

KARDIOLOGIA POLSKA

Polish Heart Journal

miesięcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Official Monthly Peer-Reviewed Journal of the Polish Cardiac Society, since 1957

Indexed in: Chemical Abstract Service (CAS), Cross Ref, EBSCO, EMBASE, Free Medical Journals,

Google Scholar, Index Copernicus (IC), Index Scholar, MEDLINE, Polish Medical Library (GBL), Scopus,

Polish Ministry of Science and Higher Education, Ulrich's Periodicals Directory, Web of Science (IF)

redaktor naczelny
Kardiologii Polskiej/
editor-in-chief
of the Polish Heart Journal
Krzysztof J. Filipiak

zastępca redaktora naczelnego/
deputy editor
Bronisław Bednarz

sekretarz redakcji/
managing editor
Urszula Grochowicz

redaktorzy konsultanci/
associate editors
Dariusz Dudek
Przemysław Miłkowski
Edyta Płońska-Gościński
Jerzy K. Wrancik

ustępujący redaktor/
past editor-in-chief
Piotr Kułakowski

biuro redakcji/
office manager
Sylwia Skibińska

adres redakcji/
address
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
ul. Stawki 3a, lok. 3, 00-193 Warszawa
tel.: +48 22 887 20 56-7
<http://www.kardiologiapolska.pl>
e-mail: kardiologiapolska@ptkardio.pl

konsultant ds. statystyki/
statistical consultant
Marcin Dąda

redaktor prowadzący/
publisher editor
Joanna Niezgoda


międzynarodowa rada naukowa/
international scientific board

Sevket Balta (TR)
Eugene Braunwald (US)
Michel Bertrand (FR)
Günter Breithardt (DE)
John Camm (GB)
William McKenna (GB)
Lionel H. Opie (ZA)
Eric Prystowsky (US)
Patric Serruys (NL)
John Taylor (GB)
Frans Van de Werf (BE)
Salim Yusuf (CND)

krajowa rada naukowa/
national scientific board

Andrzej Beręsewicz
Andrzej Bochenek
Grażyna Brzezińska-Rajszyś
Andrzej Budaj
Stefan Chłopicki
Andrzej Ciesliński
Barbara Cybulska
Jarosław Drożdż
Jacek Dubiel
Dariusz Dudek
Robert J. Gil
Piotr Hoffman
Włodzimierz Januszewicz
Zbigniew Kalarus
Jarosław D. Kasprzak
Zdzisława Kornacewicz-Jach
Maria Krzemińska-Pakuła
Piotr Kułakowski
Bohdan Lewartowski
Andrzej Lubiński
Bohdan Maruszewski
Przemysław Miłkowski
Krzysztof Narkiewicz
Grzegorz Opolski
Tomasz Pasiński
Ryszard Piotrowicz
Edyta Płońska-Gościński
Piotr Podolec
Lech Poloński
Piotr Ponikowski
Witold Rużyłło
Andrzej Rynkiewicz
Tomasz Siminiak
Janina Stępińska
Marek Sznajderman
Michał Tendera
Adam Torbicki
Wiesława Tracz
Adam Witkowski
Jerzy K. Wrancik
Henryk Wysocki
Tomasz Zdrojewski
Marian Zembala

wydawca/publisher

 „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. (58) 320 94 94, faks (58) 320 94 60
www.viamedica.pl, wap.viamedica.pl

Kardiologia Polska (ISSN 0022-9032) jest czasopismem wydawanym 12 razy w roku. Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami redakcji.

Ceny prenumerat w 2016 r. Odbiorcy z Polski (wersja papierowa): indywidualni — 200 zł, instytucje — 400 zł. Odbiorcy z zagranicy (wersja elektroniczna): indywidualni — 100 USD, instytucje — 200 USD.

Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru: tel. (58) 320 94 53,

e-mail: prenumerata@viamedica.pl.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA Oddz. Gdańsk 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150.

Za prenumeratę czasopisma przysługuje 5 punktów edukacyjnych.

Reklamy: Należy kontaktować się z działem reklam wydawnictwa „Via Medica sp. z o.o.” sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel. (58) 320 94 57, e-mail: dsk@viamedica.pl

Za treść reklam redakcja nie ponosi odpowiedzialności. Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane na drodze karnej.

Nota prawna:

<http://czasopisma.viamedica.pl/KP/about/legalNote>

instrukcja dla autorów/instruction for authors:
www.kardiologiapolska.pl
przysyłanie prac drogą elektroniczną/
electronic submission:
www.kardiologiapolska.pl

www.viamedica.pl, wap.viamedica.pl



Wytyczne uzyskały oficjalne poparcie Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR).

Za zgodą Autorów i Redakcji czasopism wytyczne są jednocześnie opublikowane w czasopiśmie *Archives of Medical Science* (wskazanie PTL), *Lekarz Rodzinny* (organ KLRwP), *Kardiologia Polska* (organ PTK) oraz *Lekarz POZ* (organ PTMR).

Łódź, Kraków, Warszawa
Listopad 2016 r.

Wytyczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016

Autorzy (Członkowie Komitetu Sterującego):

Maciej Banach¹, Piotr Jankowski², Jacek Józwiak³, Barbara Cybulska⁴, Adam Windak⁵, Tomasz Guzik⁶, Artur Mamcarz⁷, Marlena Broncel⁸, Tomasz Tomasik⁹

Pozostali Współautorzy:

Jacek Rysz¹⁰ (Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego [PTL], Recenzent z ramienia PTL), Agnieszka Jankowska-Zduńczyk¹¹ (Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny rodzinnej, Recenzent z ramienia Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce), Piotr Hoffman¹² (Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [PTK], Recenzent z ramienia PTK), Agnieszka Mastalerz-Migas¹³ (Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej [PTMR] — wspierającego wytyczne PTL/KLRwP/PTK, Recenzent z ramienia PTMR)

Afiliacje:

¹Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

²Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

³Instytut Nauk o Zdrowiu i Żywieniu, Politechnika Częstochowska, Częstochowa

⁴Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

⁵Zakład Medycyny Rodzinnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

⁷III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁸Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

⁹Zakład Medycyny Rodzinnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

¹⁰Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

¹¹Specjalistyczna Praktyka Lekarska AGAMED, Piaseczno

¹²Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

¹³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Maciej Banach, Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, Kierownik Zakładu Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113; 90–549 Łódź, e-mail: maciej.banach@umed.lodz.pl

Kardiologia Polska Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2016

Spis treści

1. Przedmowa	S128
2. Wstęp	S129
3. Organizacja wytycznych	S129
4. Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce	S130
5. Zaburzenia lipidowe jako czynnik ryzyka oraz stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego	S132
5.1. Lipidy jako czynnik ryzyka	S132
5.2. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego	S133
6. Rekomendacje dotyczące oceny poszczególnych parametrów profilu lipidowego i jej ograniczenia	S135
6.1. Cholesterol frakcji LDL	S135
6.2. Inne parametry profilu lipidowego	S135
7. Cele leczenia zaburzeń lipidowych (docelowe wartości w zależności od ryzyka)	S137
8. Ryzyko rezydualne	S138
9. Niefarmakologiczne zapobieganie i leczenie zaburzeń lipidowych	S139
9.1. Wpływ na TC i LDL-C	S139
9.2. Wpływ na TG	S140
9.3. Wpływ na HDL-C	S140
9.4. Znaczenie nutraceutyków i żywności modyfikowanej	S140
9.5. Znaczenie zdrowego stylu życia	S141
10. Farmakoterapia dyslipidemii	S141
10.1. Statyny	S141
10.2. Fibraty	S142
10.3. Ezetimib	S143
10.4. Inhibitory PCSK9	S144
10.5. Żywnice jonowymienne	S144
10.6. Kwas nikotynowy	S145
10.7. Połączenia lekowe i przyszłe możliwe terapie	S145
10.8. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych	S146
10.9. Ciężka hipertriglicerydemia	S146
11. Afereza LDL — metodologia, wskazania.	S148
12. Leczenie zaburzeń lipidowych w wybranych populacjach	S150
12.1. Dzieci i młodzież	S150
12.2. Osoby starsze	S151
12.3. Rodzinna hipercholesterolemia	S152
12.4. Zespół metaboliczny i cukrzyca	S153
12.5. Choroba niedokrwienności serca	S154
12.6. Niewydolność serca	S155
12.7. Udar mózgu	S155
12.8. Przewlekła choroba nerek	S156
12.9. Choroba naczyń obwodowych	S157
12.10. Choroby autoimmunologiczne, reumatologiczne i zapalne	S157
12.11. Ciąża i okres karmienia	S157
12.12. Zaburzenia poznawcze	S158
12.13. HIV/AIDS, schorzenia terminalne, stany paliatywne	S158
12.14. Choroby wątroby	S159
13. Objawy niepożądane związane z leczeniem dyslipidemii/nietolerancja statyn	S159

14. Rekomendacje dotyczące monitorowania stężenia lipidów oraz parametrów biochemicznych w trakcie leczenia zaburzeń lipidowych	S161
15. Przyczyny nieskutecznego leczenia zaburzeń lipidowych	S162
15.1. Compliance	S162
15.2. Adherence, non-response (non-adherence) i persistence	S162
15.3. Inercja terapeutyczna	S163
16. Organizacja opieki zdrowotnej w zaburzeniach lipidowych w Polsce	S164
Piśmiennictwo	S164

1. Przedmowa

Przez lata zaburzenia lipidowe w Polsce i na świecie nie były traktowane z należytą uwagą, a w wielu przypadkach ich występowania najczęściej zalecano dietę i zmianę stylu życia. Mimo wielu działań edukacyjnych towarzystw medycznych w Polsce, w tym także sygnatariuszy niniejszych wytycznych, wiedza pacjentów na temat tego niezależnego czynnika ryzyka jest wciąż bardzo ograniczona. W efekcie tego w naszym kraju mamy prawie 20 mln osób z hipercholesterolemią [1]. Nie istnieją kliniki zaburzeń lipidowych, a funkcjonujące poradnie najczęściej nie są dedykowane temu problemowi, ale zaburzeniom metabolicznym i/lub chorobom endokrynologicznym, a sami pacjenci nierzadko są leczeni po prostu w poradniach kardiologicznych. Wynika to także z ograniczeń systemowych, które wcale nie ułatwiają stworzenia sieci poradni lipidowych, mimo istnienia grupy prawie 70 lekarzy lipidologów certyfikowanych przez Polskie Towarzystwo Lipidologiczne. To właśnie dlatego przez lata w Polsce problem rodzinnej hipercholesterolemii (FH, *familial hypercholesterolemia*) nie był rozpoznawany jako istotny i mało kto potrafił skojarzyć stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low density lipoprotein cholesterol*) > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) czy cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) ≥ 290 mg/dl (≥ 7,5 mmol/l) jako te, których przyczyną może być choroba uwarunkowana genetycznie i zakwalifikować takich pacjentów do grupy wysokiego oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [2]. To właśnie dlatego w Polsce leczenie aferezą pacjentów z najpoważniejszymi zaburzeniami lipidowymi praktycznie nie istnieje (tylko 3 ośrodki). Tymczasem za naszą zachodnią (Niemcy) czy południową (Czechy) granicą rejestr FH jest tworzony od wielu lat, a w Niemczech liczba ośrodków wykonujących aferezy jest największa w Europie.

Już kilkanaście lat temu zwrócono uwagę, że oceniając ryzyko odległe (20-letnie) lub tzw. *lifetime risk*, zaburzenia lipidowe są niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, dlatego ich optymalne i skuteczne leczenie jest równie ważne jak terapia cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego [3]. Ponadto nawet w przypadku podjęcia leczenia dyslipidemii istnieją wyzwania pod postacią niestosowania/nieprzepisywania odpowiednich dawek statyn

Tabela 1. Klasy zaleceń obowiązujące w wytycznych

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

w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (co może dotyczyć nawet 80% leczonych pacjentów) czy też przerwania terapii [4], braku skutecznego leczenia skojarzonego mającego na celu redukcję ryzyka rezydualnego czy też właściwego postępowania w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych związanych z terapią [3, 5].

Dlatego właśnie Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL) wraz z Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) oraz Polskim Towarzystwem Kardiologicznym (PTK) wspólnie zdecydowały o konieczności przygotowania pierwszych wytycznych dotyczących postępowania w zaburzeniach lipidowych dedykowanych lekarzom rodzinnym, bo to właśnie oni najczęściej po raz pierwszy diagnozują zaburzenia lipidowe i to na nich w dużej mierze spoczywa odpowiedzialność za pierwsze decyzje terapeutyczne oraz kontynuację leczenia hipolipemizującego.

2. Wstęp

Zaburzenia przemiany lipidów są najbardziej rozpowszechnionym i najgorzej kontrolowanym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w Polsce [1]. Palenie tytoniu, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, niewystarczająca aktywność fizyczna i wynikająca z nich nadwaga oraz otyłość należą do głównych, modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań, takich jak choroba niedokrwienna serca, udar mózgu i choroba tętnic obwodowych [6]. Jak wskazują wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych w naszym kraju, ich rozpowszechnienie (z wyjątkiem palenia tytoniu w większości grup wiekowych) stale rośnie, co wiąże się z upowszechnieniem niekorzystnych nawyków żywieniowych i siedzącego trybu życia [1]. Ich zwalczanie stanowi jedno z głównych wyzwań w zakresie zdrowia publicznego. By mu sprostać, potrzebne są szeroko zakrojone działania o charakterze prewencji populacyjnej. Jednak lekarze rodzinni oraz inni specjaliści (kardiolodzy, interniści) są szczególnie odpowiedzialni za pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Do grupy tej z pewnością należy znaczna część osób

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

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

z dyslipidemią. Walka z nią powinna być elementem szerszej strategii ukierunkowanej na ograniczenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, a w konsekwencji zmniejszenia śmiertelności, chorobowości i inwalidztwa, wynikających z chorób sercowo-naczyniowych.

3. Organizacja wytycznych

Członkowie Komitetu Sterującego, który przygotował niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez PTL, KLRwP i PTK jako eksperci w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Komitet Sterujący dokonał szczegółowego przeglądu opublikowanych dowodów naukowych dotyczących postępowania w dyslipidemii, w tym rozpoznawania, leczenia i prewencji oraz krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, włącznie z oceną stosunku korzyści do ryzyka. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się powszechnie obowiązującymi zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2. Ze względu na grupę odbiorców i łatwość posługiwania się wytycznymi klasę i siłę rekomendacji zastosowano tylko do najważniejszych zaleceń, szczególnie do tych budzących najwięcej wątpliwości i pytań oraz mających największe znaczenie z praktycznego punktu widzenia terapii zaburzeń lipidowych. Każdy rozdział niezależnie dodatkowo podsumowano w RAMKACH, zwracając uwagę na informacje konieczne do zapamiętania przez lekarzy i najważniejsze punkty rekomendacji.

Eksperti wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Po zatwierdzeniu treści wytycznych ostateczna wersja dokumentu zostaje jednocześnie opublikowana w czasopiśmie *Archives of Medical Science* (wskazanie PTL), *Lekarz Rodzinny* (organ KLRwP), *Kardiologia Polska* (organ PTK) oraz *Lekarz POZ* (organ PTMR).

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

4. Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce

Zaburzenia gospodarki lipidowej są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, co potwierdzono również w polskich badaniach przesiewowych. Zestawienie najważniejszych badań wraz z doбором próby badawczej i okresem ich realizacji zaprezentowano w tabeli 3.

W zależności od doboru próby badawczej, częstość występowania dyslipidemii w Polsce szacuje się na 60–70% osób w populacji powyżej 18. rż. [7, 8]. Pierwsze dane dotyczące rozpowszechnienia hiperlipidemii (badanie Pol-MONICA) wskazywały na występowanie hipercholesterolemii u nieco ponad 70% kobiet i prawie 73% mężczyzn [9]. W badaniu tym odsetek przekroczenia normy LDL-C był wyższy w populacji

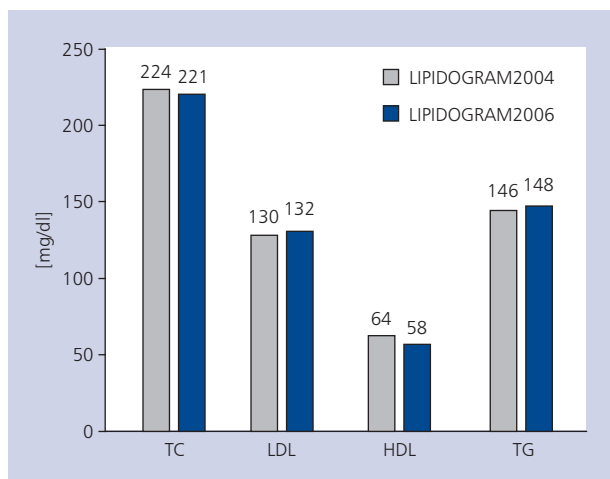
mężczyzn (60%) niż w populacji kobiet (53%) [9]. Obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high density lipoprotein cholesterol*) stwierdzono u prawie 2% kobiet i u 10% mężczyzn, a podwyższone stężenie triglicerydów (TG) — u 6% kobiet i 21% mężczyzn [9]. W kolejnym badaniu (SPES) zaobserwowano występowanie hipercholesterolemii u prawie 56% pacjentów (58% kobiet i 52% mężczyzn) [10]. Przytoczone wyniki nie miały jednak zasięgu ogólnopolskiego i były ograniczone do terenu byłych województw: warszawskiego z tarnobrzeskim (badanie Pol-MONICA) oraz katowickiego z bielskim (badanie SPES).

Kolejne dane dotyczące rozpowszechnienia dyslipidemii w Polsce pochodzą z dwóch ogólnopolskich losowych prób badawczych: NATPOL III PLUS oraz WOBASZ. Częstość występowania hipercholesterolemii oszacowano w badaniu NATPOL na 59,5% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet, a w badaniu WOBASZ odpowiednio na 67% i 64% [11, 12]. W badaniu NATPOL stwierdzono, że odsetek przekroczeń normy dla LDL-C w grupie mężczyzn i kobiet był niemal identyczny (55%) [11]. W badaniu WOBASZ podwyższone stężenie LDL-C zaobserwowano u 60% mężczyzn i 55% kobiet [12]. Odsetki pacjentów z obniżonym stężeniem HDL-C w badaniu NATPOL wyniosły wśród mężczyzn i kobiet 17% oraz 6%, a w badaniu WOBASZ odpowiednio 15% i 17% [11, 12]. Na podstawie wyników badania NATPOL stwierdzono, że w Polsce hipertriglicydemia występuje u 30% pacjentów, częściej wśród mężczyzn niż kobiet (38% vs. 23%) [5]. W badaniu WOBASZ podwyższone stężenie TG zaobserwowano u 31% mężczyzn i 20% kobiet [12].

Istotne rozpowszechnienie zaburzeń lipidowych na podstawie wytycznych amerykańskich — NCEP ATPIII (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) — stwierdzono również w ogólnopolskich badaniach LIPIDOGRAM2003, LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006, w których do ostatecznych baz danych włączono łącznie prawie 49 000 pacjentów pozostających pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) [13–15]. W badaniu LIPIDOGRAM2003 średnie stężenia paramet-

Tabela 3. Zestawienie polskich badań epidemiologicznych dotyczących dyslipidemii uwzględniające metodę doboru uczestników obserwacji

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



Rycina 1. Zestawienie średnich stężeń parametrów lipidogramu w badaniach LIPIDOGRAM2004 i LIPIDOGRAM2006. HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

trów lipidogramu wyniosły: TC — 228 mg/dl (5,9 mmol/l), LDL-C — 140 mg/dl (3,6 mmol/l), HDL-C — 57 mg/dl (1,5 mmol/l), TG — 156 mg/dl (1,8 mmol/l) [13]. Hipercholesterolemię > 200 mg/dl (> 5,2 mmol/l) stwierdzono u 72% badanych, częściej wśród kobiet niż mężczyzn (76% vs. 67%). Podwyższone stężenie LDL-C > 160 mg/dl (> 4,1 mmol/l) występowało wśród 28% osób włączonych do badania, częściej wśród kobiet niż mężczyzn (30% vs. 24%). Obniżone stężenie HDL-C < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) zanotowano u 6% badanych, 12% i 3% odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Podwyższone stężenie TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) zaobserwowano wśród 22% badanych, częściej w populacji mężczyzn niż kobiet (26% vs. 19%) [13]. Średnie stężenia poszczególnych parametrów profilu lipidowego i odsetek

wartości ponadnormatywnych w kolejnych badaniach LIPIDOGRAM2004 [14] i LIPIDOGRAM2006 [15] przedstawiono na rycinie 1 oraz w tabeli 4.

W kolejnym badaniu — NATPOL 2011 — średnie stężenia parametrów lipidogramu, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet wyniosły: TC — 197,1 mg/dl (5,1 mmol/l) i 198,6 mg/dl (5,1 mmol/l), LDL-C — 123,6 mg/dl (3,2 mmol/l) i 123,7 mg/dl (3,2 mmol/l), HDL-C — 45,8 mg/dl (1,2 mmol/l) i 54,1 mg/dl (1,4 mmol/l), TG — 140,9 mg/dl (1,6 mmol/l) i 104,0 mg/dl (1,2 mmol/l). Odsetki przekroczenia norm wyniosły: TC > 190 mg (> 4,9 mmol/l) — 54,3% (54,3% mężczyzn i 54,4% kobiet), LDL-C > 115 mg/dl (> 3,0 mmol/l) — 57,8% (58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet), HDL-C < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) — 32,5% mężczyzn, HDL-C < 45 mg/dl (< 1,2 mmol/l) — 22% kobiet, TG > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l) — 21,1% (28,4% mężczyzn i 14,0% kobiet) [1].

Natomiast w przeprowadzonym 2 lata później badaniu WOBASZ II hipercholesterolemię stwierdzono u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet w wieku > 20 lat (67,1% ogółu badanej populacji). Ponadto hipertriglicydemię z prawidłowym stężeniem cholesterolu stwierdzono u 5,6% mężczyzn i 2,4% kobiet. Obniżone stężenie HDL-C z prawidłowym stężeniem TC i TG stwierdzono u 5,1% mężczyzn i 7,3% kobiet. W sumie przynajmniej jeden rodzaj dyslipidemii stwierdzono u 81,0% kobiet i 74,0% kobiet. Aż 60,6% badanych z hipercholesterolemią nie było świadomych tego faktu, a tylko 6% osób było skutecznie leczonych i osiągnęło referencyjne stężenie parametrów lipidogramu [16].

W 5-letnim, ogólnopolskim, kohortowym (n = 1841), prospektywnym badaniu LIPIDOGRAM 5 LAT, przeprowadzonym w latach 2004–2010, w populacji pacjentów POZ leczonych z powodu dyslipidemii, stwierdzono brak skuteczności redukcji parametrów profilu lipidowego wśród ok. 50% osób z ponadnormatywnymi stężeniami TC oraz u ponad 30% osób z podwyższonymi stężeniami LDL-C i TG [7]. Brak skuteczności leczenia zaburzeń lipidowych udowodniono

Tabela 4. Zestawienie odsetka ponadnormatywnych stężeń parametrów lipidogramu w badaniach LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006

LIPIDOGRAM2004		LIPIDOGRAM2006	
Kryteria stężeń	Odsetek	Kryteria stężeń	Odsetek
TC > 200 mg/dl	69%	TC > 200 mg/dl	66%
LDL-C > 160 mg/dl	21%	LDL-C > 160 mg/dl	22%
LDL-C > 130 mg/dl	48%	LDL-C > 130 mg/dl	49%
LDL-C > 100 mg/dl	79%	LDL-C > 100 mg/dl	79%
HDL-C < 40 mg/dl	4%	HDL-C < 40 mg/dl	7%
TG > 200 mg/dl	18%	TG > 200 mg/dl	19%
TG > 150 mg/dl	35%	TG > 150 mg/dl	37%

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

również we wcześniejszych przesiewowych badaniach — LIPIDOGRAM2004 i LIPIDOGRAM2006 [17–20].

Niewystarczającą kontrolę hipercholesterolemii stwierdzono też u pacjentów po hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca w ramach Krakowskiego Programu Wtórnej Prewencji Choroby Niedokrwiennej Serca [21]. Docelowe stężenie LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) stwierdzono jedynie u 28,1% osób, natomiast u 71,9%, 38,6%, 24,4% oraz 10,3% stężenie LDL-C wynosiło odpowiednio ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,5$ mmol/l), ≥ 115 mg/dl ($\geq 3,0$ mmol/l) i ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,0$ mmol/l) [21]. Badania realizowane w ciągu ostatnich 20 lat sugerują, że częstość osiągnięcia zalecanego stężenia LDL-C u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca nie uległa istotnej zmianie w porównaniu z końcem XX wieku [22]. Częstość osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C wśród pacjentów deklarujących leczenie w poradniach POZ nie odbiega istotnie od częstości wśród chorych deklarujących, że o ich terapii decyduje lekarz w specjalistycznej poradni kardiologicznej [22].

