001; 103: 387–392.
212. Glass T.R., Ungsedhapand C., Wolbers M. i wsp.; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2006; 7: 404–410.
213. Calza L., Manfredi R., Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17: 404–410.
214. Lundgren J.D., Battegay M., Behrens G. i wsp.; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008; 9: 72–81.
215. Van der Lee M., Sankatsing R., Schippers E. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir. Ther.* 2007; 12: 1127–1132.
216. Wohl D.A., Waters D., Simpson R.J. Jr i wsp. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 1105–1108.
217. Coodley G.O., Jorgensen M., Kirschenbaum J., Sparks C., Zeigler L., Albertson B.D. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am. J. Med.* 2008; 121: 604–610.
218. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423–1429.
219. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R.; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 89C–95C.
220. Rasmussen J.N., Chong A., Alten D.A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177–186.
221. Wood D.A., Kotseva K., Connolly S. i wsp.; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999–2012.
222. Reiner Z., Sonicki Z., Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors: the PERCRO survey. *Prev. Med.* 2010; 51: 494–496.
223. Reiner Z., Sonicki Z., Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213: 598–603.
224. Sloss E.M., Solomon D.H., Shekelle P.G. i wsp. Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 363–369.