Wstępne, niepublikowane jeszcze wyniki właśnie zakończonego badania LIPIDOGRAM2015 wskazują na występowanie podwyższonego stężenia TC > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) u 58% aktywnych pacjentów POZ w wieku > 18 lat. Stężenie LDL-C > 115 mg/dl (> 3,0 mmol/l) zaobserwowano u 61% badanych, natomiast obniżone stężenie HDL-C < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) u mężczyzn i < 45 mg/dl (< 1,2 mmol/l) u kobiet stwierdzono wśród 14% badanych. Podwyższone stężenie TG > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l) zaobserwowano u 33% pacjentów.

DO ZAPAMIĘTANIA!

Przy założeniu, że w modelowej praktyce lekarz rodzinny opiekuje się populacją ok. 2500 pacjentów, z czego osoby dorosłe stanowią ponad 75% [1] oraz przy uwzględnieniu rozpowszechnienia dyslipidemii w Polsce szacowanej na 60–70% osób w populacji w wieku powyżej 18 lat, można przyjąć, że każdy lekarz ma pod swoją opieką ok. 1100–1300 osób z zaburzeniami lipidowymi, w tym nawet 10 pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią [23, 24].

5. Zaburzenia lipidowe jako czynnik ryzyka oraz stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego

5.1. LIPIDY JAKO CZYNNIK RYZYKA

Dostępne wyniki badań naukowych wskazują na bezpośredni związek między stężeniem TC, LDL-C i nie-HDL-C (stężenie TC minus stężenie HDL-C) a ryzykiem występowania zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [3, 6]. Z dużych metaanaliz wynika,

że różnica w stężeniu TC rzędu 1 mmol/l wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca o 120% u osób w wieku 40–49 lat, o 75% u osób w wieku 50–59 lat, o 47% u osób w wieku 60–69 lat, o 27% u osób w wieku 70–79 lat oraz o 18% u osób w wieku 80–89 lat [25]. Nie należy jednak na podstawie tych danych stwierdzać, że w u osób starszych znaczenie hipercholesterolemii jest mniejsze. Z powodu istotnie większego ryzyka sercowo-naczyniowego hipercholesterolemia jest odpowiedzialna nawet za większą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u osób starszych w porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi [6]. Wykazano, że związek między stężeniem LDL-C i nie-HDL-C a rokowaniem utrzymuje się po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, w tym stężeń HDL-C oraz TG [26].

O ile wysokie stężenia LDL-C i nie-HDL-C wiążą się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, to wysokie stężenie HDL-C koreluje z mniejszym ryzykiem. Wykazano, że związek ten utrzymuje się po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, w tym stężeń nie-HDL-C oraz TG [26]. Rola niskiego stężenia HDL-C jako markera ryzyka jest mniejsza u osób z miażdżycą oraz u pacjentów leczonych statynami. Należy także podkreślić, że wszystkie dotychczasowe interwencje terapeutyczne nastawione na zmniejszenie (resztkowego) ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku podwyższenia stężenia HDL-C były negatywne, co może wynikać z faktu występowania tzw. dysfunkcyjnego HDL-C u pacjentów ze stanami przebiegającymi z nasileniem procesu zapalnego i/lub stresu oksydacyjnego (np. otyłość, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba niedokrwienne serca, przewlekła choroba nerek) [6, 27].

Wysokie stężenie TG wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Część analiz wskazuje jednak, że związek ten zanika po uwzględnieniu innych czynników, w tym w szczególności stężeń HDL-C i nie-HDL-C [26]. Dostępne wyniki badań wykazały także, że wysokie stężenia TG korelują z występowaniem podwyższonego stężenia najbardziej aterogennej frakcji małego gęstego cholesterolu LDL (sdLDL) [6].

Chociaż związek między lipidami a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ciągły, to ze względów praktycznych przyjęto stężenia, które uznaje się za nieprawidłowe. W przypadku LDL-C stężenie to zależy od ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 5). U pacjentów z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka za wysokie stężenie LDL-C należy uznać wartości ≥ 115 mg/dl ($\geq 3,0$ mmol/l), u osób z grupy dużego ryzyka — ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l), a u chorych z grupy bardzo dużego ryzyka — ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) [6].

Uznaje się, że stężenie HDL-C < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) u mężczyzn oraz < 45 mg/dl (< 1,2 mmol/l) u kobiet jest nieprawidłowe. Analogicznie, stężenie TG > 1,7 mmol/l (> 150 mg/dl) uznaje się za nieprawidłowe. Należy podkreślić,

Tabela 5. Definicje grup ryzyka sercowo-naczyniowego [6]

Ryzyko bardzo duże	<ul style="list-style-type: none"> — Choroba sercowo-naczyniowa udokumentowana metodami inwazyjnymi lub nieinwazyjnymi (występowanie patologicznych załamek w elektrokardiogramie, koronarografia, metody medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, ultrasonograficzne obrazowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych), przebyty ostry zespół wieńcowy, zabieg rewaskularyzacji tętnic, niedokrwienny udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu bądź choroba tętnic obwodowych — Cukrzyca (typu 1 lub 2) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub powikłaniami narządowymi (takimi jak wydalanie albumin z moczem w przedziale 30–300 mg/d.) — Ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) — 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥ 10%
Ryzyko duże	<ul style="list-style-type: none"> — Znacznie zwiększone wartości pojedynczych czynników ryzyka, np. hipercholesterolemia rodzinna lub ciężkie nadciśnienie tętnicze — Cukrzyca bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ani powikłań narządowych (niektórzy pacjenci z cukrzycą typu 1 bez istotnych czynników ryzyka i powikłań mogą być w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka) — Umiarkowana przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) — 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥ 5%, ale < 10%
Ryzyko umiarkowane	<ul style="list-style-type: none"> — 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥ 1%, ale < 5%
Ryzyko małe	<ul style="list-style-type: none"> — 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące < 1%

GFR — współczynnik przesączania kłębuszkowego

że o ile wymienione punkty odcięcia dla LDL-C są uznanymi celami terapeutycznymi, to powyższe stężenia HDL-C i TG nie mogą zostać uznane za cele leczenia z powodu niewystarczających danych naukowych [6].

5.2. STRATYFIKACJA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

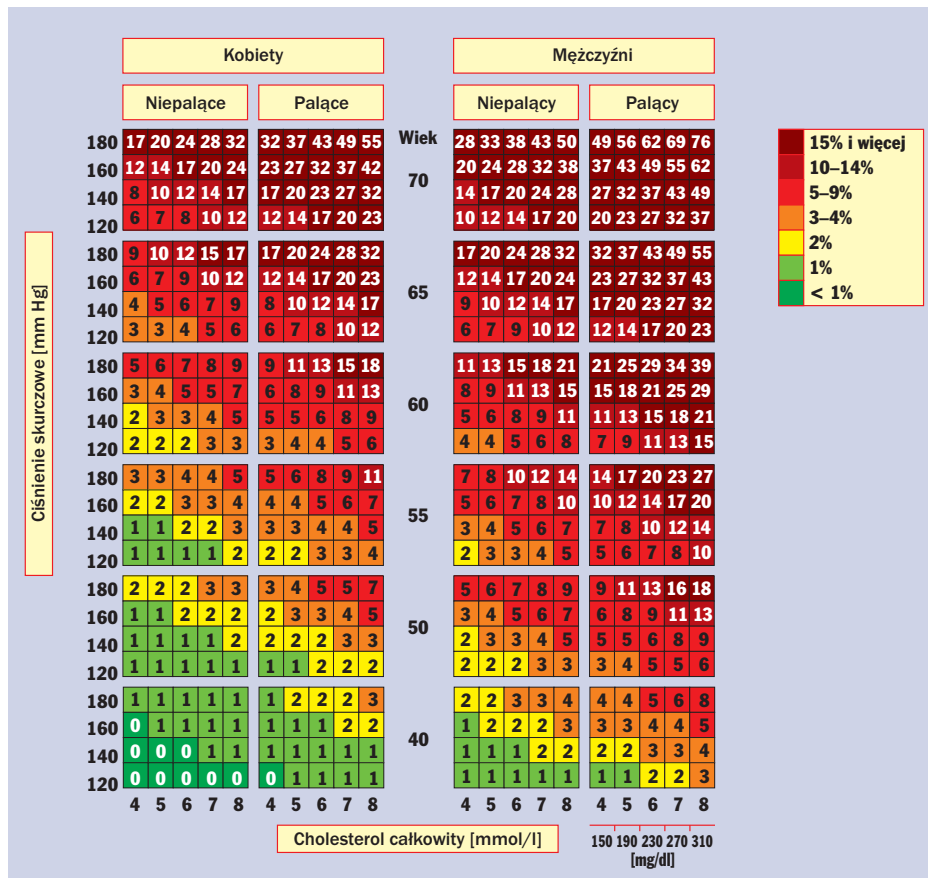
Współcześnie ocena ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego stanowi podstawę prawidłowego postępowania w zakresie profilaktyki i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego [28]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o intensywności terapii, w tym o wdrożeniu leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii [6]. Ocena ogólnego ryzyka sercowego ułatwia także edukację pacjentów [6]. W 2015 r. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne opublikowało uaktualnione tablice oceny ryzyka dedykowane populacji polskiej — Pol-SCORE 2015 (ryc. 2) [29].

Przystępując do formułowania zaleceń dla pacjenta z dyslipidemią, trzeba ocenić, do której kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego należy dany chory (tab. 5). Trzeba podkreślić, że osoby po zdarzeniach sercowo-naczyniowych lub z udokumentowaną chorobą serca lub naczyń *a priori* zalicza się do grupy o bardzo dużym ryzyku. Tablic Pol-SCORE

nie należy też używać w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego np. u pacjentów z cukrzycą czy przewlekłą chorobą nerek (ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego [GFR, *glomerular filtration rate*] < 60 ml/min/1,73 m²), przyporządkowując takich chorych od razu do odpowiednich grup ryzyka. W pozostałych przypadkach ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się na podstawie tablic Pol-SCORE 2015 (ryc. 2), uwzględniając wiek i płeć pacjenta oraz fakt palenia tytoniu, wartości stężenia TC i ciśnienia skurczowego. W ten sposób szacuje się 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

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

Tablice Pol-SCORE mogą być przydatnym narzędziem edukacji pacjentów. Za ich pomocą w łatwy sposób można choremu przedstawić, w jakim stopniu zmniejszy się jego ryzyko sercowo-naczyniowe po włączeniu skutecznego



Rycina 2. Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015). Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat [29]

Tabela 6. Czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe, których nie uwzględniono w tablicach Pol-SCORE [6, 29]

Siedzący tryb życia
Otyłość centralna
Czynniki psychospołeczne, w tym: — Niski status społeczno-ekonomiczny — Izolacja i małe wsparcie społeczne — Stres w pracy i w życiu rodzinnym — Depresja (przewlekłe obniżenie nastroju)
Choroby i stany związane ze zwiększeniem ryzyka, w tym: — Niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL — Wysokie stężenie triglicerydów — Niektóre choroby autoimmunizacyjne (tuszczycza, reumatoidalne zapalenie stawów) — Stany zapalne przyzębia — Obturacyjny bezdech senny — Występowanie przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie rodzinnym — HIV — Migotanie przedsionków — Przerost lewej komory — Choroby psychiatryczne

leczenia danego czynnika ryzyka. W najbliższym czasie PTK upubliczni na swojej stronie internetowej kalkulator ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego, co umożliwi dokładniejszą ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z tablicami.

DO ZAPAMIĘTANIA!

Istnieje ścisły, niezależny związek między stężeniem cholesterolu, przede wszystkim LDL-C, a rozwojem miażdżycy i ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

REKOMENDACJE

- U każdego pacjenta należy ocenić ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe w celu odpowiedniej edukacji chorego oraz podjęcia decyzji o intensywności terapii, w tym o konieczności wdrożenia leczenia farmakologicznego dyslipidemii.
- Skalę Pol-SCORE 2015 należy stosować w celu oceny ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w prewencji pierwotnej (patrz rozdział 7).

6. Rekomendacje dotyczące oceny poszczególnych parametrów profilu lipidowego i jej ograniczenia

Skuteczna diagnoza zaburzeń lipidowych zależy w dużej mierze od znajomości określonych parametrów profilu lipidowego, zalecanych norm i wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. W codziennej praktyce lekarskiej najczęściej ocenianymi parametrami profilu lipidowego są: TC, LDL-C, HDL-C oraz TG. W ostatnich latach pojawiło się bardzo dużo doniesień na temat roli oceny nie-HDL-C, lipoproteiny(a) (Lp(a)), apolipoproteiny B (ApoB), apolipoproteiny A1 (ApoA1), cząsteczek cholesterolu LDL (LDL-P), stosunków TC/HDL-C, TG/HDL-C i wielu innych [30].

Badania przesiewowe powinny być wykonywane u osób z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (np. nadciśnienie tętnicze, zespół uzależnienia od tytoniu, cukrzyca, nadwaga, obciążający wywiad rodzinny) oraz u wszystkich mężczyzn > 40. rż. oraz u kobiet > 50. rż., a także m.in. u osób z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przewlekłą chorobą nerek lub chorobą o podłożu autoimmunologicznym (patrz rozdział 16). Przy prawidłowym lipidogramie wskazane jest powtarzanie badania nie rzadziej niż co 3–5 lat. U osób z hipercholesterolemią, po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C, badanie należy powtarzać raz na rok. Badaniami pod kątem zaburzeń lipidowych należy objąć także dzieci w wieku ponad 2 lat, z rodzinnym wywiadem dyslipidemii, w tym FH lub przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej oraz dzieci z innymi czynnikami ryzyka. Wiek 9–11 lat stanowi najlepszy okres do badań gospodarki lipidowej. Jeśli w 9.–11. rż. stężenia lipidów są prawidłowe, należy powtórzyć badania ok. 18. rż., gdyż wyniki lipidogramu uzyskane w tym wieku pozwalają najlepiej przewidzieć wartości lipidów w kolejnych dwóch dekadach życia.

6.1. CHOLESTEROL FRAKCJI LDL

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wykazały także, że w diagnostyce zaburzeń lipidowych największe znaczenie ma oznaczenie LDL-C, gdyż jest to skuteczny parametr profilu lipidowego odnośnie do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, mimo że wciąż trwają dyskusje zarówno dotyczące metody oznaczania LDL-C (metoda Friedewalda, metoda bezpośrednia, modyfikowane metody Friedewalda czy najnowsza metoda Martina), jak i warunków pomiaru (na czczo czy też nie). Najczęstszą metodą pomiaru LDL-C jest metoda Friedewalda:

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

oraz

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

Trzeba jednak zwrócić uwagę, że może się ona wiązać z metodologicznymi błędami pomiaru, biorąc pod uwagę fakt, że do oceny LDL-C tą metodą potrzebne są wartości aż trzech parametrów lipidowych: TC, HDL-C oraz TG. Nie należy również korzystać z tej metody, jeśli stężenie TG wynosi powyżej 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l). Nie powinno się jej także stosować, jeśli badanie nie jest wykonywane na czczo — wówczas zaleca się pomiar nie-HDL-C. Błędy pomiarów mogą także występować w przypadku bardzo niskich wartości LDL-C [31, 32]. Dostępne wyniki badań wskazują, że bezpośrednia metoda pomiaru LDL-C wydaje się porównywalna do metody Friedewalda i nie jest obciążona ryzykiem błędów w powyższych sytuacjach, poza hipertriglicerydemią i w przypadku bardzo niskich wartości LDL-C (różnice mogą się wahać w granicach ± 15 mg/dl) [32]. W takich sytuacjach można zastosować pomiar nie-HDL-C oraz ApoB [32]. Najnowsze prace wskazują, że metoda Martina może się okazać najskuteczniejszym sposobem pomiaru stężenia LDL-C, który nie jest obciążony powyższymi ograniczeniami, ale wciąż potrzeba kolejnych badań do potwierdzenia tych wyników [33]. Ostatnie dane wskazują także, że pomiary parametrów lipidowych na czczo lub nie na czczo są porównywalne w zakresie przewidywania ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie w przypadku TC, LDL-C i HDL-C. Przyjmowanie pożywienia ma jednak istotny wpływ na TG, gdyż wyniki są średnio o 27 mg/dl (0,3 mmol/l) wyższe niż w przypadku pomiarów wykonywanych na czczo [32].

6.2. INNE PARAMETRY PROFILU LIPIDOWEGO

Pomiary stężenia TC właściwie obecnie nie mają znaczenia, stosuje się je jedynie do oceny ryzyka w skali SCORE, do pomiaru nie-HDL-C, a w przypadku bardzo wysokich wartości, szczególnie powyżej 290 mg/dl (> 7,6 mmol/l), do diagnostyki pacjentów z FH [32].

Stężenie HDL-C nie ma obecnie znaczenia w przewidywaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, a dostępne badania z kwasem nikotynowym (niacyną) czy inhibitorami proteiny transferującej estry cholesterol (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*) nie wykazały roli HDL-C w redukcji ryzyka rezydualnego [31]. Ponadto wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują na dużą złożoność metabolizmu HDL-C, w tym wpływ zapalenia, stresu oksydacyjnego czy procesu glikacji na funkcjonalność HDL-C i powstawanie dysfunkcyjnego HDL-C, który może wykazywać właściwości proaterogenne [34].

Oznaczanie TG może mieć duże znaczenie u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym, w przebiegu którego występuje tzw. aterogenna dyslipidemia charakteryzująca się wysokimi wartościami TG, którym towarzyszy niskie stężenie HDL-C oraz wysokie stężenie małych gęstych LDL — najbardziej aterogenicznej frakcji LDL-C. Dostępne badania prospektywne, genetyczne oraz metaanalizy jednoznacznie wykazały,

Tabela 7. Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów profilu lipidowego jako celów leczenia w prewencji choroby niedokrwiennej serca

Rekomendacje	Klasa rekomendacji	Poziom rekomendacji
LDL-C jest rekomendowany jako najważniejszy cel leczenia	I	A
Oznaczenie TC należy rozważyć, jeśli pomiary innych parametrów nie są dostępne	Ila	A
Oznaczenie nie-HDL-C należy rozważyć jako drugorzędowy cel terapii — szczególnie u pacjentów z osiągniętym celem LDL-C	Ila I	B B
ApoB powinna być rozważona jako drugorzędowy cel terapii, jeśli jej oznaczenie jest możliwe	Ila	B
HDL-C nie jest rekomendowane jako cel terapii	III	A

ApoB — apolipoproteina B; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; nie-HDL-C — stężenie TC minus stężenie HDL-C; TC — cholesterol całkowity

że wysokie stężenie TG jest niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [32].

Z praktycznego (klinicznego) punktu widzenia należy jeszcze szczególną uwagę zwrócić na nie-HDL-C (wyliczany jako różnica TC i HDL-C), którego stężenia służą do oceny całkowitego stężenia lipoprotein aterogennych w osoczu (cholesterolu VLDL, *very low density lipoprotein*, remnantów VLDL, lipoprotein pośredniej gęstości, LDL oraz Lp(a)). Jego oznaczenie nie jest związane z żadnymi dodatkowymi kosztami, a wartości są co najmniej równie predyktywne jak stężenie LDL-C. Wydaje się zatem zasadne rekomendowanie oznaczania nie-HDL-C we wszystkich pomiarach profilu lipidowego, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka z osiągniętym celem LDL-C (tab. 7) [32].

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach, w tym w badaniach nad inhibitorami proproteinowej konwertazy subtilizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), zwrócono uwagę na szczególną rolę Lp(a) jako niezależnego (od innych czynników ryzyka — nadciśnienia tętniczego, LDL-C, cukrzycy czy palenia tytoniu) predyktora ryzyka sercowo-naczyniowego. Ze względu na fakt, że stężenie Lp(a) jest w dużej mierze genetycznie uwarunkowane, wysokie stężenia Lp(a) często stwierdza się u osób, u których w rodzinie także występowały wysokie stężenia tego parametru lipidowego, co nierzadko

kończyło się wczesnym incydem sercowo-naczyniowym lub zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych [35, 36]. Dlatego też oznaczanie Lp(a) zawsze powinno się rozważyć u pacjentów objawowych bez innych czynników ryzyka z wywiadem rodzinnym wczesnej choroby sercowo-naczyniowej pochodzenia miażdżycowego oraz u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tab. 8). Każdą wartość Lp(a) powyżej 80 percentyla (> 50 mg/dl) należy uznać za istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [32].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Metody Friedewalda do oznaczania LDL-C nie należy stosować przy stężeniu TG > 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l) oraz w przypadku niskich wartości LDL-C (≤ 100 mg/dl; 2,6 mmol/l).
- Pomiary parametrów lipidowych na czczo lub nie na czczo są porównywalne, szczególnie w przypadku TC, LDL-C i HDL-C. Przyjmowanie pożywienia ma jednak istotny wpływ na TG, gdyż wyniki są średnio o 27 mg/dl (0,3 mmol/l) wyższe niż przy pomiarach wykonywanych na czczo.
- Oznaczenie TG może mieć bardzo duże znaczenie u pacjentów z cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym, w przebiegu którego występuje tzw. aterogenna dyslipidemia.

Tabela 8. Osoby, u których należy rozważyć oznaczenie/monitorowanie stężenia lipoproteiny (a)

Pacjenci z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową
Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią
Pacjenci z wywiadem przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej lub podwyższonego stężenia lipoproteiny (a)
Pacjenci z ponownym incydem sercowo-naczyniowym mimo optymalnego leczenia hipolipemizującego
Pacjenci z 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (skala Pol-SCORE) ≥ 5%

REKOMENDACJE

- LDL-C jest rekomendowany jako najważniejszy cel leczenia, oznaczenie nie-HDL-C należy rozważyć jako drugorzędowy cel terapii.
- HDL-C nie jest rekomendowany jako cel terapii.
- Oznaczenie Lp(a) należy zawsze rozważyć u pacjentów z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową (nierzadko bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) i/lub z wywiadem rodzinnym choroby sercowo-naczyniowej.

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

Najważniejsze jest osiągnięcie celu terapeutycznego dla LDL-C [32]. Wynika to z kilku od dawna dobrze ustalonych faktów. Po pierwsze, w badaniach epidemiologicznych międzypopulacyjnych i wewnątrzpopulacyjnych istnieje bezpośredni proporcjonalny związek między stężeniem tej lipoproteiny a ryzykiem epizodów sercowo-naczyniowych, przede wszystkim wieńcowych [6, 32]. Po drugie, obserwacje kliniczne wykazują, że u osób z wysokimi stężeniami LDL-C istnieje duże ryzyko przedwczesnych chorób sercowo-naczyniowych [6]. Przykład stanowi genetycznie uwarunkowana FH [2]. Po trzecie, w badaniach przeprowadzonych u królików stwierdzono, że indukując hipercholesterolemię dietą bogatą w cholesterol, można wywołać miażdżycę. Po czwarte, cholesterol w blaszkach miażdżycowych pochodzi z LDL [37]. Wreszcie, po piąte, zmniejszenie stężenia

LDL-C powoduje proporcjonalną redukcję ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, co wykazano w licznych badaniach ze statynami [6, 31, 32]. Ta ostatnia obserwacja zamyka ostatecznie dyskusję na temat przyczynowo-skutkowej roli LDL-C w rozwoju miażdżycy.

Cel terapeutyczny dla LDL-C zależy od indywidualnego ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w ciągu 10 lat (tab. 9) [6, 32]. Im większe ryzyko, tym niższe powinno być stężenie LDL-C (zgodnie z teorią: *the lower the better*).

Nie ma informacji, że niskie stężenie LDL-C (nawet wartości < 25 mg/dl; 0,6 mmol/l) jest szkodliwe. Należy także zdecydowanie podkreślić, że po osiągnięciu celu terapeutycznego dla LDL-C kontynuuje się leczenie tymi samymi dawkami statyn [6, 32]. Dostępne dane wskazują bowiem, że wówczas nadal zmniejsza się ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, a odstawienie lub redukcja dawki statyny po osiągnięciu celu może się wiązać z niestabilnością blaszki miażdżycowej i zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego [6, 32, 37].

Tabela 9. Rekomendacje dotyczące docelowych stężeń LDL-C, nie-HDL-C i ApoB [6, 32]

Ryzyko	Docelowe stężenie lipidów
MAŁE Ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej < 1% wg Pol-SCORE	— LDL-C < 115 mg/dl (< 3 mmol/l) — nie-HDL-C < 145 mg/dl (< 3,8 mmol/l)
UMIARKOWANE Ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej ≥ 1% i < 5% wg Pol-SCORE	
DUŻE — Silny pojedynczy czynnik ryzyka (rodzinna dyslipidemia, ciężkie nadciśnienie tętnicze) — Cukrzyca typu 1 i typu 2 bez dodatkowego czynnika ryzyka lub uszkodzenia narządowego — Umiarkowane stadium przewlekłej choroby nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) — Ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej ≥ 5% i < 10% wg Pol-SCORE	— LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) lub redukcja o ≥ 50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 100–190 mg/dl (2,6–4,9 mmol/l) — nie-HDL-C < 130 mg/dl (< 3,3 mmol/l)* — ApoB < 100 mg/dl**
BARDZO DUŻE — Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa — Cukrzyca typu 1 i typu 2 z ≥ 1 czynnikiem ryzyka lub uszkodzeniem narządowym (np. mikroalbuminuria) — Ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²) — Ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej ≥ 10% wg Pol-SCORE	— LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) lub redukcja o ≥ 50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) — nie-HDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)* — ApoB < 80 mg/dl**

ApoB — apolipoproteina B; GFR — współczynnik przesączania kłębuszkowego; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; nie-HDL-C — stężenie TC minus stężenie HDL-C; TC — cholesterol całkowity

*Patrz rozdział 6 + nie-HDL-C dotyczy pacjentów ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, dlatego ocenę tego parametru lipidowego powinno się uwzględnić w przypadku cukrzycy, zespołu metabolicznego lub przewlekłej choroby nerek, gdy tym chorobom towarzyszy hipertriglicerydemia

**Nie należy do rutynowych oznaczeń w praktyce lekarza rodzinnego

Stężenie nie-HDL-C i/lub ApoB może być drugorzędowym celem terapii, szczególnie u pacjentów z wysokim stężeniem TG [6, 32]. Nie-HDL-C jest miernikiem zawartości cholesterolu łącznie we wszystkich lipoproteinach aterogennych, tj. LDL, VLDL i tzw. remnantach. Remnanty są częściowo skatabolizowanymi lipoproteinami transportującymi triglicerydy, tj. VLDL oraz chylomikrony, i proporcjonalnie mają większą od nich zawartość cholesterolu [32]. Remnanty odgrywają w rozwoju miażdżycy podobną rolę jak cząsteczki LDL [32]. Ich stężenie może być zwiększone w mieszanej hiperlipidemii, cukrzycy, zespole metabolicznym i przewlekłej chorobie nerek. ApoB jest miernikiem liczby cząsteczek lipoprotein aterogennych. Każda cząsteczka LDL, VLDL i remnantów zawiera cząsteczkę ApoB. Jednak eksperci z Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz innych towarzystw opracowujących ostatnie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych, jak również autorzy wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych uznali, że nie ma wystarczających dowodów, że ApoB jest lepszym czynnikiem prognostycznym ryzyka niż LDL-C (czy nie-HDL-C) [6, 32].

Z badań obserwacyjnych wynika, że hipertriglicerydemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (słabszym niż hipercholesterolemia), ale nie ma celów terapeutycznych dla tego lipidu z powodu braku dowodów z randomizowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby je ustalić [32, 38]. Jednak stężenia TG na czczo > 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l) uznaje się nadal za marker zwiększonego ryzyka, a wartość > 200 mg/dl ($> 2,3$ mmol/l) (przy leczeniu statynami) za wskazanie do rozważenia dodatkowej terapii fenofibratem [32, 38].

Niskie stężenie HDL-C jest czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca w badaniach obserwacyjnych. Jednak nie do końca rozstrzygnięto, czy jest to czynnik przyczynowy [34]. W dotychczasowych badaniach z lekami zwiększającymi stężenie HDL-C nie zaobserwowano redukcji ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych [6, 26, 32]. Dlatego też HDL-C nie jest celem terapii, ale na podstawie danych z badań epidemiologicznych, stężenia HDL-C < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) u mężczyzn i < 45 mg/dl ($< 1,2$ mmol/l) u kobiet można traktować jako markery zwiększonego ryzyka [6, 32].

REKOMENDACJE

- Najważniejszym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest redukcja stężenia LDL-C.
- Cele terapeutyczne zależą od ryzyka epizodu sercowo-naczyniowego. Im większe ryzyko, tym mniejsze powinno być stężenie LDL-C (patrz tabela 9).
- Po osiągnięciu docelowego LDL-C należy kontynuować terapię tymi samymi dawkami statyny.

- W prewencji pierwotnej do oceny ryzyka służy skala Pol-SCORE (patrz rozdział 5), z wyjątkiem osób: (a) po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym; (b) z miażdżycą tętnic obwodowych; (c) z obecnością w tętnicach szyjnych blaszkami miażdżycowymi; (d) z ciężkim nadciśnieniem tętniczym; (e) z podejrzeniem hipercholesterolemii pierwotnej; (f) z cukrzycą; (g) z przewlekłą chorobą nerek. U takich pacjentów niezależnie od płci i wieku ryzyko jest bardzo duże lub duże i podczas jego oceny nie należy korzystać z tablic Pol-SCORE.

8. Ryzyko rezydualne

Ryzyko rezydualne (resztkowe) to prawdopodobieństwo wystąpienia niepomyślnych zdarzeń, jakie wciąż pozostaje pomimo wdrożenia działań zmierzających do ich zminimalizowania. W odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego działania zmniejszające ryzyko wystąpienia zgonu i chorób polegają na kontroli modyfikowalnych czynników rozwoju miażdżycy. Zatem ryzyko rezydualne u pacjenta z dyslipidemią to ryzyko zgonu, zawału serca i udaru mózgu, jakie istnieje u chorego mimo leczenia dyslipidemii i osiągniętych celów terapeutycznych (np. dla LDL-C) w tym zakresie [39]. Dostępne badania dotyczące statyn pokazują, że średnie obniżenie stężenia LDL-C o 28% powoduje 31-procentową redukcję ryzyka względnego, co pozostawia ryzyko rezydualne na poziomie 69%, a więc jest ono większe niż to wyeliminowane w wyniku terapii [40].

Kluczowe znaczenie w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego i leczeniu zaburzeń lipidowych mają leki modyfikujące stężenia lipidów, ze statynami na czele, które wykazały dużą skuteczność w tym zakresie. Jednak nawet u osób, u których w wyniku intensywnej terapii statynami uzyskano obniżenie stężenia LDL-C do docelowego poziomu, ryzyko nadal istnieje [41]. U niektórych chorych ryzyko rezydualne można byłoby obniżyć w wyniku wcześniejszego rozpoczęcia leczenia statynami, u innych w wyniku bardziej intensywnej terapii, u jeszcze innych w wyniku leczenia skojarzonego. Dlatego tak ważna jest rola lekarza rodzinnego we wczesnym rozpoznawaniu zaburzeń lipidowych oraz wdrażaniu zmian stylu życia i optymalizacji farmakoterapii. Inne zidentyfikowane czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, nadmierne spożywanie alkoholu, nadciśnienie tętnicze, podwyższony poziom glikemii, nadwaga lub otyłość, mała aktywność fizyczna również wymagają wdrożenia odpowiedniego postępowania [42]. Zmniejszanie ryzyka rezydualnego jest prawdopodobnie możliwe także poprzez wpływ na czynniki psychologiczne (np. zmniejszanie stresu, leczenie depresji), społeczne (np. pomoc w uzyskaniu wsparcia i zapobieganiu izolacji) oraz środowiskowe (poprawa warunków życia i pracy). Rolę w jego ograniczaniu odgrywają: personel medyczny, jakość

zapewnianej opieki medycznej, organizacja systemu ochrony zdrowia oraz polityka zdrowotna [40].

Towarzystwa międzynarodowe podkreślają, że w praktyce lekarza rodzinnego należy zwrócić większą uwagę na aterogenną dyslipidemię (podwyższone stężenia TG i LDL-C, niskie stężenie HDL-C) występującą u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Jest ona często nierozpoznawana i nieleczona, przez co możliwa do uzyskania redukcja ryzyka nie jest osiągnięta [43]. Wyniki dotychczasowych randomizowanych prób klinicznych dotyczących fibratów i kwasu nikotynowego nie potwierdzają jednak zmniejszenia ryzyka rezydualnego związanego z obniżeniem TG i wzrostem HDL-C. Jedynym lekiem, w przypadku którego potwierdzono obniżenie ryzyka rezydualnego (o 6%) związane z dodatkową redukcją LDL-C, jest ezetimib w skojarzeniu z simwastatyną [44]. Nadal trwają badania z inhibitorami CEPT (anacetrapibem) oraz badania dotyczące inhibitorów PCSK9 (ewolokumab, alirokumab) [41].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- W odniesieniu do dyslipidemii, szczególnie u osób z rozpoznaną chorobą serca oraz z grup wysokiego ryzyka, w celu zmniejszenia ryzyka rezydualnego oprócz statyn można rozważyć także inne leki hipolipemizujące (dodatkowo obniżające stężenia LDL-C i TG) oraz stosować leczenie skojarzone.
- Ryzyko rezydualne u pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości LDL-C, wynika m.in. z ryzyka zależnego od nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii, chorób zapalnych i niewłaściwego stylu życia. Dlatego też należy wdrażać celowane postępowanie obejmujące również wyżej wymienione zaburzenia.

9. Niefarmakologiczne zapobieganie i leczenie zaburzeń lipidowych

Jednym z głównych celów postępowania, wskazanego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, w ograniczaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest walka z dyslipidemią. Celem nadrzędnym w tej walce jest redukcja stężeń najbardziej aterogenicznej frakcji cholesterolu, jaką jest LDL-C. Według aktualnych wytycznych po oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta oraz oznaczeniu pełnego lipidogramu należy wybrać zalecaną dla danej grupy chorych strategię postępowania. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji (EACPR, *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*) z czerwca 2016 r. [6] u wszystkich pacjentów zaleca się modyfikację stylu życia, a stosowanie leków hipolipemizujących jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych. Podobne zalecenia sformułowano w wytycznych ESC/EAS dotyczących leczenia dyslipidemii, z sierpnia 2016 r. [32]. Podsumowanie wpływu modyfikacji niefarmakologicznych na poszczególne frakcje lipoprotein przedstawiono w tabeli 10.

9.1. WPŁYW NA TC I LDL-C

Największy wpływ na redukcję TC oraz LDL-C ma zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych (SFA, *saturated fatty acids*) oraz tłuszczów *trans* [6, 45]. Porównywalny wpływ na TC oraz LDL-C ma stosowanie żywności funkcjonalnej zawierającej fitosterole [6, 32]. W przypadku zamiany 1% energii pochodzącej z SFA na energię z jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA, *monounsaturated fatty acids*) można zredukować stężenia osoczowe LDL o 1,6 mg/dl, a za-

Tabela 10. Podsumowanie wpływu modyfikacji niefarmakologicznej na poszczególne parametry profilu lipidowego

Wpływ modyfikacji niefarmakologicznych	TC i LDL-C	TG	HDL-C
Zmniejszenie spożycia tłuszczów <i>trans</i>	+++; A	-	+++; A
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++; A	-	-
Zwiększenie spożycia błonnika	++; A	-	-
Zastosowanie żywności funkcjonalnej z fitosterolami	++; A	-	-
Zmniejszenie spożycia alkoholu	-	+++; A	Dopuszczalne umiarkowane spożycie
Regularna aktywność fizyczna	+; B	++; A	+++; A
Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów	-	++; B	+; C
Redukcja nadmiernej masy ciała	++; A	+++; A	++; A
Zastosowanie suplementów zawierających czerwony ryż drożdżowy	++; A	-	-
Zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3	-	++; A	-

HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy A, B, C — oznaczają poziom wiarygodności danych. Siłę wpływu danej interwencji oznaczono jako '+' lub '-' w następujący sposób: '+++' oznacza zauważalny wpływ, '++' to mniej wyrażony wpływ, '+' niewielki wpływ, a '-' oznacza brak wpływu

mianą na energię z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) uzyskuje się redukcję LDL-C o 2 mg/dl. Zamiana SFA na węglowodany przekłada się na najniższą redukcję stężenia LDL-C o 1,2 mg/dl [6, 32]. W przypadku zamiany pokarmów bogatych w SFA na pokarmy bogate w węglowodany warto wybierać produkty obfitujące w błonnik. Aktywnie redukuje on bowiem wchłanianie jelitowe tłuszczów, a dodatkowo większość produktów roślinnych bogatych w błonnik charakteryzuje się niską gęstością energetyczną, co pozwala na łatwiejsze utrzymanie bilansu kalorycznego. Redukcja masy ciała, podobnie jak aktywność fizyczna, nie przekładają się znacząco na obniżenie stężenia LDL-C (każde utracone 10 kg powoduje zmniejszenie LDL-C o 8 mg/dl), natomiast zarówno nadwaga, jak i mała aktywność fizyczna są niezależnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto modyfikacja w tym zakresie istotnie wpływa na redukcję TG oraz wzrost stężenia HDL-C [6, 32].

9.2. WPŁYW NA TG

W przypadku interwencji mającej na celu redukcję TG największą rolę odgrywa obniżenie masy ciała, minimalizacja spożycia alkoholu i zmniejszenie spożycia cukrów prostych, a także regularna aktywność fizyczna [6]. Zmniejszenie masy ciała poprawia insulinowrażliwość tkanek, co bezpośrednio przekłada się na stężenia osocze TG. Czasami osiągnięcie prawidłowej masy ciała jest utrudnione poprzez nadmierną podaż kalorii zawartych w alkoholu. Alkohol spożywany w nadmiarze (> 10–30 g/d.) powoduje istotne zwiększa stężenie TG [6, 32, 45]. Zamiana SFA na nienasycone kwasy tłuszczowe istotnie poprawia insulinowrażliwość. Niestety dieta oparta na produktach naturalnych rzadko pozwala na wystarczającą ich podaż, więc dopuszcza się suplementację n-3 PUFA [45].

Stężenie TG jest ponadto ściśle związane z zaburzonym metabolizmem węglowodanów. Nadmierna podaż cukrów prostych istotnie przekłada się na wzrost stężeń TG. Najlepsze efekty w redukcji tej frakcji osiąga się, stosując produkty spożywcze o niskim indeksie glikemicznym (np. surowe owoce, warzywa, grube kasze, otręby owsiane, twarogi, ryby). Indeks glikemiczny pozwala na identyfikację i odróżnienie pokarmów o szybkim profilu wchłaniania glukozy do osocza od tych produktów, z których węglowodany wchłaniają się powoli. Błonnik zawarty w produktach roślinnych pozwala obniżyć indeks glikemiczny produktów spożywczych poprzez absorpcję glukozy i stopniowe uwalnianie jej w trakcie pasażu jelitowego [6, 45].

9.3. WPŁYW NA HDL-C

Lipoproteiny o dużej gęstości o prawidłowej funkcjonalności mają właściwości protekcyjne w zakresie aterogenezy. Niestety próby farmakologiczne zwiększenia stężeń tych lipoprotein nie przyniosły zadowalających efektów w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego dziś dysponujemy jedynie narzędziami z zakresu medycyny

behawioralnej [34, 45]. Najsilniej wyrażony wzrost HDL-C można zaobserwować po redukcji tłuszczów *trans* w diecie. Ponadto tłuszcze nienasycone *trans* powodują wzrost stężeń LDL-C. Wzrost HDL-C obserwuje się po zwiększeniu spożycia SFA. Niestety wzrost ten jest połączony ze wzrostem LDL-C, co w rezultacie nie przekłada się na korzystny efekt w zakresie minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że zamiana energii spożywanej z tłuszczów na tę pochodzącą z węglowodanów prostych powoduje redukcję stężeń HDL-C. Efektu takiego nie zaobserwowano jednak przy zamianie energii na węglowodany złożone i pokarmy bogate w błonnik (o niskim indeksie glikemicznym) [6, 32].

Jednym z czynników zwiększających stężenie HDL-C jest spożywanie alkoholu. Należy jednak pamiętać, że dotyczy to wyłącznie spożycia alkoholu w dawkach umiarkowanych (do 30 g/d. u mężczyzn i do 20 g/d. u kobiet), a jego nadużywanie jest jednym z czynników ryzyka wielu chorób. W związku z ryzykiem uzależnienia oraz szkodliwością alkoholu nie powinno się zalecać pacjentom jego spożywania. Na stężenia HDL-C korzystnie wpływa również redukcja masy ciała. Każdy 1 kg utraconej masy ciała przekłada się na wzrost stężeń HDL-C o ok. 0,4 mg/dl. Taki efekt zaobserwowano także, stosując aerobową aktywność fizyczną. Każde spalone 1000 kcal przekłada się na zwiększenie stężeń HDL-C o ok. 3 mg/dl [32, 45].

9.4. ZNACZENIE NUTRACEUTYKÓW I ŻYWNOŚCI MODYFIKOWANEJ

Żywność funkcjonalna

Żywność funkcjonalna ma potencjalnie istotne czynnościowo działanie mające na celu wspomaganie osiągania celów terapeutycznych w zakresie stężeń TC i poszczególnych frakcji. Obecnie najlepiej przebadane oraz najsilniej działające są produkty spożywcze zawierające fitosterole. Poniżej przedstawiono tylko kilka wybranych nutraceutyków z udokumentowanymi właściwościami hipolipemizującymi.

Fitosterole i stanole

Głównymi fitosterolami są sitosterol, kamapsterol i stigmasterol. Występują one naturalnie w tłuszczach roślinnych, warzywach, świeżych owocach, produktach pełnoziarnistych i roślinach strączkowych [6, 32]. Obecnie są dodawane do niektórych margaryn i jogurtów. Dzielne spożycie 2 g fitosteroli lub stanoli (syntetyzowane ze steroli roślinnych; naturalnie występują w owocach, orzechach, zbożach i olejach roślinnych) przekłada się na obniżenie stężeń LDL-C i TC o 7–10% [6, 46].

MUFA i PUFA

Na szczególną uwagę w tej grupie zasługują kwasy n-3. Ich spożywanie w ilości 2–3 g/d. przekłada się na redukcję TG o 25–30% [32, 45]. Taka suplementacja może jednak przełożyć się tylko na niewielki (ok. 5%) wzrost stężeń LDL-C.

Stosowanie n-3 PUFA zaleca się w leczeniu hipertriglicydemii u pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami TG jako adiuwant do farmakoterapii.

Czerwony ryż drożdżowy

Mechanizm działania zawartych w fermentowanym ryżu barwników jest identyczny jak w przypadku statyn. Wynika to z faktu, że zawarta w nim monakolina K jest cząsteczką identyczną z lowastatyną [45]. Należy jednak pamiętać, iż dostępne na rynku produkty zawierające monakolinę K mogą się różnić pod względem dawki, co będzie się przekładało na siłę działania. Produkty te jednak mogą stanowić dobre rozwiązanie dla pacjentów we wczesnej (farmako)terapii dyslipidemii u osób niekwalifikujących się do leczenia statynami.

9.5. ZNACZENIE ZDROWEGO STYLU ŻYCIA

Jednymi z częstszych szeroko rozpowszechnionych w polskiej populacji czynników ryzyka dyslipidemii są nadwaga i otyłość [1, 11]. Postuluje się zatem, aby dążenie do prawidłowej masy ciała (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 18,5–24,9 kg/m²) stanowiło jeden z elementów walki o prawidłowe stężenia lipoprotein [6]. Poza wartościami BMI ważny jest obwód pasa pacjenta. Podwyższone obwody pasa (mężczyźni ≥ 94 cm; kobiety ≥ 80 cm), niezależne od prawidłowych wartości BMI, determinują wyższe ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

Budowanie prawidłowych nawyków żywieniowych powinno się opierać nie tylko na prawidłowym bilansowaniu podaży i wydatkowania kalorii, ale również na zapewnieniu odpowiednich proporcji podstawowych składników żywieniowych. Kwasy tłuszczowe nie powinny przekraczać 30% podaży energetycznej, a SFA — 10% całkowitej podaży energii u osób bez dyslipidemii. U pacjentów z zaburzeniami lipidowymi trzeba ograniczyć podaż SFA w diecie do maksymalnie 7% [6]. Optymalnie należy dążyć do zamiany SFA na MUFA i PUFA w codziennej diecie. Udaje się to przy zastosowaniu diet opartych na produktach roślinnych. Takie modyfikowanie nawyków żywieniowych jest spójne z najnowszą piramidą żywienia proponowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Budowanie nawyków żywieniowych opierających się na produktach roślinnych pozwala również na podaż dużej ilości błonnika w diecie i redukcję spożycia cukrów prostych. Węglowodany złożone powinny stanowić nawet 55% całej podaży energetycznej. W obrębie węglowodanów powinny dominować cukry złożone, a cukry proste (mono- i disacharydy) nie mogą przekraczać 10% podaży energetycznej [6].

Medycyna stylu życia jest jednym z najważniejszych elementów prewencji i leczenia zaburzeń lipidowych. Największą rolę w tym zakresie odgrywają modyfikacje nawyków żywieniowych, aktywność fizyczna i suplementacja żywności funkcjonalnej. Według aktualnych wytycznych, zmiana stylu życia powinna być propagowana w każdej grupie pacjentów

jako stały i nieodłączny element leczenia zaburzeń lipidowych [6, 32].

REKOMENDACJE

- Modyfikacje niefarmakologiczne są zalecane u wszystkich pacjentów z dyslipidemią.
- Spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych należy obniżyć do $< 10\%$ dostarczanej energii, a u osób z dyslipidemią do $< 7\%$.
- Kwasy tłuszczowe trans-nienasycone pochodzenia naturalnego powinny dostarczać $< 1\%$ spożywanych kalorii. Nie należy spożywać trans-nienasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia przemysłowego.
- Dzielne spożycie owoców powinno wynosić co najmniej 200 g.
- Dzielne spożycie warzyw powinno wynosić co najmniej 200 g.
- Ryby należy spożywać co najmniej 1–2 razy w tygodniu.
- Należy zalecać prowadzenie regularnej (co najmniej 4–5 razy w tygodniu) aktywności fizycznej: co najmniej 150 minut tygodniowo wysiłku o umiarkowanej intensywności lub co najmniej 75 minut tygodniowo wysiłku o dużej intensywności.

10. Farmakoterapia dyslipidemii

10.1. STATYNY

Historię leków hipolipemizujących, mechanizm działania, stosowanie, skutki uboczne i efekty kliniczne, w tym statyn, zostały niedawno szczegółowo opisane [46]. Statyny są obecne w praktyce klinicznej od 30 lat. Aktualnie stosuje się przede wszystkim dwa najsilniejsze leki z tej grupy, tj. atorwastatynę i rosuvastatynę. Statyny hamują reduktazę hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), która jest kluczowym enzymem w syntezie cholesterolu w hepatocytach, czego następstwem jest nasilenie aktywności receptorów LDL na tych komórkach i wzrost klirensu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B-100, tj. LDL oraz remnantów VLDL, w tym lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoprotein*). W badaniach porównawczych stosowanie atorwastatyny i rosuvastatyny w dawce 10 mg/d. po 6 tygodniach leczenia zmniejszyło stężenie LDL-C odpowiednio o 36,8% i 45,8%, w dawce 20 mg/d. — o 42% i 52,4%, a w dawce 40 mg/d. — o 47,8% i 55% [47]. Statyny umiarkowanie redukują stężenie TG — atorwastatyna w dawkach 10 mg/d., 20 mg/d. i 40 mg/d. odpowiednio o 20%, 22,6% i 26,8%, natomiast rosuvastatyna w tych samych dawkach odpowiednio o 19,8%, 23,7%, 26,1%. Te dwie statyny mają największe zastosowanie ze względu na osiągnięcie celu terapeutycznego dla LDL-C. Natomiast ich znaczenie w poszczególnych grupach pacjentów jest różne, np. bezpieczną

statyną u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest atorwastatyna, natomiast u osób starszych rosuwastatyna w umiarkowanych dawkach, której profil bezpieczeństwa jest w tej grupie najwyższy [5].

Osiąganie celów terapeutycznych dla LDL-C zależy od jego wyjściowego stężenia, siły statyny i dawki. Podwajając dawkę leku, uzyskuje się dodatkowy spadek stężenia tego lipidu tylko o 6%. Sądzi się, że ten stosunkowo mały dodatkowy efekt hipolipemizujący jest spowodowany wzrostem aktywności PCSK9 podczas leczenia statyną (mechanizm zwrotny związany ze zmniejszeniem stężenia LDL-C i zwiększeniem liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocyta). Enzym ten rozkłada receptory LDL w lizosomach hepatocytów i wobec tego po wprowadzeniu cząsteczek LDL do wnętrza komórek wątroby nie wracają one do błony komórkowej, aby przyłączyć kolejne lipoproteiny [31, 32].

Objawy niepożądane statyn dotyczą przede wszystkim miotoksyczności i występowania nowych przypadków cukrzycy (patrz rozdział 13) [5, 48]. Najczęstszą przyczyną odstąpienia od terapii są dolegliwości mięśniowe. Są to bóle od lekkich do ciężkich, sztywność mięśni, tkliwość, skurcze i osłabienie siły mięśniowej. Może im towarzyszyć, bądź nie, wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*). Czynniki predysponującymi do wystąpienia miopatii są m.in. wiek > 75 lat, płeć żeńska, upośledzenie funkcji nerek lub wątroby, niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, nadmierny wysiłek fizyczny, podatność genetyczna, okres okołoperacyjny i jednoczesne zastosowanie leków wpływających hamująco na metabolizm statyn, takich jak klarytromycyna, erytromycyna, azolowe leki przeciwgrzybicze, dilitiazem, werapamil, amiodaron, fibraty (szczególnie gemfibrozyl), cyklosporyna, klopidoogrel, sulfonamidy, a także sfermentowanego czerwonego ryżu [5, 32]. Statyny mogą wykazywać właściwości diabetogenne, jednak mimo wystąpienia zaburzeń węglowodanowych/cukrzycy nie przerywa się leczenia statyną ze względu na przewagę korzyści w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Postępowanie sprowadza się do zastosowania diety hipoglikemizującej, redukcji masy ciała, jeśli jest nadmierna, i ewentualnego zastosowania leków przeciwcukrzycowych [32].

Statyny w licznych randomizowanych próbach klinicznych dostarczyły silnych dowodów na dużą skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby sercowo-naczyniowej. Im niższe stężenie LDL-C osiągnięto, tym mniejsze było ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych. Zależność taką jasno potwierdzono w metaanalizie 26 randomizowanych badań klinicznych ze statynami [49]. W 21 badaniach (statyna vs. inna interwencja, głównie placebo) z udziałem 126 526 pacjentów stwierdzono, że zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (~40 mg/dl) powoduje znamiennej redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 21%. Z tej samej pracy wynika, że intensywne leczenie statynami, w porównaniu z umiarkowanym (5 badań z udziałem 39 612 pacjentów),

wiąże się ze znamienym spadkiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych o 28% w przeliczeniu na 1 mmol/l redukcji LDL-C (~40 mg/dl). Terapia statynami zmniejsza występowanie udarów mózgu, zgonów wieńcowych i zgonów ogółem [49].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Statyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii i spośród leków hipolipemizujących charakteryzują się najlepiej udokumentowaną skutecznością w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych.
- Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL-C obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rosuwastatyna.
- Podczas terapii należy zwracać uwagę na zgłaszane przez pacjenta działania niepożądane, głównie mięśniowe i w razie ich wystąpienia postępować zgodnie z rekomendacjami (patrz rozdział 13).

10.2. FIBRATY

Niedawno w polskiej literaturze medycznej opisano szczegółowo mechanizm działania, wskazania terapeutyczne, objawy uboczne i skutki kliniczne fibratów [46]. Mechanizm działania fibratów zależy od aktywacji czynników transkrypcyjnych zwanych receptorami alfa aktywowanymi przez proliferatory peroksysomów (PPAR α , *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) [38]. Fibraty są ligandami PPAR α i proliferatorami peroksysomów. Poprzez aktywację PPAR α leki te wpływają na ekspresję kluczowych genów kodujących białka, biorące udział w metabolizmie lipidów. Redukcja stężenia TG wiąże się z aktywacją enzymów oksydacyjnych, które zwiększają utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie, co w konsekwencji zmniejsza syntezę tych lipidów, oraz z nasileniem aktywności lipazy lipoproteinowej — enzymu na śródbłonku naczyniowym, który powoduje hydrolizę TG, a więc ich katabolizm. Fibraty powodują wzrost syntezy apolipoprotein AI i AII, dwóch białek występujących w HDL-C [38, 46].

Fibraty zmniejszają stężenie TG o 25–50% i zwiększają stężenie HDL-C o 10–25%. Obecnie znajdują zastosowanie głównie w leczeniu hipertriglicerydemii. W przypadku ciężkiej hipertriglicerydemii farmakoterapię należy rozpocząć od fibratu, aby szybko zmniejszyć stężenie TG w surowicy, ponieważ hipertriglicerydemia stanowi czynnik ryzyka ostrego zapalenia trzustki [32, 46]. Spośród fibratów polecany jest fenofibrat. W najnowszych wytycznych ESC/EAS z 2016 r. dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych dopuszcza się rozważenie terapii skojarzonej statyną plus fenofibratem, gdy w czasie leczenia statyną stężenie TG pozostaje wciąż powyżej 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) [6, 32].

Działania niepożądane fibratów są na ogół umiarkowane i rzadko spotykane. Opisywano miopatię i wzrost stężenia aminotransferaz. Leki te zwiększają stężenie kreatyniny. Trzeba pamiętać, że w 60–90% są wydalane przez nerki, co ogranicza ich stosowanie w przewlekłej chorobie nerek. Zaobserwowano także wzrost stężenia homocysteiny i przypadki ostrego zapalenia trzustki oraz choroby zatorowo-zakrzepowej [46].

W dużych badaniach klinicznych z fenofibratem, takich jak FIELD (*the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) i ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) u chorych na cukrzycę zrandomizowanych do przyjmowania tego leku nie zaobserwowano wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe, w porównaniu z placebo [50, 51]. Stwierdzono jednak korzyść pod tym względem (redukcja epizodów sercowo-naczyniowych) w podgrupach pacjentów z aterogenną dyslipidemią (zwiększone stężenie TG i zmniejszone stężenie HDL-C). Niestety brakuje dużych badań klinicznych z fibratami wyłącznie u pacjentów z aterogenną dyslipidemią. Trzeba mieć na uwadze, że amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wycofała niedawno swoją aprobatę dla kojarzenia kwasu nikotynowego i fibratów ze statynami, biorąc pod uwagę, że dowody naukowe nie wspierają redukcji ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych w następstwie zmniejszenia stężenia TG lub zwiększenia HDL-C pod wpływem tych leków.

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Głównym wskazaniem do zastosowania fibratu jest ciężka hipertriglicydemia. Fibrat jest w tym przypadku lekiem pierwszego rzutu (*patrz rozdział 10.9*).
- U pacjentów z hipertriglicydemią statyny są lekami pierwszego rzutu. Można rozważyć dodanie fibratu do statyny u pacjentów z utrzymującą się hipertriglicydemią (TG > 200 mg/dl; 2,3 mmol/l) mimo leczenia statyną.

10.3. EZETIMIB

Ezetimib wybiórczo hamuje absorpcję cholesterolu ze światła jelita cienkiego do enterocytów poprzez selektywne blokowanie białka transportującego sterole — NPC1L1 (białko Niemann-Picka C1) [52]. W wyniku zmniejszonego wchłaniania mniej cholesterolu dociera do wątroby. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyt przez wątrobę cholesterolu endogennego zawartego w LDL.

Monoterapia ezetimibem w dawce 10 mg/d. zmniejsza stężenie LDL-C w zakresie 15–25% [53–55]. Obserwuje się jednak dość dużą zmienność osobniczą. Jest to uwarunkowane zmiennością diety (przy diecie wysokocholesterolowej

zwiększa się efekt hipolipemizujący leku) oraz prawdopodobnie zmiennością genów kodujących białko NPC1L1, dlatego też pewna grupa pacjentów może znacznie lepiej od innych reagować na leczenie samym ezetimibem [56]. Lek ten redukuje stężenie TG o 1,7–9,4% [53, 57] i minimalnie zwiększa stężenie HDL-C o 1,3–6,2% [58].

Skojarzone leczenie ezetimibem i statyną, w wyniku komplementarnego działania, skutkuje większym spadkiem stężenia LDL-C niż w przypadku zastosowania monoterapii każdym z leków [59]. Ezetimib dołączony do statyny powoduje obniżenie stężenia LDL-C o dalsze 15–20%. W opublikowanych badaniach z randomizacją z zastosowaniem ezetimibu udowodniono wysoką skuteczność hipolipemiczną i korzystny profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej w grupie pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią [60], niewydolnością nerek [61], cukrzycą typu 2 [62], zespołem metabolicznym [63], wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [64] i ostrym zespołem wieńcowym [44]. We wszystkich tych badaniach w grupie chorych poddanych terapii skojarzonej znacznie częściej uzyskiwano docelowe, optymalne stężenie LDL-C, a także większą redukcję stężeń TC, nie-HDL-C, TG i ApoB w porównaniu z monoterapią statyną. Dodatkowo wyniki badania IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) dowiodły, że redukcja LDL-C z zastosowaniem ezetimibu istotnie zmniejsza występowanie epizodów sercowo-naczyniowych [44].

Ezetimib z przewodu pokarmowego wchłania się szybko, w znacznym stopniu w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu ezetimibu. Jednoczesne przyjmowanie posiłków nie wpływa w sposób istotny na jego biodostępność. Jest metabolizowany w jelicie i wątrobie. Nie jest ani induktorem, ani inhibitorem cytochromu P450, dlatego też nie wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten cytochrom. Profil stężeń ezetimibu wykazuje kilka szczytów w ciągu doby, co oznacza, że czas podawania nie wpływa na jego aktywność [65]. Wydalanie leku w 78% następuje z kałem, w mniejszym stopniu (11%) z moczem. Parametry farmakokinetyczne ezetimibu u osób w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek lub łagodną niewydolnością wątroby nie ulegają istotnej zmianie [65]. Jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i poważnymi zaburzeniami czynności wątroby. W przeciwieństwie do leków przerywających wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych ezetimib nie zaburza wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, hormonu tarczycy, warfaryny i leków β 1-adrenolitycznych. Ezetimib hamuje wchłanianie steroli i stanoli roślinnych, nie powinny być więc stosowane jednocześnie [32].

DO ZAPAMIĘTANIA!

Ezetimib w monoterapii należy rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują statyn oraz w terapii skojarzonej, jeżeli przy maksymalnie tolerowanych dawkach statyn nie udaje się uzyskać docelowego stężenia LDL-C.

10.4. INHIBITORY PCSK9

PCSK9 to białko odpowiedzialne za metabolizm LDL-C związany z receptorami dla LDL-C występującymi we krwi i na powierzchni komórek wątroby [66]. Białko to przyłącza się do receptora dla LDL (LDLR) na powierzchni hepatocytu i wraz z LDL-C ulega procesowi endocytozy, a następnie degradacji kompleksów w lizosomach komórek wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia LDLR na powierzchni hepatocytów oraz we krwi, a tym samym do wzrostu stężenia LDL-C [66]. Odkrycie tego mechanizmu było przypadkowe i dotyczyło pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami LDL-C oraz rozpoznaną autosomalnie dominującą hipercholesterolemią (mutacja typu *gain of function* białka PCSK9), a także chorych z bardzo niskimi stężeniami LDL-C (< 20 mg/dl) z mutacją typu *loss of function*, w wyniku której niefunkcjonalne białko PCSK9 nie wiąże się z LDLR, co skutkuje powrotem receptorów na powierzchnię hepatocytów i skuteczną redukcją LDL-C [67]. Było to podstawą do rozpoczęcia badań nad inhibitorami białka PCSK9 (głównie przeciwciałami monoklonalnymi), które mogłyby wspomóc statyny w skutecznym obniżaniu LDL-C. Wiele jest badanych cząsteczek, które wykorzystują wyżej opisany mechanizm, ale najbardziej zaawansowane są badania z dwoma przeciwciałami monoklonalnymi podawanymi podskórnie — alirokumabem (program ODYSSEY) oraz ewolokumabem (program PROFICIO). Dnia 1 listopada 2016 r. firma Pfizer poinformowała o zakończeniu badań nad bokocizumabem (badania SPIRE). Obecnie czekamy na badania oceniające wpływ tej terapii na incydenty sercowo-naczyniowe (badania typu *cardiovascular outcomes trials*), a pierwszych wyników można się spodziewać już w marcu 2017 r.

Dotychczasowe badania przeprowadzono w trzech grupach chorych — u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u pacjentów z FH oraz u pacjentów z nietolerancją statyn [66]. Badania te potwierdziły, że leki te bardzo skutecznie redukują stężenie LDL-C (45–65% w zależności od grupy pacjentów w stosunku do placebo oraz o 35–45% w porównaniu z leczeniem ezetimibem), pozwalając osiągać cele terapeutyczne w tych grupach pacjentów nawet u 80–90% badanych. Ponadto inhibitory PCSK9 działają skutecznie także na inne parametry profilu lipidowego, skutecznie obniżając stężenia nie-HDL-C (w stosunku do placebo średnio o ok. 50%), ApoB (ok. 50%), TG (15–20%), Lp(a) (ok. 25%) oraz podwyższając stężenia HDL-C (5–10%) i ApoA1 (3–5%) [66, 68]. Na podstawie badań randomizowanych trzeciej fazy, w których oceniano wpływ leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 na parametry profilu lipidowego, leki te (alirokumab i ewolokumab) zostały zaakceptowane zarówno przez amerykańską FDA, jak i Europejską Agencję Medyczną (EMA, *European Medicine Agency*) w następujących wskazaniach: do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną (heFH) i nierodzinną lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety: w skojarzeniu ze statyną

lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce albo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. W przypadku preparatu ewolokumab, ze względu na badania (TAUSSIG i TESLA) prowadzone u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (hoFH), lek ten należy rozważyć do stosowania także w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z hoFH [69]. Leki te są już refundowane w wielu krajach Europy, w Polsce decyzja dotycząca refundacji pojawi się prawdopodobnie po zakończeniu badań FOURIER (z ewolokumabem; marzec 2017 r.) i ODYSSEY OUTCOMES (z alirokumabem; marzec 2018 r.), które odpowiedzą na pytania dotyczące skuteczności terapii oraz wpływu na punkty końcowe oraz bezpieczeństwo tego leczenia.

Dotychczasowe wyniki badań nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane inhibitorów PCSK9 w porównaniu ze statynami i/lub ezetimibem. U pacjentów można zaobserwować sporadycznie objawy w miejscu wstrzyknięcia, takie jak zaczerwienienie i bolesność. Ponadto występują objawy typowe dla stosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (< 5%), infekcje górnych dróg oddechowych (ok. 3%), ból pleców (ok. 3%), bóle stawów (ok. 2%), grypa (ok. 2%) i nudności (ok. 2%). Mimo licznych badań i dyskusji nie potwierdzono zwiększonego ryzyka objawów mięśniowych (mialgii i miopatii), wzrostu enzymów wątrobowych i kinazy kreatynowej, ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy czy zaburzeń objawów poznawczych [66, 68, 69].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka, u których pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn w połączeniu z ezetimibem nadal utrzymują się wysokie stężenia LDL-C oraz u pacjentów z nietolerancją statyn (patrz rozdziały 12.3 i 13).
- Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków.

10.5. ŻYWICE JONOWYMIENNE

Żywice wiążą w jelicie kwasy żółciowe, co zmniejsza ich krążenie jelitowo-wątrobowe. W ten sposób, poprzez sprzężenie zwrotne, uruchamia się w wątrobie przemiana cholesterolu w kwasy żółciowe. Na skutek zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach zwiększa się ekspresja receptora LDL, co z kolei zmniejsza stężenie LDL-C w surowicy [70]. U niektórych pacjentów żywice mogą nasilać

powstawanie VLDL w wątrobie, czego skutkiem jest zwiększenie stężenia TG w surowicy. Ponadto zmniejszają stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Dodanie do leków przeciwcukrzycowych kolesewelamu istotnie poprawia kontrolę glikemii, jednak nie ma danych o wpływie takiego leczenia na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [70].

Żywice jonowymiennie w dawkach maksymalnych (cholestyramina 24 g/d., kolestipol 20 g/d. lub kolesewalam 4,5 g/d.) zmniejszają stężenie LDL-C o 18–25%. Nie odnotowano istotnego ich wpływu na stężenie HDL-C. U osób predysponowanych (cukrzycą, otyłością brzuszna) mogą powodować wzrost stężenia TG. Leczenie cholestyraminą w prewencji pierwotnej pacjentów z hipercholesterolemią spowodowało znamiennej redukcję (o 19%) epizodów sercowo-naczyniowych [71, 72].

Żywice jonowymiennie nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego i nie wykazują toksyczności ogólnoustrojowej. Powodują jednak często objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, wzdęcia, nudności). Zmniejszają wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Aby uniknąć zmniejszonego wchłaniania innych leków, żywice jonowymiennie należy przyjmować 4 h przed lub 1 h po zastosowaniu innych leków. Najlepiej tolerowaną żywicą jest kolesewelam [73].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Leczenie żywicą jonowymienną w monoterapii należy rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują statyn i można rozważyć w terapii skojarzonej, jeżeli przy maksymalnie tolerowanych dawkach statyn nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego.
- Żywice jonowymiennie są bezpieczne u kobiet w ciąży i w okresie karmienia.

UWAGA: Obecnie żaden z preparatów żywic jonowymiennych nie jest dostępny w Polsce.

10.6. KWAS NIKOTYNOWY

Kwas nikotynowy (niacyna) hamuje lipolizę w tkance tłuszczowej, zmniejszając syntezę wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) i ich napływ do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia ilości FFA dostarczanych do wątroby i tym samym produkcji VLDL. Obniżona zaś synteza VLDL jest przyczyną zmniejszonej produkcji IDL i LDL. Ponadto niacyna hamuje bezpośrednio wątrobową acyltransferazę dwuacylglicerolu 2 (DGAT2), która stanowi kluczowy enzym w syntezie TG. Kwas nikotynowy zwiększa syntezę ApoA1 w wątrobie, co prowadzi do wzrostu stężenia HDL-C [74]. Kwas nikotynowy w dawce 2 g/d. zmniejsza stężenie LDL-C o 15–18%, TG o 20–40% i Lp(a) o 30% oraz zwiększa stężenie HDL-C o 25% [74, 75].

Negatywne wyniki dwóch badań — AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health*

Outcomes) [76] i HPS2-THRIVE (*The Heart Protection Study 2—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) [77] — bardzo osłabiły pozycję kwasu nikotynowego w terapii hipolipemizującej. W badaniu AIM-HIGH dołączenie niacyny o przedłużonym uwalnianiu (1500–2000 mg/dl) do standardowej terapii statyną nie spowodowało dodatkowej redukcji epizodów sercowo-naczyniowych, mimo wzrostu stężenia HDL-C z 35 mg/dl (0,91 mmol/l) do 42 mg/dl (1,08 mmol/l), redukcji TG z 164 mg/dl (1,85 mmol/l) do 122 mg/dl (1,38 mmol/l) oraz zmniejszenia LDL-C z 74 mg/dl (1,91 mmol/l) do 62 mg/dl (1,60 mmol/l) [76]. Podobnie w badaniu HPS2-THRIVE nie odnotowano żadnych dodatkowych korzyści klinicznych z leczenia niacyną o przedłużonym uwalnianiu z laropiprantem (związkiem, który hamuje syntezę prostaglandyny D2 odpowiedzialnej za zaczerwienienie skóry i uderzenia gorąca) w połączeniu ze statyną [77]. W porównaniu z monoterapią statyną odnotowano istotnie więcej infekcji, hiperglikemii, nowych przypadków cukrzycy, objawów żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych, krwawień z przewodu pokarmowego i objawów skórnych.

DO ZAPAMIĘTANIA!

W 2013 r. EMA zawęziła stosowanie wolno uwalniającego się preparatu kwasu nikotynowego do terapii pacjentów z zaburzeniami lipidowymi oraz z podwyższonym stężeniem TG i tylko jako leczenia alternatywnego. Jednocześnie została wycofana z użycia niacyna skojarzona z laropiprantem.

UWAGA: Obecnie żaden preparat kwasu nikotynowego nie jest dostępny w Polsce.

10.7. POŁĄCZENIA LEKOWE I PRZYSZŁE MOŻLIWE TERAPIE

Statyny to leki o wysokiej skuteczności w redukcji stężenia LDL-C, ale nawet leczenie z zastosowaniem najsilniejszych z nich, takich jak rosuwastatyna w dawce 20–40 mg/d. oraz atorwastatyna w dawce 40–80 mg/d. nie redukuje całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [78]. Sercowo-naczyniowe ryzyko resztkowe (rezydualne) może wynosić nawet 60–70%, dlatego od wielu lat badacze podejmują próby znalezienia nowych leków, które umożliwią zmniejszenie tego ryzyka (*patrz rozdział 8*) [78].

Z punktu widzenia praktycznego wydaje się, że najważniejsze są próby zmniejszenia ryzyka rezydualnego związanego z LDL-C, gdzie obecnie największe znaczenie mają leki z grupy inhibitorów PCSK9 oraz ezetimib jako element terapii skojarzonej ze statynami [79]. W tym przypadku trzeba poczekać jednak na wyniki badań oceniających sercowo-naczyniowe punkty końcowe dla inhibitorów PCSK9 [79], a także pamiętać o negatywnej rekomendacji FDA po badaniu IMPROVE-IT dotyczącej ezetimibu, mimo że EMA oraz najnowsze wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń

lipidowych rekomendują rozważenie ezetimibu jako leku drugiego rzutu (w połączeniu ze statynami), kiedy cel terapeutyczny nie jest osiągnięty mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn, u pacjentów z nietolerancją statyn lub przeciwwskazaniami do ich przyjmowania [32, 80]. Kolejnym lekiem, który skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C, jest kwas bempedojowy (ETC-1002), który działa poprzez hamowanie liazy ATP-cytrynianowej. W tym przypadku trzeba natomiast poczekać na wyniki badań trzeciej fazy, które odpowiedzą na pytanie dotyczące skuteczności terapii oraz jej bezpieczeństwa [81].

Należy też zwrócić uwagę, że inne leki, które są w wielu krajach stosowane, w Polsce nie są powszechnie przepisywane, a nawet nie są dostępne. Należą do nich m.in. żywice jonowymiennie, kwas nikotynowy i niektóre fibraty (bezafibrat).

Inne połączenia lekowe dedykowane redukcji ryzyka rezydualnego związanego ze wzrostem HDL-C nie wykazały swojej skuteczności (zarówno w badaniach z kwasem nikotynowym, jak i inhibitorami CETP — ewacetrapibem, dalcetrapibem i torcetrapibem, wciąż trwają badania nad anacetrapibem) [82]. Warto wspomnieć o nowym leku, który może stanowić alternatywę nie tylko w zakresie możliwości istotnego zwiększenia stężenia HDL-C i ApoA1, ale także zmniejszania procesu zapalenia, szczególnie u chorych na cukrzycę [83]. Lek ten — RVX-208 — jest pierwszym doustnym lekiem selektywnie indukującym syntezę ApoA-I [83]. Musimy jednak poczekać na kolejne wyniki badań, by ostatecznie potwierdzić jego skuteczność i bezpieczeństwo.

Obecnie trwa dyskusja dotycząca stosowania fibratów (w Polsce przede wszystkim fenofibratu) jako leków drugiego rzutu u pacjentów z cukrzycą, szczególnie po negatywnych wynikach badań FIELD i ACCORD oraz wytycznych *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* z listopada 2013 r. [84, 85]. W najnowszych wytycznych ESC/EAS z 2016 r. podkreślono jednak znaczenie zmniejszania stężenia TG w redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Rekomenduje się rozważenie leczenia fibratami (ale nie gemfibrozylem) jako dodatku do statyn u pacjentów z dyslipidemią mieszaną oraz u chorych z TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) [32].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Leczenie skojarzone daje możliwości skutecznego zmniejszania sercowo-naczyniowego ryzyka rezydualnego, co ma szczególne znaczenie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.
- Dotychczasowe wyniki badań wskazują na największą skuteczność leków zmniejszających stężenie LDL-C (ezetimib i inhibitory PCSK9) jako leków drugiego rzutu dodawanych do leczenia statynami.
- Inne terapie związane z redukcją stężeń HDL-C i TG nie wykazały swojej skuteczności w dostępnych badaniach klinicznych; wciąż potrzebne są dalsze próby w celu potwierdzenia zasadności ich stosowania.

10.8. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Szczegółowe rekomendacje dotyczące terapii zaburzeń lipidowych przedstawiono w tabeli 11, a zalecenia dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z zastosowaniem statyn w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — w tabeli 12.

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Statyny zaleca się stosować w najwyższych rekomendowanych (w zależności od grupy pacjentów i ryzyka sercowo-naczyniowego) lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny.
- Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, należy zawsze rozważyć łącznie statyny z ezetimibem.
- Ezetimib należy rozważyć u pacjentów z nietolerancją statyn lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.
- Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka, u których mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn w połączeniu z ezetimibem nadal utrzymują się wysokie stężenia LDL-C oraz u pacjentów z nietolerancją statyn.
- Fenofibrat można stosować łącznie ze statyną u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) mimo terapii statynami.

10.9. CIĘŻKA HIPERTRIGLICERYDEMIA

Stan ten charakteryzuje się zwiększonym stężeniem TG w surowicy (> 880 mg/dl; > 10 mmol/l), któremu nie towarzyszy podwyższone stężenie LDL-C [32]. Wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. Wyróżnia się hipertriglicydemie rodziną oraz zespół chylomikronemii. Przydatnym w różnicowaniu ciężkiej hipertriglicydemii jest test zimnej flotacji. Wykonuje się go w celu wykrycia chylomikronów. Po odwirowaniu surowicę pozostawia się na 16 h w lodówce, w temperaturze 4°C. Jeżeli po tym okresie na powierzchni surowicy zbiera się warstwa tłuszczu, przemawia to za obecnością chylomikronów [32].

Hipertriglicydemia rodzinna

Dziedziczy się autosomalnie dominująco. Zwykle objawia się w wieku dorosłym, po zadziałaniu czynników wyzwalających, takich jak: nieprawidłowa, wysokotłuszczowa dieta, duże spożycie węglowodanów (> 60% całkowitej ilości kalorii), nadmierne spożywanie alkoholu, otyłość. Zawsze należy zweryfikować, czy pacjent nie przyjmuje leków zwiększających stężenie TG (tab. 13). W wielu przypadkach zastosowanie niskotłuszczowej diety i wyeliminowanie alkoholu pozwala obniżyć stężenie TG do wartości referencyjnych (< 150 mg/dl; 1,7 mmol/l) w krótkim czasie (ok. 2 tygodni). Skutecznymi lekami są fibraty w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kwasami omega-3 (2–4 g/d.) [6, 32].

Tabela 11. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych

Rekomendacje	Klasa rekomendacji	Poziom rekomendacji
Zaleca się stosowanie statyn w najwyższych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny	I	A
Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, należy rozważyć połączenie statyn z ezetimibem	IIa	B
Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyn z żywicą jonowymienną*	IIb	C
U pacjentów z nietolerancją statyn należy rozważyć stosowanie ezetimibu lub żywic jonowymiennych* lub ich połączeń*	IIa	C
Inhibitory PCSK9# można rozważyć u pacjentów z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C mimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetimibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> — u pacjentów z FH i chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wywiadem rodzinnym wczesnego występowania choroby sercowo-naczyniowej lub wysokim stężeniem Lp(a) — u pacjentów z FH bez choroby sercowo-naczyniowej i z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, u których mimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetimibem, nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C — u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się stężenia LDL-C > 160 mg/dl (> 4,2 mmol/l) mimo optymalnej terapii hipolipemizującej 	IIb	C
Leczenie statynami można rozważyć jako postępowanie pierwszego rzutu u chorych z grupy wysokiego ryzyka z hipertriglicerydemią w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego	IIb	B
Można rozważyć dodanie fenofibratu do terapii statyną u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) mimo terapii statynami	IIb	C

FH — rodzinna hipercholesterolemia; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Lp(a) — lipoproteina (a); PCSK9 — proproteinowa konwertaza subtilizyny/keksyny typu 9; TG — triglicerydy

*W Polsce niestosowane; #ewolokumab i alirokumab

Zespół chylomikronemii

Bardzo wysokie stężenie TG może być również uwarunkowane niedoborem lipazy lipoproteinowej lub kofaktora lipazy — ApoC-II, dziedzicznym autosomalnie recesywnie, wówczas mówi się o zespole chylomikronemii [86, 87]. W postaci homozygotycznej (częstość występowania 1/1000 000) objawy pojawiają się już u noworodków. Do charakterystycznych należą: żółtki wysiewne w skórze, lipemia siatkówki, zaburzenia wzrostu, nawracające ostre zapalenia trzustki, hepatosplenomegalia, zaburzenia psychiczne. Heterozygoty chorują później w wieku dorosłym. Leczenie polega na stosowaniu diety z bardzo małą zawartością tłuszczów pod każdą postacią, zarówno pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego, często konieczne jest wzbogacenie diety w kwasy tłuszczowe o średniej długości, które po wchłonięciu nie tworzą chylomikronów. W tej postaci fibraty są mniej skuteczne niż w hipertriglicerydemii rodzinnej, a rokowanie jest gorsze. U pacjentów z zespołem chylomikronemii leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli uzyska się stężenie TG < 500 mg/dl (< 5,6 mmol/l). Podział hipertriglicerydemii i rekomendacje dotyczące postępowania przedstawiono w tabeli 14 [32, 86, 87].

Prewencja ostrego zapalenia trzustki w hipertriglicerydemii

Hipertriglicerydemia jest przyczyną ok. 10% wszystkich przypadków ostrego zapalenia trzustki. Należy pamiętać, że schorzenie to może się rozwinąć nie tylko w przebiegu ciężkiej hipertriglicerydemii (TG > 880 mg/dl; 10 mmol/l), ale również przy stężeniach 400–880 mg/dl (4,5–10 mmol/l). Ryzyko ostrego zapalenia trzustki szczególnie wzrasta, gdy dodatkowo zadziała czynnik zwiększający produkcję VLDL, np. alkohol [86, 87].

DO ZAPAMIĘTANIA!

Praktyczne wytyczne postępowania:

- wysokie stężenie TG > 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l) i objawy ostrego zapalenia trzustki — hospitalizacja;
- wysokie stężenie TG > 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l) bez objawów — ścisły nadzór ambulatoryjny; do momentu obniżenia TG: (a) dieta z ograniczeniem podaży kalorii i tłuszczu (10–15%); (b) bezwzględny zakaz spożycia alkoholu, (c) leczenie: fenofibrat w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kwasami omega-3; (d) u pacjentów z cukrzycą — włączenie intensywnej insulinoterapii; w większości przypadków spadek TG jest widoczny w ciągu 2–5 dni.

Tabela 12. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z zastosowaniem statyn w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego

Grupa ryzyka	LDL-C — cel pierwszorzędowy	Nie-HDL-C — cel drugorzędowy	Rodzaj terapii
Bardzo duże ryzyko	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l) u pacjentów leczonych statyną Jeżeli wyjściowe LDL-C 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) Redukcja o co najmniej 50%	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	Intensywna terapia hipolipemizująca (%spadek LDL-C o 50–60%) — atorwastatyna 40–80 mg/d. — rosuwastatyna 20–40 mg/d. — simwastatyna 40 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. — atorwastatyna 20 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. — rosuwastatyna 10 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. <i>lub</i> Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (%spadek LDL-C powyżej 60%) — atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. — rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. DO ROZWAŻENIA Inhibitory PCSK9 — ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie podskórnie lub 420 mg raz w miesiącu; alirokumab 75–150 mg co 2 tygodnie podskórnie
Duże ryzyko	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) u pacjentów leczonych statyną Jeżeli wyjściowe LDL-C 100–190 mg/dl (2,6–4,9 mmol/l) Redukcja o co najmniej 50%	< 130 mg/dl (< 3,3 mmol/l)	Intensywna terapia hipolipemizująca (%spadek LDL-C o co najmniej 50%) — atorwastatyna 20–40 mg/d. — rosuwastatyna 10–20 mg/d. — simwastatyna 20–40 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. — atorwastatyna 10–20 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. — rosuwastatyna 5–10 mg + ezetimib 10 mg/d. W przypadku wyjściowego LDL-C > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (%spadek LDL-C powyżej 60%) — atorwastatyna 40 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. — rosuwastatyna 20 mg/d. + ezetimib 10 mg/d. DO ROZWAŻENIA Inhibitory PCSK9 — ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie podskórnie lub 420 mg raz w miesiącu; alirokumab 75 mg co 2 tygodnie lub 150 mg co 2 tygodnie podskórnie
Umiarkowane i małe ryzyko	< 115 mg/dl (< 3 mmol/l)	–	— simwastatyna 20–40 mg/d. — atorwastatyna 10–20 mg/d. — rosuwastatyna 5–10 mg/d.

HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 — proproteinowa konwertaza subtilizyny/keksyny typu 9

11. Afereza LDL — metodologia, wskazania

LDL-afereza jest to metoda szybkiego usuwania LDL z surowicy. Mimo wysokich kosztów i czasochłonności jest bardzo ważną adiuwantową terapią hoFH [88–91]. Obserwacje kliniczne wskazują, że długoterminowe stosowanie LDL-aferezy u pacjentów z ciężką postacią hoFH przyczynia się do regresji i stabilizacji blaszek miażdżycowych, poprawia rokowanie sercowo-naczyniowe i zmniejsza żółtaki skóry oraz ściegien [92]. Jeden zabieg pozwala na obniżenie stężenia LDL-C o 55–70% [93]. Zabiegi LDL-aferezy należy powtarzać

co tydzień, maksymalnie co 2 tygodnie. Krew pobrana od pacjenta jest najpierw rozdzielana w separatorze na elementy morfotyczne oraz osocze, które dalej przechodzi do zestawu filtrów oddzielających LDL-C. Po przefiltrowaniu osocze jest razem z elementami komórkowymi przetaczane z powrotem pacjentowi. Zabieg trwa ok. 4 h. W trakcie aferezy z osocza usuwane są nie tylko LDL-C, ale również VLDL, fibrynogen, Lp(a), α -2-makroglobulinę, czynniki krzepnięcia [91]. Czas rozpoczęcia terapii zależy od odpowiedzi pacjenta na leki hipolipemizujące oraz obecności choroby wieńcowej [91–93]. Im wcześniej się ją rozpocznie, tym lepsze jest rokowanie dla chorego. Jeżeli jest to możliwe, stosowanie LDL-aferezy

Tabela 13. Wtórne przyczyny hipertriglicydemii

Przyczyny hipertriglicydemii
Predyspozycja genetyczna
Otyłość
Cukrzyca typu 2
Spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach
Dieta bogata w cukry proste
Choroba nerek
Niedoczynność tarczycy
Ciąża (w trzecim trymestrze dwukrotnie zwiększa się stężenie triglicerydów)
Paraproteinemia i choroby autoimmunologiczne: toczeń układowy
Leki: glikokortykosteroidy, doustne estrogeny, niekardioselektywne leki β -adrenolityczne, tiazidy, retinoidy, tamoksifen, inhibitory proteaz stosowane w leczeniu HIV, cyklofosfamid, cyklosporyna, L-asparaginaza, fenotiazyny, leki przeciwpyschotyczne II generacji (klozapina, olanzapina)

należy rozpocząć optymalnie u pacjenta z hoFH w wieku 5 lat, najpóźniej w wieku 8 lat [93]. Jest to metoda leczenia bezpieczna u kobiet w ciąży [88, 91].

Do najważniejszych działań niepożądanych LDL-aferezy należą: hipotonia, bóle brzucha, nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy, hipokalcemia, niedokrwistość z niedoboru żelaza, reakcje alergiczne, hemoliza i małopłytkowość. Ze

względu na ryzyko hipotonii u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego zaleca się w dniu zabiegu omięcie dawek leków hipotensyjnych. W przypadku zastosowania siarczanu dekstranu lub hemoperfuzji przyjęcie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny wiąże się z ryzykiem ciężkiej hipotonii i jest przeciwwskazane [94]. U pacjentów wymagających stałej doustnej antykoagulacji warfaryną lub acenokumarolem przed zabiegiem LDL-aferezy należy przerwać terapię na co najmniej 4 dni i włączyć heparynę drobnocząsteczkową. Trzeba monitorować morfologię i stężenie żelaza, a w razie potrzeby włączyć suplementację. Nie należy przerywać leczenia przeciwplatekowego.

Zabiegi LDL-aferezy powinno się wykonywać tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach. W Polsce w momencie powstawania niniejszych wytycznych funkcjonują trzy takie ośrodki: w Gdańsku, Poznaniu i Szczecinie.

DO ZAPAMIĘTANIA!

- LDL-aferezę należy rozważyć w leczeniu chorych z hoFH jako terapię uzupełniającą [88–94].
- Wyjątkowo LDL-aferezę stosuje się u chorych z heFH, kiedy mimo maksymalnych dawek statyn obserwuje się dalszy postęp objawowej klinicznie miażdżycy.
- LDL-aferezę zaleca się, gdy mimo diety i maksymalnej tolerowanej farmakoterapii stężenie LDL-C wynosi przez 6 miesięcy ≥ 300 mg/dl ($\geq 7,7$ mmol/l) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,2$ mmol/l) u pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową.

Tabela 14. Podział hipertriglicydemii i rekomendacje dotyczące postępowania

	Łagodna–umiarkowana	Ciężka
Stężenie TG	150–880 mg/dl (1,7–10 mmol/l)	> 880 mg/dl (> 10 mmol/l)
Nadrzędny cel leczenia	Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego	Redukcja ryzyka ostrego zapalenia trzustki
Pierwszorzędowy cel leczenia	Docelowy LDL-C	Redukcja stężenia TG
Drugorzędowy cel leczenia	Docelowy nie-HDL-C	Docelowy LDL-C i nie-HDL-C, jeżeli ryzyko ostrego zapalenia trzustki zmniejszy się
Leczenie niefarmakologiczne	Modyfikacja trybu życia, redukcja masy ciała, regularny wysiłek fizyczny, dieta niskotłuszczowa, zaprzestanie spożywania alkoholu	Modyfikacja trybu życia, redukcja masy ciała, bezwzględny zakaz spożywania alkoholu, restrykcyjna dieta niskotłuszczowa, leczenie ostrego zapalenia trzustki zgodnie z obowiązującymi wytycznymi
Leki	Statyny — leki pierwszego wyboru (atorwastatyna, rosuwastatyna); do rozważenia terapia skojarzona z fibratem (przy utrzymującym się stężeniu TG > 200 mg/dl; 2,3 mmol/l), kwasami omega-3 (2–4 g/d.) przy maksymalnie tolerowanej dawce statyny	Fibrat, w skojarzeniu z kwasami omega-3 (2–4 g/d.), leczenie alternatywne: kwas nikotynowy*
Badania genetyczne	Poligeniczna, brak wskazań do badań genetycznych	Wysokie prawdopodobieństwo monogeniczności, badania genetyczne wskazane u dzieci i młodzieży, zalecany test zimnej flotacji w celu wykrycia chylomikronów

HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; nie-HDL-C — stężenie TC minus stężenie HDL-C; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

*Niedostępny w Polsce

12. Leczenie zaburzeń lipidowych w wybranych populacjach

12.1. DZIECI I MŁODZIEŻ

W odniesieniu do dzieci i młodzieży brakuje wiarygodnych danych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia zaburzeń lipidowych. Panuje przekonanie, że leczenie należy rozpocząć już w wieku dziecięcym [95]. Odłożenie stosownej terapii do wieku dorosłego może być przyczyną wystąpienia chorób serca i naczyń w młodym wieku. Zalecenia w omawianym zakresie są w dużej części ekstrapolowane z badań przeprowadzonych nad rodzinną hipercholesterolemią oraz z badań u osób dorosłych.

Celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia LDL-C < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l, < 95 percentyla), a u dzieci z cukrzycą < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) lub redukcja stężenia LDL-C o co najmniej 50% [96, 97].

Leczenie dyslipidemii u dzieci i młodzieży obejmuje edukację zdrowotną, zmiany stylu życia oraz farmakoterapię. Edukacja powinna dotyczyć wszystkich członków rodziny pacjenta. Zakres i sposób przekazywanych informacji powinien uwzględniać wiek dziecka i efektywność komunikowania się z opiekunami. Konieczne jest zaplanowanie wystarczającej ilości czasu na przekazanie informacji, a w razie potrzeby zrealizowanie tego zadania nawet w trakcie wielu wizyt. Informacje powinny dotyczyć przyczyn i skutków zaburzeń lipidowych, czynników ryzyka chorób serca i naczyń oraz zasad i znaczenia terapii. Należy stosować zindywidualizowane porady i uwzględnić poglądy, obawy i wątpliwości młodego pacjenta i jego rodziny. Również decyzje dotyczące postępowania powinny być podejmowane wspólnie. Zasadne jest minimalizowanie ryzyka przekazywania sprzecznych rad, zwłaszcza przez lekarzy i pielęgniarki w obrębie tej samej praktyki, ale także przez personel medyczny opieki specjalistycznej. Ułatwieniem w realizacji zadań edukacyjnych są wypracowane wcześniej, właściwe relacje terapeutyczne oraz znajomość uwarunkowań psychospołecznych, zarówno tych ułatwiających (np. pozytywne emocje, wysoki status społeczny), jak i utrudniających zmianę zachowań (stres, napięcia w rodzinie, izolacja społeczna) [6, 98]. Zmiany w zakresie stylu życia obejmują wprowadzenie i utrwalenie prawidłowego sposobu odżywiania, nacisk na zwiększenie aktywności

fizycznej, normalizację masy ciała, zapobieganie biernemu paleniu tytoniu, a u młodzieży zakaz palenia czynnego oraz spożywania alkoholu. Zmiany stylu życia należy wprowadzić u każdego dziecka powyżej 2 lat, u którego stwierdza się: stężenie LDL-C > 130 mg/dl (> 3,4 mmol/l) oraz/lub występuje podwyższone stężenie TG (dzieci w wieku poniżej 10 lat z TG ≥ 100 mg/dl [≥ 1,1 mmol/l]; dzieci w wieku 10–19 lat z TG ≥ 130 mg/dl [1,5 mmol/l]) [99].

Leczenie dietetyczne należy wprowadzić u każdego dziecka z dyslipidemią powyżej 2. rż. Wcześniejsze zmiany w diecie powinny być wdrażane przez doświadczonego lekarza w poradni specjalistycznej, współpracującego z dietetykiem. Wymagają one uważnego monitorowania rozwoju dziecka [99,100]. Jeśli w praktyce lekarza rodzinnego efekt leczenia dietetycznego jest niewystarczający, należy skierować pacjenta i rodzinę na konsultację dietetyczną (wykracza poza opiekę gwarantowaną w ramach NFZ) lub do poradni specjalistycznej (kardiologicznej, chorób metabolicznych), która zapewni takie świadczenia. Podwyższone stężenie LDL-C jest wskazaniem do: zmniejszenia podaży energii pochodzącej z tłuszczów do 30%, w tym < 7% z tłuszczów nasyconych, zastąpienia tłuszczów nasyconych nienasyconymi oraz ograniczenia podaży cholesterolu < 200 mg/d. [96]. Rekomendowane jest zwiększone spożycie błonnika pokarmowego (w ilościach ok. 10 g w 5. rż., 15 g w 10. rż. i 20 g w 15. rż.), ryb morskich, warzyw, owoców, orzechów i nasion, spożywanie odtłuszczonego mleka, wprowadzenie do diety steroli i stanoli roślinnych (do 20 g/d.) [97, 100]. Podwyższone stężenie TG jest wskazaniem do zmniejszenia spożycia cukrów prostych, zwiększenia zawartości w diecie błonnika i cukrów złożonych oraz redukcji masy ciała.

Należy motywować rodziców do wprowadzenia zakazu oglądania telewizji przez dzieci w wieku poniżej 2 lat. Starszym dzieciom trzeba zalecić ograniczenie czasu spędzonego przed telewizorem lub komputerem do 2 h dziennie oraz ćwiczenia i zwiększenie aktywności ruchowej do 90 min dziennie [97, 99, 101].

Farmakoterapię należy wdrażać po 6 miesiącach modyfikacji stylu życia, gdy nie osiągnięto celów terapeutycznych. Nie określono jej długotrwałej efektywności i bezpieczeństwa. W odniesieniu do statyn przeważa opinia o dobrej tolerancji [102]. Wartości, przy których zalecane jest włączenie farmakoterapii u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 10 lat, przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Rozpoczęcie farmakoterapii u dzieci i młodzieży, czynniki ryzyka i stężenie lipidów [96–99]

Charakterystyka pacjenta	Parametr lipidowy i stężenie
Bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowych	LDL-C ≥ 190 mg/dl (≥ 4,9 mmol/l)
Z jednym czynnikiem wysokiego* ryzyka i dwoma czynnikami pośredniego** ryzyka, z wywiadem rodzinnym wczesnej choroby sercowo-naczyniowej	LDL-C ≥ 160 mg/dl (≥ 4,2 mmol/l)
Z cukrzycą	LDL-C ≥ 130 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l)
Bez lub z czynnikami ryzyka	TG ≥ 200 mg/dl (≥ 2,2 mmol/l)

*Czynniki wysokiego ryzyka: nadciśnienie wymagające farmakoterapii, schyłkowa niewydolność nerek, BMI > 97 percentyla

**Czynniki pośredniego ryzyka: nadciśnienie tętnicze bez farmakoterapii, HDL-C < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), BMI 95–97 percentyla, przewlekła choroba zapalna (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy), zespół nefrotyczny

BMI — wskaźnik masy ciała; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TG — triglicerydy

Tabela 16. Leki stosowane w terapii zaburzeń lipidowych u dzieci i młodzieży [96, 100]

Nazwa leku	Dawka wstępna/ /maksymalna	Możliwe objawy uboczne (wybrane)	Przeciwwskazania u dzieci
Statyny: simwastatyna atorwastatyna rosuwastatyna prawastatyna	5 mg/40 mg 5 mg/40 mg 5 mg/20 mg 5 mg/20 mg do 13. rż. 5 mg/40 mg do 18. rż.	Uszkodzenie wątroby, mialgia, miopatia, rabdomioliza, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zmęczenie, bezsenność, bóle głowy, zmiany skórne, neuropatia obwodowa, zespół toczniopodobny	Nadwrażliwość na lek, miopatia w związku z podawaniem statyn, aktywna choroba wątroby, wysoka aktywność aminotransferaz lub 3-krotne przekroczenie normy w trakcie podawania statyn, niewydolność nerek, ciężkie infekcje, poważne urazy i zabiegi operacyjne, nasilone zaburzenia elektrolitowe, metaboliczne, hormonalne, niekontrolowane napady padaczki
Żywnice wiążące kwasy żółciowe: kolesewelam**	1,25 g/3,75 g*	Ból głowy, wzdęcia, zaparcia, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, nieprawidłowe stolce, nudności, wzdęcie brzucha	Nadwrażliwość na lek, niedrożność jelit lub dróg żółciowych.
Lek hamujący wchłanianie cholesterolu: ezetimib	10 mg/10 mg*	Mialgia, miopatia i rabdomioliza, zmęczenie, bóle głowy, bóle brzucha, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, choroba refluksowa przełyku, nudności, podwyższone stężenie aminotransferaz	Nadwrażliwość na lek, zaburzenia czynności wątroby, niewyjaśnione wysokie stężenie aminotransferaz

*Brak precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci

**W Polsce niedostępny

Terapię statynami lekarz rodzinny może wdrożyć u dzieci w wieku > 10 lat (z wyjątkiem dzieci z heFH, w przypadku których Forum Ekspertów Lipidowych w Polsce rekomenduje stosowanie statyn > 8. rż., a u dzieci z hoFH < 8. rż. przy stężeniach LDL-C > 500 mg/dl [> 12.9 mmol/l]) [96]. Należy się kierować wynikami dwukrotnie (w okresie 2 tygodni do 3 miesięcy) wykonanego badania lipidogramu na czczo oraz oceną czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie rozpoczyna się od najniższej, dostępnej dawki, podawanej raz dziennie, wieczorem [96, 97]. Dawkę należy zwiększać powoli, w zależności od uzyskanego efektu leczniczego, monitorując wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych. Przed terapią trzeba oznaczyć aktywność aminotransferaz oraz CK. Po ok. 6 tygodniach od wprowadzenia statyny należy ponownie skontrolować wartości aminotransferaz [95–97]. Leczenie ezetimibem powinno się rozpocząć pod nadzorem lekarza w poradni specjalistycznej. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego leku u osób poniżej 17. rż. Brakuje też precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania. Podobnie sytuacja wygląda z kolesewelamem, który jest zarejestrowany do leczenia u osób dorosłych (w Polsce niedostępny) [99, 100]. Dawkowanie leków hipolipemizujących u dzieci oraz objawy uboczne i przeciwwskazania przedstawiono w tabeli 16.

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Leczenie zaburzeń lipidowych należy rozpoczynać w wieku dziecięcym, gdyż odłożenie terapii do wieku dorosłego może być przyczyną wystąpienia chorób serca i naczyń już w młodym wieku.
- Celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia LDL-C < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l), a u dzieci z cukrzycą < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) lub redukcja stężenia LDL-C o co najmniej 50%.
- Edukacją zdrowotną powinien być objęty zarówno pacjent, jak i wszyscy członkowie jego rodziny. Zalecenia dotyczące stylu życia obejmują podobne elementy jak u osób dorosłych; leczenie dietetyczne przez lekarza rodzinnego powinno być rozpoczynane dopiero u dziecka, które przekroczyło 2 rok życia.
- Farmakoterapię należy wprowadzić po 6 miesiącach zmian stylu życia, gdy nie osiągnięto celów terapeutycznych; statyny można wdrożyć u dzieci w wieku > 10 lat (u dzieci z heFH > 8. rż.), rozpoczynając od najniższej dostępnej dawki.

12.2. OSOBY STARSZE

Cholesterol jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Zależność ta jest nieco słabiej wyrażona u chorych

w podeszłym wieku. Obniżenie TC o 1 mmol (38,7 mg/dl) wiąże się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w wieku 40–49 o ok. 50% (*hazard ratio* 0,44), a u chorych w wieku 80–89 lat o 15% (*hazard ratio* 0,85) [25, 103].

Najważniejszą metodą zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym w wieku podeszłym jest propagowanie zdrowego trybu życia. Dotychczas nie przeprowadzono żadnego badania ukierunkowanego na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii hipolipemizującej u pacjentów w wieku podeszłym w ramach prewencji pierwotnej [103]. Analiza *post-hoc* badania JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) z rosuwastatiną w podgrupie osób starszych (> 70. rż.) i młodszych (< 70. rż.) wykazała, że stopień redukcji złożonego punktu końcowego jest niezależny od wieku [104]. Aby zapobiec 1 zdarzeniu sercowo-naczyniowemu w ciągu 4 lat, należy leczyć statyną 24 osoby w wieku podeszłym, a 36 w wieku młodszym [104]. Uważa się, że u pacjentów, u których leczenie hipolipemizujące rozpoczęto do 75. rż., zasadne wydaje się jego kontynuowanie. W najnowszych (2016 r.) wytycznych ESC/EAS dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych zaleca się, by u osób starszych, bez choroby wieńcowej leczenie hipolipemizujące rozważyć przy obecności co najmniej 1 czynnika ryzyka poza wiekiem, takiego jak: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia [32]. W prewencji wtórnej leczenie statyną rekomenduje się pacjentom w wieku podeszłym z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na takich samych zasadach jak u osób młodszych [32, 105, 106].

Wiek podeszły jest czynnikiem powodującym istotne zmiany w farmakokinetyce leków, głównie na etapie dystrybucji (wzrost zawartości tkanki tłuszczowej, α -1 kwaśnej glikoproteiny, zmniejszenie zawartości wody i stężenia albumin) oraz eliminacji (pogorszenie funkcji nerek, wolniejszy metabolizm wątrobowy) [32, 107–110]. Dodatkowo leczenie w tej grupie pacjentów komplikuje wielochorobowość, konieczność stosowania polifarmakoterapii i nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Wiek podeszły jest niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka nietolerancji statyn [5]. Dlatego też Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (ILEP, *International Lipid Expert Panel*) zaleca leczenie osób w wieku podeszłym statynami o właściwościach hydrofilnych (rosuwastatyna, prawastatyna), gdyż wiążą się z większym bezpieczeństwem terapii [5]. Leczenie statynami powinno się rozpoczynać od małych dawek, stopniowo je zwiększając, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C [32]. Należy rozważyć czasowe odstawienie statyny u pacjentów w wieku podeszłym w sytuacjach, w których wzrasta ryzyko nietolerancji, takich jak np.: niedoczynność tarczycy, ostra ciężka infekcja, rozległy zabieg operacyjny, niedożywienie, pamiętając zarazem, że przerwanie terapii zwiększa śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych [5].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- U pacjentów w wieku podeszłym z chorobą sercowo-naczyniową leczenie statynami należy stosować wg takich samych zasad jak u młodszych pacjentów.
- Ze względu na wielochorobowość, ryzyko interakcji i zmienioną farmakokinetykę leków zaleca się rozpoczęcie leczenia statynami od niskich dawek i następnie ostrożne zwiększanie dawki aż do osiągnięcia docelowego LDL-C (takiego samego jak u osób młodszych, < 65. rż.).
- W prewencji pierwotnej rozpoczęcie terapii statynami należy rozważyć przy obecności co najmniej 1 czynnika ryzyka poza wiekiem, takiego jak: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzyca czy dyslipidemia.

12.3. RODZINNA HIPERCHOLESTEROLEMIA

Rodzinna hipercholesterolemia występuje najczęściej w postaci heterozygotycznej (heFH). Postać homozygotyczna (hoFH) jest spotykana bardzo rzadko (wg ostatnich danych epidemiologicznych z częstością 1:300 000). W Polsce na podstawie metaanalizy 6 dużych badań obserwacyjnych, wg kryteriów *Dutch Lipids Clinics Network*, FH rozpoznano w przybliżeniu u 1 na 250 osób w wieku 20–79 lat [24], co daje ok. 122 590 osób z FH w Polsce (na podstawie danych GUS na temat liczby ludności w Polsce z 2014 r.). Przyczyny, kryteria rozpoznania i postępowanie w FH były ostatnio przedmiotem kilku publikacji towarzystw naukowych i innych grup eksperckich [111–115].

Najczęstszą przyczyną FH jest mutacja genu receptora LDL. Rzadszą przyczynę może stanowić mutacja genu białka LDL (ApoB), a najrzadszą (1–3%) — mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu PCSK9. Mutacja PCSK9, związana ze zwiększoną funkcją (*gain of function*), odpowiada za rozkład receptorów LDL w lizosomach hepatocytów wątroby. W związku z tym nie wracają one na powierzchnię komórek po nowe cząsteczki LDL i dochodzi do istotnego zwiększenia stężenia LDL-C. Rozpoznanie genetyczne wymaga badania DNA. Jednak nie zawsze można ustalić odpowiedzialną mutację. Osoby z heFH dziedziczą chorobę od jednego z rodziców. Jeżeli to będzie defekt receptora LDL, to tylko połowa receptorów LDL będzie pracować prawidłowo.

Choroba wybitnie usposabia do przedwczesnej miażdżycy. Ryzyko choroby wieńcowej jest duże — śmiertelność sercowo-naczyniowa u pacjentów z FH w wieku 20–39 lat może być nawet 100-krotnie większa niż w tej samej populacji osób zdrowych [2, 116]. Rozpoznanie kliniczne uwzględnia wysokie stężenie LDL-C u pacjenta i krewnych 1. stopnia (rodzic, rodzeństwo, dzieci), przedwczesną chorobę sercowo-naczyniową u pacjenta i krewnych 1. stopnia, żółtaki ścięgien (nie zawsze), przedwcześnie starczy rąbek

Tabela 17. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (heFH) wg *Dutch Lipid Clinic Network* [3, 32]

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

Interpretacja: > 8 pkt. — heFH pewna, 6–8 pkt. — heFH prawdopodobna, 3–5 pkt. — heFH możliwa

ApoB — apolipoproteina B; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; LDLR — receptor dla LDL; PCSK9 — proproteinowa konwertaza subtilizyny/keksyny typu 9

rogówkowy (tab. 17). Badanie genetyczne, chociaż przesądza o rozpoznaniu, nie wpływa na leczenie. Doświadczenia ośrodków europejskich wskazują, że badanie genetyczne w celu potwierdzenia diagnozy wykonuje się u mniej niż 25% pacjentów. Wynika to z faktu, że pomiar stężenia LDL-C u najbliższych członków rodziny wraz z dokładnym wywiadem i badaniem przedmiotowym pozwala nie tylko na uprawdopodobnienie diagnozy, ale także na kliniczne rozpoznanie heFH u tych osób i ich leczenie.

W heFH należy zastosować intensywne leczenie statynami — atorwastatynę (80 mg/d.) lub rosuwastatynę (40 mg/d.). Jeśli u pacjenta z chorobą sercowo-naczyniową docelowe stężenie LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) lub < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) nie zostanie osiągnięte z zastosowaniem optymalnej, maksymalnie tolerowanej dawki statyn, należy dodać ezetimibu [32]. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości LDL-C podczas terapii dwulekowej można rozważyć dołączenie inhibitorów PCSK9 — ewolokumabu lub alirokumabu (patrz rozdział 10.8). U dzieci główny nacisk kładzie się na leczenie dietetyczne. Zastosowanie statyny można rozważyć po 8. rż. (patrz rozdział 12.1) [96].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Heterozygotyczna FH występuje znacznie częściej niż dotychczas uważano — w Polsce jest to 1 przypadek na 250 dorosłych osób w populacji (prawie 125,000 osób w wieku > 20 lat).
- Diagnostykę kaskadową należy przeprowadzić w odniesieniu do wszystkich członków rodziny pacjenta.
- Heterozygotyczna FH bardzo istotnie zwiększa ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej.
- W heFH stosuje się intensywne leczenie statynami — atorwastatynę (40–80 mg/d.) lub rosuwastatynę (20–40 mg/d.).

- Jeśli docelowe stężenie LDL-C (< 100 mg/dl; < 2,6 mmol/l lub < 70 mg/dl; < 1,8 mmol/l, z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową) nie zostanie osiągnięte, należy rozważyć dodanie ezetimibu, a jeżeli nadal cel nie będzie uzyskany lub w przypadku nietolerancji statyn, można wziąć pod uwagę dodanie inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu).

12.4. ZESPÓŁ METABOLICZNY I CUKRZYCA

Zespół metaboliczny definiowany jest jako współwystępowanie przynajmniej 3 spośród 5 następujących czynników ryzyka:

- obwód pasa ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn;
- stężenie TG ≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l) lub leczenie dyslipidemii;
- stężenie HDL-C < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) u kobiet i < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) u mężczyzn lub leczenie dyslipidemii;
- ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg i/lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg lub leczenie hipotensyjne;
- stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l) lub leczenie hipoglikemizujące [6, 32].

U osób z zespołem metabolicznym mówi się o tzw. atrogennej dyslipidemii, w przebiegu której obserwuje się przede wszystkim hipertriglicerydemię, niskie stężenie HDL-C, natomiast stężenie LDL-C może być podwyższone lub prawidłowe z przewagą frakcji małych gęstych LDL (sdLDL), co dodatkowo zwiększa ryzyko u tych pacjentów [32]. Zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych nim dotkniętych jest znacznie wyższe niż prosta suma ryzyk wynikających z obecności poszczególnych składowych zespołu. Jego obecność wiąże się z 3–6-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy, a także prawie 2-krotnym wzrostem

śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [6, 32].

Cukrzyca jest niezależnym, silnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Jej obecność wiąże się z 3–5-krotnym wzrostem ryzyka i w związku z tym jest traktowana jako ekwiwalent choroby sercowo-naczyniowej (szczególnie cukrzyca z powikłaniami lub innym/innymi czynnikami ryzyka) [6]. Wszystkie osoby z cukrzycą są traktowane jako pacjenci wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka i w związku z tym powinny być intensywnie leczone z wykorzystaniem interwencji niefarmakologicznych i farmakoterapii [6, 32]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 bez innych czynników ryzyka i powikłań narządowych celem terapii hipolipemizującej jest obniżenie stężenia LDL-C < 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l). Drugorzędowym celem terapii w tej grupie jest obniżenie stężenia nie-HDL-C < 130 mg/dl (< 3,3 mmol/l) [32]. Pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub ciężką przewlekłą chorobą nerek, a także tych powyżej 40. rż. ze współistniejącymi czynnikami ryzyka i uszkodzeniami narządowymi należy traktować jako osoby z grupy bardzo wysokiego ryzyka, dążąc do obniżenia stężenia LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) lub przynajmniej poniżej połowy wartości wyjściowej [32]. Dla tej grupy pacjentów drugorzędowy cel terapii stanowi obniżenie stężenia nie-HDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) [32]. Począwszy od badania HPS (*Heart Protection Study*), wyniki badań naukowych wskazują na to, że wszyscy chorzy na cukrzycę typu 2 odnoszą istotne korzyści z leczenia statynami (z ewentualnym dodatkiem ezetimibu), niezależnie od wyjściowej wartości LDL-C [44, 117–119]. W cukrzycy typu 2 profil lipidowy często jest typowy dla dyslipidemii aterogenicznej (podwyższone stężenie TG i obniżone HDL-C) i z tego względu dołączenie do statyn terapii fibratami może się wiązać z dodatkową korzyścią w postaci redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak dowody wspierające zalecenia takiego postępowania obecnie nie są wystarczające [50, 51]. Należy jednak podkreślić, że dowody pochodzą z badań, które charakteryzowały się dużymi ograniczeniami metodologicznymi, a dodatkowe analizy podgrup potwierdziły istotne znaczenie leczenia fenofibratem u chorych na cukrzycę. Ponadto w aktualnych (2016 r.) zaleceniach ESC/EAS jednoznacznie wskazano, że u wszystkich osób z hipertriglicydemią leczonych statynami terapię fibratem można rozważyć przy stężeniu TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) [32].

U chorych na cukrzycę typu 1 profil lipidowy może nie odbiegać od stanu prawidłowego, co można przypisać korzystnemu działaniu insulinoterapii, jednak ich cząsteczki HDL-C (tzw. dysfunkcyjny HDL) [34] i LDL-C mogą mieć potencjalnie aterogenne działanie. Pacjenci z cukrzycą typu 1 ze współistniejącą mikroalbuminurią i przewlekłą chorobą nerek powinni być leczeni statynami niezależnie od wyjściowych stężeń LDL-C. Należy dążyć u nich do obniżenia wyjściowej wartości LDL-C przynajmniej o 50% [32].

REKOMENDACJE

- U osób z zespołem metabolicznym zaleca się redukcję masy ciała poprzez zmianę nawyków żywieniowych i wzmożony wysiłek fizyczny (**klasa i poziom rekomendacji: I A**).
- Pacjenci z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub ciężką przewlekłą chorobą nerek, a także powyżej 40. rż. z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka lub uszkodzeniami narządowymi powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l); drugorzędowy cel terapii stanowi u tych chorych obniżenie stężenia nie-HDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) (**klasa i poziom rekomendacji: I B**).
- Pacjenci z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej i/lub uszkodzenia narządowego powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l); drugorzędowy cel terapii stanowi u tych chorych obniżenie stężenia nie-HDL-C < 130 mg/dl (< 3,3 mmol/l) i ApoB < 100 mg/dl (**klasa i poziom rekomendacji: I B**).
- Przy braku pożądanego efektu terapii z zastosowaniem statyn należy rozważyć dołączenie do leczenia ezetimibu (**klasa i poziom rekomendacji: IIa B**).
- U chorych na cukrzycę typu 2 można rozważyć dołączenie fibratu do terapii statynami przy utrzymującym się stężeniu TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/L) (**klasa i poziom rekomendacji: IIb B**).
- Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się stężeniem LDL-C > 160 mg/dl mimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetimibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn (**klasa i poziom rekomendacji: IIb C**).
- Pacjenci z cukrzycą typu 1 ze współistniejącą mikroalbuminurią i przewlekłą chorobą nerek powinni być leczeni statynami bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C w celu obniżenia wyjściowego stężenia LDL-C przynajmniej o 50% (**klasa i poziom rekomendacji: I C**).

12.5. CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Stabilna choroba niedokrwienna serca

Zasady leczenia dyslipidemii u chorych z chorobą niedokrwienną serca (stabilna dusznica, stan po rewaskularyzacji mięśnia sercowego, stan po zawale serca) nie odbiegają od zasad postępowania u innych pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Podstawowym celem leczenia dyslipidemii jest stężenie LDL-C, przy czym docelowe stężenie cholesterolu zależy od jego stężenia wyjściowego [6, 32]. W przypadku wyjściowego stężenia LDL-C > 135 mg/dl (> 3,5 mmol/l), należy dążyć do docelowego stężenia LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l), a gdy wyjściowe stężenie LDL-C

wynosi 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l), trzeba dążyć do zmniejszenia stężenia o co najmniej 50%.

Podstawą leczenia dyslipidemii jest leczenie nefarmakologiczne, niemniej niezwłocznie po rozpoznaniu dyslipidemii należy włączyć farmakoterapię. Lekami pierwszego rzutu w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca są leki z grupy statyn. Leczenie hipercholesterolemii, szczególnie u osób niebędących w wieku podeszłym, należy rozpocząć od dawki statyny pozwalającej z dużym prawdopodobieństwem osiągnąć docelowe stężenie cholesterolu. Jedynie u osób z dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych statyn terapię trzeba rozpocząć od małej dawki, a następnie po kontroli stężenia LDL-C ewentualnie zwiększyć dawkę leku. W przypadku niewystarczającej skuteczności statyny stosowanej w dużej dawce należy dołączyć do niej hipolipemizujący lek o innym mechanizmie działania. W pierwszej kolejności powinien to być ezetimib, ewentualnie inhibitor PCSK9 (patrz rozdział 10.8). W przypadku nietolerancji statyny stosowanej w dużej dawce należy zastosować małą dawkę statyny, w większości przypadków w połączeniu z innym lekiem hipolipemizującym, np. ezetimibem, ewentualnie inhibitorem PCSK9. W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji statyn stosowanych nawet w małych dawkach trzeba zastosować leki z innych grup (np. ezetimib, ewentualnie inhibitor PCSK9) lub ich skojarzenie [32]. W pojedynczych przypadkach pomocne mogą okazać leki z grupy fibratów, a także produkty żywnościowe wzbogacone o stanole lub sterole.

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Lekami pierwszego rzutu w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca są statyny.
- Docelowe stężenie LDL-C wynosi < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l), a u osób z wyjściowym stężeniem LDL-C w zakresie 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) należy je obniżyć o co najmniej 50%.

Ostry zespół wieńcowy

Wszyscy pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego powinni być leczeni w ostrej fazie choroby dużą dawką statyny. Leczenie należy kontynuować lub rozpocząć jak najszybciej po przyjęciu pacjenta do szpitala niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C. W okresie 4–6 tygodni po zawale serca należy monitorować stężenie LDL-C i odpowiednio modyfikować terapię [32]. Dalsze postępowanie w ramach leczenia dyslipidemii nie odbiega od postępowania u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca.

DO ZAPAMIĘTANIA!

- W ostrej fazie choroby wszyscy pacjenci powinni być leczeni dużą dawką statyny (optymalnie rosuwastatyną 40 mg/d. lub atorwastatyną 80 mg/d.). Leczenie należy rozpocząć lub kontynuować jak najszybciej po przyjęciu pacjenta do szpitala niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C.
- W fazie poszpitalnej docelowe stężenie LDL-C wynosi < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l), a u osób z wyjściowym stężeniem LDL-C w zakresie 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) należy je obniżyć o co najmniej 50%.

12.6. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

W kilku badaniach wykazano, że leczenie statynami pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, a także w ramach tzw. prewencji pierwotnej zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności serca [120]. Wykazano również, że stosowanie w powyższych grupach statyny w dużej dawce zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z małymi dawkami statyn [121]. Pacjenci z zaawansowanymi formami przewlekłej niewydolności serca charakteryzują się niższymi stężeniami cholesterolu. W odróżnieniu od osób bez niewydolności serca niskie stężenie cholesterolu u pacjentów z niewydolnością serca wiąże się z gorszym rokowaniem [122, 123]. Chociaż wyniki badań obserwacyjnych sugerują korzystny wpływ statyn na ryzyko zgonu u osób z niewydolnością serca, to takiego efektu nie potwierdzono w badaniach interwencyjnych [122–124].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Nie należy stosować terapii hipolipemizującej statynami, gdy jedynym wskazaniem jest niewydolność serca.
- Należy rozważyć kontynuację leczenia statyną u osób z niedokrwienną niewydolnością serca.

12.7. UDAR MÓZGU

Stosowanie statyn w prewencji pierwotnej zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu średnio o 22% [125]. Analogiczny efekt leków z tej grupy stwierdzono u pacjentów po niesercowo-zatorowym udarze mózgu o etiologii niedokrwienną [126]. Pacjenci po przebytych udarze lub przejściowym niedokrwieniu mózgu często są obciążeni nie tylko ryzykiem ponownego wystąpienia zdarzenia mózgowo-naczyniowego, ale także innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [6, 32]. Grupa ta jest też często obciążona innymi schorzeniami o etiologii miażdżycowej. Etiologia udaru mózgu może wpływać na efekty leczenia

hipolipemizującego. Korzyści mogą być największe u osób z chorobą miażdżycowo-zakrzepową będącą przyczyną wystąpienia udaru lub przejściowego niedokrwienia mózgu, a osoby z udarem krwotocznym mogą nie odnieść korzyści z takiego leczenia lub taka terapia może być szkodliwa, zwłaszcza jeśli u pacjentów nie występowały dowody obecności miażdżycy [32].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Intensywne leczenie statynami należy zalecać pacjentom z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej udaru mózgu.
- Intensywne leczenie statynami należy zalecać pacjentom po przebytych udarze lub przejściowym niedokrwieniu mózgu o etiologii niedokrwiennej, nie sercowo-zatorowej, w prewencji wtórnej udaru.
- Leczenie hipolipemizujące należy zalecać pacjentom z innymi chorobami o podłożu miażdżycowym w prewencji pierwotnej udaru mózgu.

12.8. PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

W związku z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych z przewlekłą chorobą nerek wdrożenie leczenia statyną opiera się na ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie wytycznych dotyczących prewencji [6]. Jednocześnie, na podstawie danych *Alberta Kidney Disease Network*, warto zauważyć, że u osób z przewlekłą chorobą nerek niepoddawanych dializoterapii bezpośredni związek ryzyka sercowo-naczyniowego z LDL-C jest słabszy niż w populacji ogólnej [127]. Może się to wiązać ze zwiększoną rolą aterogennej dyslipidemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, charakteryzującej się niższymi stężeniami LDL-C, a podwyższonym stężeniem małych gęstych LDL, obniżeniem stężenia HDL i podwyższeniem stężenia TG. Dlatego u osób z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, którzy nie wymagają dializoterapii, samo stężenie LDL-C może być mniej pomocne w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii [127]. Decyzja ta powinna być zależna od oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego opartego na wieku pacjenta oraz stopniu niewydolności nerek i/lub wartości oszacowanego GFR [127, 128]. Zgodnie z tą oceną częstość zgonów sercowo-naczyniowych i zawałów serca niezakończonych zgonem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w wieku > 50 lat dla obu płci przekracza 10/1000, co uzasadnia wskazanie potencjalnej korzyści z zastosowania terapii statyną [127, 128]. W wytycznych KIDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) określono dawki statyn optymalne dla poszczególnych stadiów przewlekłej niewydolności nerek, a nie w zależności od wartości LDL-C. W tej grupie chorych preferowane są

leki wydalone poprzez metabolizm wątrobowy (atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, ezetimib). Stosowanie statyn metabolizowanych przez CYP3A4 może powodować działania niepożądane w związku z licznymi interakcjami lekowymi, dlatego nie są zalecane [129, 130].

Korzyści z zastosowania terapii statynami odnotowano u chorych w 2. i 3. stadium przewlekłej choroby nerek (na podstawie *Pravastatin Pooling Project* [19 737 pacjentów ze średnim czasem obserwacji 64 miesięcy] oraz *Heart Protection Study* — największego badania dotyczącego statyn). Największe korzyści odnoszą pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą [131]. Brakuje dowodów pozwalających jednoznacznie potwierdzić korzyści z zastosowania terapii statyną lub statyną/ezetimibem u dorosłych w 5. stadium przewlekłej choroby nerek poddawanych dializoterapii. Śmiertelność sercowo-naczyniowa w tej grupie pacjentów wiąże się przede wszystkim z niewydolnością serca i zaburzeniami rytmu serca [131, 132]. Zaleca się jednak kontynuację terapii u chorych, którzy zostali poddani leczeniu dyslipidemii w momencie rozpoczęcia dializoterapii.

U chorych z przewlekłą chorobą nerek zaleca się wczesną ocenę pełnego profilu lipidowego, przede wszystkim w celu identyfikacji ciężkich postaci hipercholesterolemii i hipertriglicydemii oraz wykluczenia modyfikowalnych/wtórnych przyczyn dyslipidemii [32]. Kontrola profilu lipidowego jest zalecana jedynie wówczas, gdy wpłynie to na decyzje kliniczne, np. dotyczące monitorowania stosowania przez pacjenta statyn lub określania 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego u młodszych osób z przewlekłą chorobą nerek, aktualnie nieleczonych statyną [32]. Należy podkreślić, że zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w przewlekłej chorobie nerek są oparte na zaledwie kilku dużych badaniach randomizowanych, metaanalizach i analizach *post-hoc* podgrup pacjentów pochodzących z dużych badań klinicznych dotyczących statyn.

Podsumowując, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w 3.–5. stadium są uważani za chorych z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (*patrz* tabela 5). Intensywne leczenie z zastosowaniem statyn i/lub ezetimibu zaleca się u pacjentów niewymagających dializoterapii. U osób dializowanych, lecz bez chorób sercowo-naczyniowych spowodowanych miażdżycą, statyny nie powinny być włączane lub wymaga to wyjątkowej ostrożności [32].

REKOMENDACJE!

- Pacjenci w 3.–5. stadium przewlekłej choroby nerek są osobami z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (**klasa i poziom rekomendacji: I A**).
- U chorych niewymagających dializoterapii w leczeniu zaleca się statyny lub statyny w połączeniu z ezetimibem (**klasa i poziom rekomendacji: I A**).

- U pacjentów wymagających dializoterapii, lecz bez jawnych chorób sercowo-naczyniowych nie zaleca się włączenia statyn (**klasa i poziom rekomendacji: III A**).
- Jeśli pacjent jest leczony statyną lub statyną/ezetimibem, lecz wymaga rozpoczęcia dializoterapii, zaleca się kontynuację leczenia statyną (**klasa i poziom rekomendacji: IIa C**).

12.9. CHOROBA NACZYŃ OBWODOWYCH

Zmiany miażdżycowe są dominującą przyczyną (> 95%) występowania przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Nierzadko też objawy niedokrwienia kończyn dolnych w postaci chromania przestankowego stanowią pierwszą kliniczną manifestację ogólnoustrojowej miażdżycy [32]. Obecnie wiadomo, że zmiany miażdżycowe w tętnicach obwodowych są niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym również ostrego zespołu wieńcowego i udaru mózgu. Tacy chorzy wymagają wdrożenia aktywnego postępowania zarówno farmakologicznego, jak i niefarmakologicznego, w celu poprawy rokowania. Udowodniono, że terapia hipolipemizująca w tej grupie pacjentów nie tylko przyczynia się do zahamowania postępu miażdżycy w obwodowym łożysku tętniczym, ale zmniejsza ryzyko groźnych zdarzeń w innych łożyskach (wieńcowe, mózgowie) [6]. W metaanalizie 18 badań klinicznych, obejmującej ponad 10 000 pacjentów z miażdżycą kończyn dolnych, wykazano, że terapia hipolipemizująca powoduje ok. 20-procentową redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i o 14% zmniejsza śmiertelność z dowolnej przyczyny [32, 133].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- U pacjentów z miażdżycą obwodową cele terapeutyczne są identyczne jak u innych osób z grupy bardzo wysokiego ryzyka (LDL-C < 70 mg/dl [$< 1,8$ mmol/l]) lub redukcja o co najmniej 50% przy stężeniu wyjściowym LDL-C 70–135 mg/dl [$1,8$ – $3,5$ mmol/l]), a lekami z wyboru są statyny w maksymalnie tolerowanych dawkach.
- Bardzo ważna jest także niefarmakologiczna modyfikacja stylu życia, w tym niepalenie tytoniu i aktywność fizyczna, trening marszowy, bowiem nie tylko korzystnie wpływa na stężenia lipoprotein, ale stymuluje rozwój krążenia obocznego i usprawnia metabolizm niedokrwionych mięśni.

12.10. CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE, REUMATOLOGICZNE I ZAPALNE

W przebiegu chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych i zapalnych obserwuje się wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, który nie zawsze jednak koreluje ze zwiększeniem stężenia TC i LDL-C (tzw. paradoks lipidowy) [134].

Wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego w takich chorobach, jak układowy toczeń rumieniowaty, łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, zespół antyfosfolipidowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie kręgosłupa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy w chorobie Leśniewskiego-Crohna, wiąże się z zapaleniem naczyń i dysfunkcją śródbłonna, a w efekcie tego nasileniem miażdżycy [135–137]. Skutkuje to wyższymi wskaźnikami określającymi chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną [138]. Należy podkreślić, że obecnie nie ma wskazań do prewencyjnego stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych czy też chorób o etiologii zapalnej, a postępowanie w zakresie zapobiegania i leczenia dyslipidemii nie odbiega od ogólnych zasad ustalonych w tym zakresie. Warto jednak pamiętać, że w przypadku chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych i zapalnych może dochodzić do wzrostu stężenia parametrów lipidowych w następstwie leczenia przeciwzapalnego tych chorób [139].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Nie ma wskazań do prewencyjnego stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności chorób autoimmunologicznych, a postępowanie w zakresie zapobiegania i leczenia dyslipidemii nie odbiega od ogólnych zasad ustalonych w tym zakresie.
- Przed wdrożeniem leczenia dyslipidemii u osób z chorobami autoimmunologicznymi i reumatycznymi należy wziąć pod uwagę to, że klasyczne wykorzystanie skali SCORE do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie może nie być wystarczające, a ryzyko rzeczywiste może być wyższe niż oszacowane.

12.11. CIĄŻA I OKRES KARMIENTA

Stosowanie statyny należy przerwać u kobiet na co najmniej 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę, w okresie ciąży i laktacji [140]. Statyny mają właściwości teratogenne i są zaliczane do kategorii X (ryzyko stosowania tych leków znacznie przewyższa jakiegokolwiek korzyści). Należy podkreślić, że u pacjentek przewlekłe przyjmujących statyny ryzyko uszkodzenia płodu nie jest duże i w sytuacji przypadkowego zajścia w ciążę należy kobietę uspokoić i poinformować o tym fakcie niezwłocznie ginekologa-położnika [141, 142]. Jedynymi bezpiecznymi lekami hipolipemizującymi u kobiet w ciąży są żywice jonowymienne (nie dostępne obecnie w Polsce) [143]. Najlepiej tolerowaną z żywic jest kolesewalam. U kobiet z hoFH kontynuacja LDL-aferezy w ciąży jest bezpieczna i wskazana [140, 143]. Do zalecanych metod antykoncepcyjnych u kobiet z FH w okresie rozrodczym [140] należą doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów, wkładki wewnątrzmaciczne

i prezerwatywy. Doustne środki antykoncepcyjne o dużej zawartości estrogenów mogą zwiększać stężenie TG i LDL-C, dlatego też istotne jest monitorowanie lipidogramu u kobiet z FH stosujących tego rodzaju środki. Niezbędne są także konsultacje lekarskie u wszystkich kobiet w okresie rozrodczym, u których rodziców zdiagnozowano FH, ponieważ ryzyko wystąpienia hoFH u ich potomstwa wynosi aż 25% [140–145].

DO ZAPAMIĘTANIA!

Leczenie hipolipemizujące należy przerwać u kobiet na co najmniej 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę, w okresie ciąży i laktacji. Jedynymi bezpiecznymi lekami hipolipemizującymi u kobiet w ciąży są żywice jonowymiennne (nie dostępne obecnie w Polsce).

12.12. ZABURZENIA POZNAWCZE

Leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi stanowi szczególnie wyzwanie zarówno w kontekście farmakoterapii dyslipidemii (interakcje z innymi lekami), współpracy pacjentów, jak i danych wskazujących, że bardzo znaczące obniżanie LDL-C może potencjalnie skutkować zaostrzeniem zaburzeń poznawczych. Problem ten został pominięty w wielu kluczowych wytycznych [129]. Wyniki niewielkich badań obserwacyjnych wskazują na ochronne działanie statyn na rozwój zaburzeń poznawczych [32]. Choć może to mieć miejsce w bardzo odległej obserwacji, ze względu na naczynioochronne działanie tych leków, większość danych pochodzących z badań randomizowanych i obserwacyjnych nie potwierdza skuteczności leczenia statynami w celu zapobiegania rozwojowi zaburzeń poznawczych u osób w wieku podeszłym [146]. Pojedyncze dane pochodzą z badań obserwacyjnych wykazujących takie korzyści u pacjentów z cukrzycą typu 2 [147] i migotaniem przedsionków [148], co może wynikać z wpływu zaburzeń poznawczych na stosowanie leków, a nie odwrotnie [146]. Obecnie nie ma wiarygodnych danych dotyczących wpływu długotrwałego stosowania statyn na występowanie zaburzeń poznawczych w późniejszym okresie, a proponowane mechanizmy takiego wpływu nie do końca potwierdzają ten związek [149]. Nie należy także na tym etapie wykluczać potencjalnego ochronnego działania statyn.

DO ZAPAMIĘTANIA!

- U chorych z zaburzeniami poznawczymi należy stosować wszystkie zalecenia dotyczące terapii dyslipidemii, w zależności od stężeń lipidów, obecności schorzeń współistniejących i całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Zaleca się monitorowanie współpracy z pacjentem i występowania objawów ubocznych, jeśli to pomocne, z zaangażowaniem opiekunów pacjenta.

12.13. HIV/AIDS, SCHORZENIA TERMINALNE, STANY PALIATYWNE

W schorzeniach terminalnych i stanach paliatywnych należy dokonać uważnej oceny korzyści i potencjalnego ryzyka działań niepożądanych w leczeniu dyslipidemii [4, 98]. Pacjenci z tych grup byli zwykle wyłączani z dużych randomizowanych badań klinicznych, dlatego dowody naukowe są słabe, wywołują kontrowersje i powstawanie różnic w podejściu w publikowanych dotychczas wytycznych. Wyniki ostatnich badań wskazują także, że u chorych paliatywnych przerwanie leczenia statynami nie wiązało się z pogorszeniem w zakresie oceny parametrów sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności, za to istotnie poprawiało jakość życia tych pacjentów [150]. Jednak te dane to wciąż za mało, by sformułować jakiegokolwiek wniosek, natomiast na pewno czasami należy rozważyć indywidualne podejście do pacjenta, pamiętając jednak zawsze, że zaprzestanie leczenia statynami może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [4, 5].

Wyniki wstępnych i małych badań nie wskazują na zwiększoną hepatotoksyczność statyn u pacjentów z omawianych grup, choć należy zwracać szczególną uwagę na możliwe interakcje lekowe, szczególnie że nierzadko chorzy ci przyjmują jednocześnie wiele innych leków. Należy także uwzględnić interakcje statyn z inhibitorami proteaz u chorych z HIV ze względu na metabolizm z CYP3A4, co prowadzi do zwiększonego ryzyka miopatii i rhabdomyolizy [32]. Podczas gdy w wymienionych grupach pacjentów stężenia TC i LDL-C są często obniżone, leczenie może negatywnie wpływać na profil lipidowy. Terapia antyretrowirusowa o wysokiej aktywności (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), w tym przede wszystkim inhibitory proteaz, wpływają negatywnie na profil lipidowy, a szczególnie na rozwój aterogenicnej dyslipidemii [151]. Jeśli takie zaburzenia lipidowe zostaną stwierdzone, można rozważyć zmianę leków w ramach HAART, jak również zastanowić się nad zastosowaniem prawastatyny jako leku zalecanego u chorych z HIV ze względu na minimalny metabolizm przez układ izoenzymów cytochromu P450. Oprócz prawastatyny można rozważyć także atorwastatynę, rosuwastatynę, pitawastatynę (nie dostępna w Polsce) i fluwastatynę. Szczegółowe informacje dotyczące interakcji lekowych u chorych z HIV można znaleźć na stronie: www.hiv-druginteractions.org. Łączenie simwastatyny lub lowastatyny z inhibitorami proteaz lub preparatem efawirenz (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) nie jest zalecane.

Warto także zwrócić uwagę na fakt, że ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjenta z HIV jest wyższe niż u pacjenta bez HIV (nawet o ponad 60%), a leki antyretrowirusowe, zwłaszcza inhibitory proteaz, zwiększają to ryzyko nawet dwukrotnie [32]. Podobnie w przypadku pacjentów onkologicznych działanie pleiotropowe leków stosowanych w leczeniu dyslipidemii oraz utrzymywanie optymalnej kontroli

profilu lipidowego może być bardzo ważne w zapobieganiu znacznemu zwiększeniu ryzyka sercowo-naczyniowego, np. u chorych, którzy przebyli chemioterapię [152].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- U pacjentów z HIV/AIDS, chorobami onkologicznymi, w stanach paliatywnych leczenie powinno być dobierane w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i korzyści, jakie pacjent może odnieść w długoterminowej terapii.
- Cele terapeutyczne powinny odpowiadać celom terapeutycznym pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.
- U większości pacjentów z HIV leczonych antyretrowirusowo postępowanie nefarmakologiczne jest niewystarczające i należy rozważyć dołączenie do terapii statyn. Przy nietolerancji statyn opcję terapeutyczną stanowi ezetimib.

12.14. CHOROBY WĄTROBY

Przez lata wzrost stężenia aminotransferaz był uważany przez lekarzy jako przeciwwskazanie do stosowania statyn, co wiązało się z tym, że nierzadko pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie byli w ogóle leczeni hipolipemizującymi [5]. Dopiero wyniki kolejnych badań eksperymentalnych, klinicznych i obserwacyjnych kohortowych wykazały, że *de facto* wciąż do końca nie znamy bezpośrednich mechanizmów, które mogą odpowiadać za uszkodzenie hepatocytów w przebiegu terapii statynami, a samo zjawisko bezobjawowego wzrostu stężenia aminotransferaz w przebiegu terapii występuje rzadko (< 1%) i ma charakter przejściowy [5]. W lutym 2012 r. FDA jako pierwsza rekomendowała, że pomiary enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaninowa [ALAT, *alanine aminotransferase*]) należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia i nie ma konieczności rutynowej kontroli w trakcie jego kontynuowania, a jedynie w przypadku występowania objawów klinicznych [5]. Inne towarzystwa oraz grupy ekspertów, w tym ILEP [5] czy ESC/EAS (w najnowych wytycznych z 2016 r.), podtrzymały niniejszą opinię [32].

Ponadto dostępne wyniki badań wskazują, że leczenie statynami powinno być kontynuowane i pacjenci mogą odnieść korzyści nawet w przypadku występowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i C (HCV, *hepatitis C virus*), ale nie w przypadku postaci ostrej i aktywnej [5, 153]. Korzyści mogą dotyczyć istotnego zmniejszenia ryzyka raka wątrobowokomórkowego nawet o 28% u pacjentów z HBV i HCV czy zmniejszenia występowania HCV we krwi poprzez hamowanie jego replikacji [5, 154].

Dostępne badania wskazują także na korzystny wpływ statyn u chorych z pierwotną marskością żółciową wątroby, zarówno na przebieg samej choroby, jak i — przede wszystkim — na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie

pacjentów [5]. Jeszcze większe korzyści można odnotować u osób z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) oraz stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*), chorób które obecnie znacznie częściej prowadzą do marskości niż choroba alkoholowa [5]. W przebiegu tych chorób często występuje hipertriglicerydemia ze zmniejszonym stężeniem HDL-C wraz ze wzrostem występowania aterogennych subfrakcji lipoprotein VLDL i LDL [5]. Wyniki dostępnych badań wykazały, że terapia statynami bardzo skutecznie zmniejsza ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z NAFLD w porównaniu z chorymi niestosującymi statyn (68% vs. 39%, $p = 0,007$) [154]. Wskazuje się także, że leczenie statynami w tych grupach pacjentów jest bezpieczne [5, 32]. W związku z tym, u osób z NAFLD lub NASH, u których stwierdza się wyjściowo stężenie ALAT > 3 × górnej granicy normy (ggN) można rozważyć włączenie statyny w niskich dawkach, z koniecznością monitorowania ALAT co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie 4 razy w roku. Postępowanie w przewlekłych chorobach wątroby przedstawiono w rozdziale 14.

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Pomiary enzymów wątrobowych (ALAT) należy wykonywać przed rozpoczęciem terapii i nie ma konieczności rutynowej kontroli w trakcie jej kontynuowania (wskazania istnieją jedynie w przypadku występowania objawów klinicznych).
- Ze względu na korzyści związane z przebiegiem samej choroby i jej powikłań oraz zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie statynami należy stosować u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C.
- U pacjentów z NAFLD/NASH leczenie statynami jest bezpieczne, przyczynia się do poprawy w zakresie przebiegu choroby oraz istotnie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe niż u osób z prawidłową czynnością wątroby.

13. Objawy niepożądane związane z leczeniem dyslipidemii/ /nietolerancja statyn

Nietolerancja statyn to zjawisko obserwowane od lat, ale zainteresowanie nim w ostatnich latach wiąże się zarówno z wprowadzaniem nowych leków do terapii skojarzonej (przede wszystkim ezetimibu, inhibitorów PCSK9, ale także ETC-1002), jak i badaniami nad zjawiskiem nieskuteczności leczenia statynami — brakiem odpowiedzi na leczenie (*statin non-response*), brakiem stosowania się do terapii (*statin non-adherence*), przerywania terapii (*statin discontinuation*) czy właśnie nietolerancją statyn [4, 5, 155]. Nietolerancję

statyn należy definiować jako brak możliwości stosowania odpowiedniej terapii statynami — zarówno co do preparatu, jak i dawki w stosunku do istniejącego ryzyka sercowo-naczyniowego [5, 32]. Innymi słowy, nietolerancja statyn to nie tylko brak leczenia statynami w związku z występującymi objawami klinicznymi lub biochemicznymi (tzw. nietolerancja całkowita), ale także zjawisko przyjmowania zbyt małych dawek statyny lub zbyt słabej statyny w stosunku od ryzyka sercowo-naczyniowego [5, 156]. W marcu 2015 r. ILEP zaproponował następującą definicję nietolerancji statyn:

- niemożność tolerowania co najmniej 2 statyn — jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w każdej dawce;
- nietolerancja związana z potwierdzonymi objawami niepożądanymi wiążącymi się ze stosowaniem statyn i/lub istotnym wzrostem markerów (CK);
- zmniejszenie występowania (poprawa) objawów klinicznych i/lub parametrów biochemicznych po zmniejszeniu dawki statyny lub przerwaniu terapii;
- występowanie objawów klinicznych i/lub zmiana parametrów biochemicznych niezwiązane z innymi czynnikami i chorobami zwiększającymi ryzyko wystąpienia nietolerancji statyn, w tym z interakcjami lekowymi [5].

Należy zwrócić uwagę, że istnieje wiele czynników, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nietolerancji statyn, w tym m.in.: aktywność fizyczna, szczególnie po jej rozpoczęciu lub zwiększeniu intensywności, choroby wątroby i/lub nerek, niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy D [157], spożywanie alkoholu, choroby reumatyczne, duże zabiegi operacyjne, niska masa ciała, płeć żeńska czy też podeszły wiek [5, 158]. We wspomnianym już konsensusie przygotowanym przez ILEP szczegółowo przedstawiono wszystkie powyższe czynniki ryzyka i rekomendacje dotyczące postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka nietolerancji i możliwość dalszego stosowania statyn [5].

Przedstawiając zjawisko nietolerancji, należy zwrócić uwagę na kilka kluczowych elementów. Objawy nietolerancji w 90% występują w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii lub zwiększeniu dawki statyny i w 75% w pierwszych 12 tygodniach tego leczenia. Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że objawy nietolerancji wystąpią po roku od rozpoczęcia terapii lub zwiększeniu dawki, chyba że pojawi się czynnik powodujący wzrost tego ryzyka (choroba, nowy lek wchodzący w interakcję ze statynami) [5, 158]. Najczęstszymi przyczynami nietolerancji statyn są objawy mięśniowe (mogą występować nawet u 29% pacjentów) [158], takie jak bóle (mialgia), skurcze, osłabienie mięśni, przebiegające ze zwiększeniem stężenia CK (miopatia) lub bez, z zapaleniem mięśni (*myositis*) lub bez. Mionekroza i rhabdomyoliza występują niezwykle rzadko (< 2/100 000 pacjentolat), często mogą się wiązać z predyspozycją genetyczną, zaostrzeniem choroby współistniejącej lub błędem terapeutycznym [5, 32, 156, 158]. Inne objawy

nietolerancji statyn, w tym wypadanie włosów, zaburzenie snu [159], objawy gastroenterologiczne, grypopodobne, toczniopodobne, wysypki, zmniejszenie libido czy ginekomastia, są rzadkie i zwykle trudno je bezpośrednio powiązać z leczeniem statynami, a dostępne wyniki badań nie potwierdzają przyczynowości (*causality*) stosowania terapii statynami i ich występowania [5]. Wykluczając poszczególne czynniki ryzyka, które mogą prowadzić do nietolerancji statyn, należy zawsze mieć na uwadze tzw. „efekt nocebo”, czyli zjawisko oczekiwania przez pacjentów rozpoczynających leczenie statynami na występowanie objawów w związku z informacjami o możliwych działaniach niepożądanych zaczerpniętych z ulotki, internetu lub od innych osób stosujących te leki [5, 156]. Objawy takie najczęściej łatwo wykluczyć, zbierając odpowiedni wywiad od chorego (m.in. dotyczący początku występowania objawów, ich lokalizacji i nasilenia). U pacjentów z nietolerancją odpowiednie postępowanie (tzw. *step by step approach*, czyli właściwy wywiad i stopniowe wykluczanie powodów nietolerancji, szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania) może się przyczynić do tego, że nadal ponad 90% tych chorych będzie mogło przyjmować statyny. Można zatem stwierdzić, że pełna nietolerancja statyn występuje rzadko — tylko w 1–2% przypadków [5, 156].

W przypadku wystąpienia nietolerancji statyn zaleca się następujące postępowanie [5, 32, 158]:

1. Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe, a stężenie CK wynosi $\geq 4 \times$ ggn, należy odstawić statynę na 4–6 tygodni do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji stężenia CK;
2. Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe, które jest w stanie tolerować, a stężenie CK wynosi $< 4 \times$ ggn, można rozważyć zmniejszenie dawki statyny i kontynuowanie leczenia ze ścisłym monitorowaniem CK; w przypadku nasilenia objawów klinicznych i/lub zwiększenia stężenia CK, należy odstawić statynę na 4–6 tygodni do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji stężenia CK;
3. Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe, których nie jest w stanie tolerować, a stężenie CK wynosi $< 4 \times$ ggn, należy odstawić statynę na 2–4 tygodni do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji stężenia CK;
4. Po ustąpieniu objawów/normalizacji stężenia CK, leczenie należy rozpocząć od innej statyny o wysokiej skuteczności (preferowana atorwastatyna lub rosuwastatyna) w odpowiednio mniejszej dawce, tak aby po kolejnych 4–6 tygodniach, przy braku objawów, wrócić do wyjściowej dawki odpowiedniej do ryzyka pacjenta (dotyczy pkt. 1) lub zastosować inną statynę w dawce odpowiedniej (zgodnie z regułą Roberta) do ryzyka pacjenta (dotyczy pkt. 3);
5. Przy utrzymywaniu się objawów nietolerancji można rozważyć dalsze zmniejszenie dawki statyny, stosowanie

- statyny co drugi dzień, 1–2 razy tygodniowo (skuteczność wykazano dla atorwastatyny i rosuwastatyny), dodanie ezetimibu do odpowiednio zredukowanej dawki statyny; w przypadku całkowitej nietolerancji statyn można rozważyć dodanie fenofibratu do leczenia ezetimibem;
6. Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C u osób z nietolerancją statyn.

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

Działania niepożądane wynikające ze stosowaniem statyn i postępowanie w sytuacji ich wystąpienia zostały szczegółowo opisane w stanowisku ILEP, a objawy mięśniowe związane ze statynami — w konsensusie EAS [158]. Niniejszy rozdział został oparty na powyższych dokumentach oraz na zaleceniach podanych w najnowszych wytycznych ESC/EAS (z 2016 r.) dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych [32].

Profil lipidowy należy ocenić po 8 ± 4 tygodniach od zastosowania farmakoterapii oraz po upływie tego samego czasu, jeśli zostanie zmieniona dawka leku lub lek. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią statynami należą objawy mięśniowe (SAMS, *statin-associated muscle symptoms*). Mogą one być poważne (miopatia, rhabdomyoliza) i łagodniejsze, objawiające się skurczami oraz bólami (mialgia) i/lub osłabieniem mięśni. Miopatii może towarzyszyć wzrost stężenia CK (patrz rozdział 13). Wśród patomechanizmów objawów mięśniowych dyskutuje się upośledzenie funkcji mitochondriów, zmniejszenie produkcji energii lub degradację białek mięśni [48, 160].

Zaleca się oznaczenie CK przed zastosowaniem statyny (także fibratu). Nie ma potrzeby rutynowego badania CK w trakcie terapii. Wskazaniem do tego jest natomiast wystąpienie dolegliwości mięśniowych. Miopatia może przebiegać ze wzrostem stężenia CK, ale także bez tego objawu. Rhabdomyoliza charakteryzuje się znacznym wzrostem stężenia tego enzymu, mioglobinemią, mioglobinurią (ciemny mocz), ostrą niewydolnością nerek (oliguria, wzrost stężenia kreatyniny $\geq 0,5$ mg/dl i potasu). Dlatego w razie wystąpienia ciężkich dolegliwości mięśniowych z dużym zwiększeniem stężenia CK należy ocenić wymienione objawy i parametry biochemiczne oraz natychmiast skierować pacjenta do szpitala [32, 158]. W razie wystąpienia objawów mięśniowych EAS proponuje następujące postępowanie: odstąpienie od terapii statyną oraz po okresie 6 tygodni bez leczenia zastosowanie jednej lub

dwóch innych statyn, także z 6-tygodniową przerwą między nimi [158]. Pozwala to sprawdzić, czy dolegliwości mięśniowe są statynozależne, jeśli będą ustępować po zaprzestaniu leczenia i wracać po wprowadzeniu innego leku z tej grupy. U pacjentów z SAMS eksperci proponują zastosowanie statyny w maksymalnie tolerowanej dawce w połączeniu z innym lekiem hipolipemizującym lub przypisanie leku niestatynowego. Preferowany jest ezetimib, w dalszej kolejności może być żywica anionowymienna (kolesewelam — niedostępny w Polsce) lub fibrat [32, 158]. Alternatywę stanowią także inhibitory PCSK9 [32].

Wskazaniem do odstawienia statyny wg ekspertów ESC/EAS jest stężenie CK $> 10 \times$ ggn oraz stężenie CK $4\text{--}10 \times$ ggn, jeśli występują objawy mięśniowe [32]. W pierwszym przypadku należy sprawdzić funkcję nerek i monitorować CK co 2 tygodnie, w drugim natomiast monitorować CK aż do normalizacji przed zastosowaniem mniejszej dawki innej statyny. Jeśli stężenie CK wynosi $< 10 \times$ ggn i nie występują objawy mięśniowe, można kontynuować leczenie, sprawdzając wartości CK. Od terapii należy odstąpić także wówczas, gdy dolegliwości nie są przez pacjenta tolerowane mimo prawidłowego stężenia CK [32].

Statyny bardzo rzadko mogą spowodować uszkodzenie wątroby. Regułą powinno być oznaczenie stężenia aminotransferaz (ALAT) przed leczeniem. Nie ma potrzeby rutynowego monitorowania aktywności enzymów w czasie terapii. Badanie trzeba natomiast wykonać, gdy u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na hepatotoksyczność (dolegliwości bólowe, niezwykłe zmęczenie, osłabienie i żółtaczka). Wymienione objawy i/lub wzrost ALAT powyżej $3 \times$ ggn są wskazaniem do odstąpienia od terapii. Nie stosuje się statyn u pacjentów z ostrym zapaleniem wątroby. Przewlekłe choroby wątroby nie stanowią przeciwwskazania, jednak eksperci zalecają monitorowanie enzymów wątrobowych co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące po zastosowaniu leku, a później 4 razy w roku [32, 158]. Przy stwierdzonym wzroście $\geq 2 \times$ wartości wyjściowych ILEP zaleca odstawienie statyny, a po normalizacji stężenia enzymów wątrobowych — rozpoczęcie terapii innym preparatem statyny [5].

Eksperti zalecają oznaczenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) przed rozpoczęciem leczenia statyną, ponieważ niedoczynność tarczycy jest czynnikiem ryzyka miopatii. Pomimo diabetogennego działania statyn nie ma zalecenia dotyczącego oznaczenia glikemii przed leczeniem i w trakcie terapii, gdyż nawet wystąpienie cukrzycy nie stanowi wskazania do odstawienia leku. Jednak wg autorów niniejszego dokumentu okresowa kontrola glikemii jest celowa, szczególnie u osób z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (takimi jak zaburzenia węglowodanowe, otyłość) [161]. U osób leczonych fibratem, poza wyjściowym oznaczeniem CK i aminotransferaz, powinno się także oznaczyć stężenie kreatyniny [32].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Stężenie lipidów należy ocenić po 4–8 tygodniach od zastosowania farmakoterapii, po zmianie dawki leku lub po zmianie samego leku.
- Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stosowania statyn są objawy mięśniowe. Hepatotoksyczność statyn występuje bardzo rzadko.
- Statyny mają właściwości diabetogenne, jednak zwiększenie stężenia glukozy (a nawet wystąpienie cukrzycy) nie stanowią powodu do odstawienia leku, gdyż korzyść (tj. redukcja ryzyka) ma przewagę nad szkodliwością.
- Przed zastosowaniem statyny zaleca się ocenę stężeń CK i ALAT, a także TSH. Przed wdrożeniem fibratu należy również zbadać CK i ALAT/aminotransferazę asparaginianową (ASPAT) oraz stężenie kreatyniny.
- Nie ma potrzeby stałego monitorowania CK i ALAT, natomiast zaleca się ich oznaczenie, jeśli u pacjenta występują objawy mięśniowe lub objawy ze strony wątroby.

15. Przyczyny nieskutecznego leczenia zaburzeń lipidowych

Dyslipidemia stanowi jeden z podstawowych, modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Podstawowym, biochemicznym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest skuteczna redukcja stężenia frakcji LDL [6, 32]. Aktualnie zaleca się, aby w przypadku pacjentów z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego dążyć do redukcji stężenia LDL-C do wartości poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l), a w przypadku osób z grup bardzo wysokiego ryzyka — do wartości poniżej 70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych [32]. Tego rzędu redukcję stężenia LDL-C można uzyskać jedynie w przypadku intensywnego leczenia hipolipemizującego (atorwastatyna w dawce 40–80 mg/d. lub rosuwastatyna w dawce 20–40 mg/d. lub maksymalne dawki słabszych statyn) [32]. W zasadzie stosując monoterapię, poza atorwastatyną lub rosuwastatyną, zmniejszenie LDL-C o 50% wartości wyjściowej można osiągnąć tylko dzięki simwastatynie w dawce 80 mg/d. Jest to jednak dawka obecnie niezalecana, przy której ryzyko działań niepożądanych i wystąpienia nietolerancji leczenia znacznie przekracza potencjalne korzyści wynikające z terapii. Tolerancja leczenia w przypadku terapii dyslipidemii jest kwestią równie istotną jak jej skuteczność. Dyslipidemia ma charakter zaburzenia przewlekłego i jednocześnie *per se* bezobjawowego. Wiadomo, że zmniejszenie stężenia LDL-C o każde 40 mg/dl (1 mmol/l) przekłada się m.in. na 20-procentową względną redukcję zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i 17-procentową redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu [32, 49].

Sukces leczenia nie przekłada się jednak w sposób bezpośredni na samopoczucie pacjenta, a jest definiowany

raczej poprzez odsetek wyeliminowanych, potencjalnych incydentów sercowo-naczyniowych. Ostatecznie więc kluczowe dla powodzenia terapii jest stworzenie właściwych relacji między lekarzem a pacjentem, która pozwala choremu we właściwy sposób zrozumieć cel i oczekiwane efekty terapii. Tę relację coraz częściej opisuje się, korzystając z takich terminów, jak *compliance*, *adherence* czy *persistance*. Określenia te pierwotnie stosowano głównie w kontekście terapii nadciśnienia tętniczego, jednak doskonale komponują się one również z zagadnieniami dotyczącymi skuteczności leczenia dyslipidemii.

15.1. COMPLIANCE

Compliance w kontekście medycznym tłumaczy się jako „przestrzeganie” zaleceń lub „podporządkowanie się” zaleceniom lekarskim. Tak tłumaczony termin może mieć negatywne konotacje, sprowadza również rolę pacjenta w procesie leczenia tylko do wykonywania poleceń/zaleceń lekarza. Według innych źródeł *compliance* można rozumieć jako „stopień przestrzegania zaleceń lekarskich” [32, 155]. Niezależnie od tłumaczenia jest to termin bardzo szeroki i trudny do dokładnego zdefiniowania. Upraszczając, jakość *compliance* można określić na podstawie skuteczności leczenia danego schorzenia, w tym przypadku dyslipidemii. Skuteczność ta w ciągu ostatnich lat uległa poprawie. Według wyników badania 3ST-POL, przeprowadzonego w latach 2007–2008, zalecane stężenia TC uzyskiwano u niespełna 10% pacjentów obciążonych dyslipidemią i niespełna 16% pacjentów nieobciążonych dyslipidemią, a docelowe stężenia LDL odpowiednio u 15,6% i 22,7% osób. Badanie to dotyczyło tylko pacjentów ambulatoryjnych [162]. W tym samym okresie, wg polskich wyników badania EUROASPIRE, docelowe stężenie TC uzyskiwano nawet u 70% chorych, a docelowe stężenie LDL-C — u 39% pacjentów [163]. Nowsze analizy dotyczące skuteczności leczenia w Polsce, np. badanie CEPHEUS przeprowadzone w latach 2011–2012, są bardziej optymistyczne — docelowe stężenia LDL-C uzyskiwało ok. 50% osób leczonych w ramach prewencji wtórnej lub pierwotnej [164]. Jednocześnie jednak średnia redukcja stężenia LDL-C w badaniu CEPHEUS wynosiła tylko 20% w stosunku do wartości wyjściowej [164]. Ostatecznie więc, skuteczność leczenia dyslipidemii w Polsce z całą pewnością pozostaje daleka od zadowalającej.

15.2. ADHERENCE, NON-RESPONSE (NON-ADHERENCE) I PERSISTENCE

Adherence i *persistance* to kolejne dwa terminy określające wybrane aspekty relacji pacjent–lekarz [155]. *Adherence* tłumaczy się zwykle jako „współpraca pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych”, natomiast *persistance* — jako „wytrwałość terapeutyczna”. Często mówi się również o zjawisku *non-adherence* lub *non-response*, odnosząc się w ten sposób do problemu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (pojęcie *non-response* jest także

stosowane w kontekście zjawiska niewłaściwej odpowiedzi pacjenta na terapię statynami — brak redukcji lub mniejsza niż oczekiwana redukcja LDL-C [165]). Upraszczając, lekarz pyta chorego, czy w ogóle stosuje się do jego zaleceń oraz w jakim stopniu przestrzega sugerowanego schematu leczenia. Polskie dane również w tym wypadku nie są optymistyczne. Według wyników badania 3ST-POL [162] 25% pacjentów zrezygnowało ze stosowania statyn już po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Po 3 latach statyny stosowało już tylko 15% chorych. Z kolei w badaniu CEPHEUS [164] ok. 92% osób deklaroowało, że codziennie zażywa leki „na obniżenie cholesterolu”, jednocześnie jednak 18% badanych zapomniało o leku raz na miesiąc, ok. 10% raz na 2 tygodnie, a ok. 3,5% — częściej niż raz na tydzień. Ponadto niemal co dziesiąty pacjent przyznawał, że zaprzestaje leczenia po uzyskaniu docelowego stężenia cholesterolu. Z kolei rok po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub w celu rewaskularyzacji mięśnia sercowego jedynie 83,6% pacjentów deklaruje stosowanie statyny, a średnie dawki przyjmowanych statyn były dalekie od oczekiwanych (rosuwastatyna 14,6 mg/d. i atorwastatyna 32,8 mg/d.) [21].

Zaprzestanie leczenia jest bardzo poważnym problemem i stanowi błąd popełniany zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy. Jest to zjawisko niezwykle niebezpieczne, ponieważ — szczególnie u osób z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka — może się wiązać z niestabilnością blaszki miażdżycowej i ryzykiem (ponownego) incydentu sercowo-naczyniowego [4, 32]. Dostępne wyniki badań wykazały, że w przypadku przerwania terapii następuje 3-krotny wzrost śmiertelności ogólnej i 4-krotny wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej [166]. Uzyskanie docelowego stężenia LDL-C, przy dobrej tolerancji stosowanej dawki leku, stanowi potwierdzenie skuteczności obranej strategii leczenia i w sposób jednoznacznie przemawia za jego utrzymaniem. Rezygnacja ze stosowania statyny lub redukcja jej dawki w takiej sytuacji może prowadzić do szybkiego wzrostu stężenia LDL-C oraz, w konsekwencji, do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

15.3. INERCJA TERAPEUTYCZNA

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

- bagatelizowanie znaczenia postępowania nefarmakologicznego;
- nieuzasadnione odraczanie wdrożenia farmakoterapii dyslipidemii;

- stosowanie zbyt małych dawek statyn w stosunku do założonych celów terapeutycznych;
- brak modyfikacji dawek statyn w przypadku nieskuteczności leczenia;
- nieuzasadnione przerywanie leczenia statyną;
- lęk przed stosowaniem terapii skojarzonej.

Komentując zjawisko inercji terapeutycznej, warto raz jeszcze zacytować wyniki badań 3ST-POL i CEPHEUS [162, 164]. Pomimo 4 lat odstępu między tymi badaniami średnie dawki najczęściej stosowanych statyn w obu przypadkach były porównywalne: ok. 20 mg/d. w przypadku atorwastatyny i simwastatyny. W badaniu CEPHEUS [164] 90% pacjentów przyjmowało jeden lek hipolipemizujący (statynę), a tylko ok. 6% chorych stosowało terapię skojarzoną. Z kolei rok po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub w celu rewaskularyzacji mięśnia sercowego jedynie 0,5% pacjentów deklaroowało stosowanie statyny w połączeniu z ezetimibem, a 1,9% osób — statyny w połączeniu z fibratem [21]. Pomimo dyskusji i pewnych wątpliwości dotyczących dostępnych danych wiadomo, że zarówno skojarzenie statyny oraz fibratu, jak i statyny oraz ezetimibu jest nie tylko skuteczne (nie tylko w kontekście efektów biochemicznych, ale także — w przypadku określonych grup pacjentów — w kontekście klinicznym), ale również bezpieczne i dobrze tolerowane. Sygnatariusze Deklaracji Sopotkiej [167] wyraźnie podkreślili, że terapia skojarzona zaburzeń lipidowych jest w Polsce stosowana zbyt rzadko. Wreszcie, nie wolno zapominać, że kontrolne oznaczenie lipidogramu jest zalecane co 6–8 tygodni do czasu uzyskania docelowego stężenia poszczególnych frakcji lipidogramu. Tymczasem powszechną praktyką ambulatoryjną jest stosowanie sztywnych dawek statyny bez kontroli biochemicznych efektów leczenia [6, 32, 168].

DO ZAPAMIĘTANIA!

- Skuteczność leczenia dyslipidemii w Polsce wciąż nie jest zadowalająca. Rozbieżności danych dotyczących tego zagadnienia z ostatniej dekady wynikają po części z doboru badanych populacji (pacjenci ambulatoryjni lub szpitalni) oraz z kolejnych modyfikacji zaleceń terapeutycznych. Biorąc jednak pod uwagę wyraźną tendencję do stopniowej redukcji docelowego stężenia LDL-C w kolejnych zaleceniach, należy przyjąć, że terapia zaburzeń lipidowych w naszym kraju jest skuteczna u mniej niż połowy pacjentów.
- Niepowodzenia terapeutyczne wynikają po części z samego charakteru dyslipidemii, ponieważ stan ten jest niemy klinicznie i przewlekły, co negatywnie wpływa na *compliance*, *adherence* i *persistance*. Wydaje się, że ze strony pacjenta podstawową przyczyną zjawiska *non-adherence* jest z kolei brak świadomości przewlekłego charakteru dyslipidemii oraz bezpośredniego związku między skutecznością (lub jej brakiem) leczenia zaburzeń lipidowych a realnym ryzykiem wystąpienia zawału serca, udaru mózgu czy zgonu sercowo-naczyniowego.

- Poważnym problemem pozostaje inercja terapeutyczna lekarzy, objawiająca się nieuzasadnionym lękiem przed stosowaniem statyn o sile i w dawce adekwatnej do założeń terapeutycznych, jak również obawa przed stosowaniem terapii skojarzonej. Wspólną, negatywną konsekwencją nieprawidłowych postaw pacjentów i lekarzy jest wciąż bardzo wysoki odsetek zaprzestania leczenia.
- Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie dyslipidemii i jej bezpośredni związek z rozpowszechnieniem schorzeń układu sercowo-naczyniowego, skuteczność terapii zaburzeń lipidowych stanowi bardzo poważny problem zdrowia publicznego.

16. Organizacja opieki zdrowotnej w zaburzeniach lipidowych w Polsce

Główny ciężar profilaktyki i prewencji oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ) [7]. W postępowaniu profilaktycznym i terapeutycznym każdorazowo należy uwzględnić zmianę nieprawidłowego stylu życia oraz nieprawidłowych nawyków żywieniowych, co może się wiązać ze współpracą z dietetykiem [8]. Leczenie zaburzeń lipidowych wymaga współpracy lekarzy POZ i lekarzy opieki specjalistycznej (internistów, kardiologów, diabetologów, nefrologów, neurologów).

Badanie przesiewowe w kierunku dyslipidemii powinny być wykonane u osób z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (np. nadciśnienie tętnicze, otyłość, zespół uzależnienia od tytoniu, obciążający wywiad rodzinny) oraz u mężczyzn > 40. rż., u kobiet > 50. rż., u kobiet po menopauzie, u kobiet z cukrzycą ciężarnych, nadciśnieniem w czasie ciąży, u osób zakażonych HIV lub w trakcie terapii HAART, u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, a także każdorazowo w przypadkach, gdy występują objawy wskazujące na choroby sercowo-naczyniowe.

Regularne oznaczenia profilu lipidowego powinny być przeprowadzane u osób:

- z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową;
- z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną;
- z rodzinnym obciążeniem przedwczesnymi chorobami sercowo-naczyniowymi;
- z rozpoznaną cukrzycą;
- z przewlekłą chorobą nerek;
- z rozpoznanymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, reumatologicznym i zapalnym;
- przewlekle palących tytoń;
- zakażonych HIV lub w trakcie terapii HAART.

Współpraca lekarza rodzinnego (lekarza POZ) ze specjalistą w zakresie rozpoznawania i leczenia zaburzeń lipidowych powinna w pierwszej kolejności dotyczyć:

- podejrzania lub rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej (i innych chorób o podłożu genetycznym przebiegających z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi);
- nietolerancji statyn u pacjentów z ryzykiem wystąpienia miopatii, hepatopatii lub cukrzycy;
- ciężkiej hipercholesterolemii/dyslipidemii odpornej na leczenie za pomocą dostępnych leków;
- ciężkiej hipertriglicydemii;
- rozpoczęcia leczenia dyslipidemii u dzieci.

DO ZAPAMIĘTANIA!

Główny ciężar profilaktyki i prewencji oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ). W postępowaniu profilaktycznym i terapeutycznym każdorazowo należy uwzględnić zmianę nieprawidłowego stylu życia oraz nieprawidłowych nawyków żywieniowych. Leczenie zaburzeń lipidowych wymaga współpracy lekarzy POZ i lekarzy opieki specjalistycznej.

Konflikt interesów: **Prof. Maciej Banach:** wykłady: Abbott/Myran, Abbott Vascular, Actavis, Amgen, KRKA, MSD, Sanofi-Aventis; konsultacje: Abbott Vascular, Amgen, Daichii Sankyo, Esperion, MSD, Resverlogix, Sanofi-Aventis; **Prof. Piotr Jankowski:** wykłady: Amgen, KRKA, MSD, Sanofi-Aventis; konsultacje: Amgen, MSD, Sanofi-Aventis; **Prof. Jacek Józwiak:** wykłady: Valeant, Boehringer Ingelheim, Śląskie Laboratoria Analityczne; konsultacje: Valeant, Bayer, Bioton, Boehringer Ingelheim, Śląskie Laboratoria Analityczne; **Prof. Barbara Cybulska:** wykłady: Amgen, Sanofi, konsultacje: MSD, Amgen, Sanofi; **Prof. Adam Windak:** wykłady: MSD, Sanofi-Aventis; konsultacje: MSD, Sanofi Aventis, Polpharma, Merck; **Prof. Tomasz Guzik:** wykłady: Abbott, G-Pharma, Servier (Francja); Srteering committee/konsultacje: Novartis, Sanofi-Aventis, Bayer, ALK-Abello; **Prof. Artur Mamcarz:** wykłady: Abbott/Myran, Actavis, Amgen, Apotex, AstraZeneca, Gedeon Richter, MSD, Polpharma, Sandoz, Sanofi-Aventis, Valeant; konsultacje: MSD, Polpharma, Valeant; **Prof. Marlena Broncel:** wykłady, artykuły dla: MSD, Sanofi, Amgen, Pfizer, Fournier, Bioton, Polpharma; **Prof. Tomasz Tomasik:** współpraca: Pfizer i Valeant.

Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol*, 2016; 74: 213–223.
2. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol*, 2013; 7: 217–221.
3. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K et al. Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies. *Circulation*, 2016; 133: 256–264.
4. Banach M, Serban MC. Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016; 7: 396–399.
5. Banach M, Rizzo M, Toth P et al. Statin intolerance: an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*, 2015; 11: 1–23.

6. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016; 37: 2315–2381.
7. Józwiak J: Czynniki ryzyka — dyslipidemia. In: Józwiak J. Ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w ogólnopolskiej 5-letniej prospektywnej obserwacji kohorty pacjentów POZ. Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej 2013.
8. Józwiak J. Dyslipidemie. In: Windak A, Mastalerz-Migas A, Chlabicz S (ed.) *Medycyna rodzinna. Podręcznik dla lekarzy i studentów*. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2015.
9. Rywik S, Broda G, Piotrowski W et al. Epidemiologia chorób układu krążenia: Program Pol-MONICA Warszawa. *Kardiol Pol*, 1996; 44 (suppl. 2): 7–35.
10. Tendera M, Kozakiewicz K, Bartnik M et al. Występowanie głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie 41 927 osób objętych akcją prewencji pierwotnej w Polsce południowej (Southern Poland Epidemiological Survey, SPES). *Wiad Lek*, 2001; 54: 293–303.
11. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P et al. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol*, 2004; 61 (suppl. 4): 1–26.
12. Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M et al. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol Pol*, 2005; 63 (suppl. 4): 620–626.
13. Józwiak J, Mastej M, Lukas W et al. LIPIDOGRA2003: Ocena i porównanie parametrów pełnego lipidogramu i wskaźnika masy ciała BMI w zależności od płci i wieku w populacji pacjentów Polski południowej i zachodniej. Część II: Częstość występowania zaburzeń lipidowych w zależności od płci i BMI. *Probl Med Rodz*, 2005; 7: 33–39.
14. Józwiak J, Mastej M, Lukas W et al. Czy problem zaburzeń lipidowych w równym stopniu dotyczy różnych regionów Polski? *Kardiol Pol*, 2006; 64 (suppl. 2): 137–145.
15. Józwiak J, Mastej M, Lukas W et al. Badanie LIPIDOGRA2004 vs. LIPIDOGRA2006. Czy sytuacja epidemiologiczna w zakresie zaburzeń lipidowych ulega zmianie? *Probl Med Rodz*, 2007; 9: 78–81.
16. Pająk A, Szafraniec K, Polak M et al. Changes in the prevalence, management and treatment of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland. The WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn*, 2016. doi: 10.20452/pamw.3464.
17. Konduracka E, Józwiak J, Mastej M et al. Prevalence of dyslipidemia and general ineffectiveness of its treatment in both primary and secondary prevention of coronary heart disease within family medicine framework: results of LIPIDOGRA 2005 a nationwide epidemiological study. *Dislipidemia in Poland — ineffective treatment*. *Przegl Lek*, 2008; 65: 834–837.
18. Kaess B, Józwiak J, Mastej M et al. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart*, 2010; 96: 131–135.
19. Tomaszik T, Józwiak J, Windak A et al. Prevention of coronary heart disease in primary medical care in Poland: results from the LIPIDOGRA Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011; 18: 287–296.
20. Kaess BM, Józwiak J, Nelson CP et al. The relation of rapid changes in obesity measures to lipid profile — insights from a nationwide metabolic health survey in 444 Polish cities. *PLoS One*, 2014; 9: e86837.
21. Jankowski P, Czarnańska D, Łukaszewska A et al. Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn*, 2016; 126: 388–394.
22. Jankowski, Czarnańska, Badacz L et al. Practice setting and secondary prevention of coronary artery disease. *Arch Med Sci*, w druku.
23. Baranowski J, Winadaka A. Optymalizacja polskiego systemu finansowania podstawowej opieki zdrowotnej. [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Sprawne_Panstwo_Optymalizacja_POZ/\\$FILE/Sprawne-Panstwo-Optymalizacja-POZ-05092012.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Sprawne_Panstwo_Optymalizacja_POZ/$FILE/Sprawne-Panstwo-Optymalizacja-POZ-05092012.pdf).
24. Pająk A, Szafraniec K, Polak M et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*, 2016; 12: 687–696.
25. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 2007; 370: 1829–1839.
26. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009; 302: 1993–2000.
27. Rysz-Górczyńska M, Banach M. Subfractions of high-density lipoprotein (HDL) and dysfunctional HDL in chronic kidney disease patients. *Arch Med Sci*, 2016; 12: 844–849.
28. Glasser SP, Mosher A, Howard G, Banach M. What is the association of lipid levels and incident stroke? *Int J Cardiol*, 2016; 220: 890–894.
29. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P et al. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiol Pol*, 2015; 73: 958–961.
30. Quispe R, Manalac RJ, Faridi KF et al. Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: The Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) study. *Atherosclerosis*, 2015; 242: 243–250.
31. Banach M, Serban C, Aronow WS et al. Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int Urol Nephrol*, 2014; 46: 947–961.
32. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
33. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*, 2013; 310: 2061–2068.
34. Otocka-Kmieć A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res*, 2012; 51: 314–324.
35. Kotani K, Serban MC, Penson P et al. Evidence-based assessment of lipoprotein(a) as a risk biomarker for cardiovascular diseases: some answers and still many questions. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2016; 53: 370–378.
36. Banach M. Lipoprotein (a): we know so much yet still have much to learn. *J Am Heart Assoc*, 2016; 5: e003597.
37. Banach M, Serban C, Sahebkar A et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med*, 2015; 13: 229.
38. Nikolic D, Castellino G, Banach M et al. PPAR agonists, atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des*, 2016; doi: 10.2174/1381612822666161006151134.
39. What is residual risk. Residual Risk Reduction Initiative. <http://www.r3i.org/definition.php> (30.06.2016).
40. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag*, 2013; 9: 617–670.
41. Reith C, Armitage J. Management of residual risk after statin therapy. *Atherosclerosis*, 2016; 245: 161–170.
42. Booth JN 3rd, Colantonio LD, Howard G et al. Healthy lifestyle factors and incident heart disease and mortality in candidates for primary prevention with statin therapy. *Int J Cardiol*, 2016; 207: 196–202.
43. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*, 2014; 13: 26.
44. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015; 372: 2387–2397.
45. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition*, 2016; 32: 1179–1192.

46. Szostak WB, Szostak-Wegierek D, Cybulska B. Rola i miejsce farmakoterapii w profilaktyce miażdżycy. In: Szostak WB (ed.) *Historia badań nad miażdżycą*. ITEM Publishing, Warszawa 2016.
47. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*, 2003; 92: 152–160.
48. Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL et al. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discov Today*, 2016; doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001.
49. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376: 1670–1681.
50. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a randomised controlled study. *Lancet*, 2005; 366: 1849–1861.
51. ACCORD Study Group. Ginsberg HM, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1563–1574.
52. Garcia-Calvo M, Lissnock J, Bull HG. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102: 8132–8137.
53. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther*, 2001; 23: 1209–1230.
54. Knopp RH, Gitter H, Truitt T et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*, 2003; 24: 729–741.
55. Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Daskalopoulou SS et al. The use of ezetimibe in achieving low density lipoproteins lowering goals in clinical practice: position statement of United Kingdom consensus panel. *Curr Med Res Opin*, 2005; 21: 959–969.
56. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ et al. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. *Genomic*, 2005; 86: 648–656.
57. Gazi LF, Daskalopoulou SS, Nair DR et al. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr Med Res Opin*, 2007; 23: 2183–2192.
58. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 1092–1097.
59. Gagne C, Bays HE, Weiss SR et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 1084–1091.
60. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1431–1443.
61. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181–2192.
62. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clinic Proceedings*, 2006; 81: 1579–1588.
63. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET study). *Am J Cardiol*, 2009; 103: 1694–1702.
64. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al. 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.
65. Bays H: Ezetimibe. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2002; 11: 1587–1604.
66. Dragan S, Serban MC, Banach M. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: an emerging lipid-lowering therapy? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015; 20: 157–168.
67. Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003; 34: 154–156.
68. Banach M, Rizzo M, Obradovic M et al. PCSK9 inhibition: a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr Pharm Des*, 2013; 19: 3869–3877.
69. Banach M, Aronow WS, Serban MC et al. Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids Health Dis*, 2015; 14: 167.
70. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med*, 2014; 31: 2–14.
71. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*, 1984; 251: 351–364.
72. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med*, 1992; 152: 1399–1410.
73. He L, Wickremasingha P, Lee J et al. Lack of effect of colesvelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014; 104: 401–409.
74. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 20B–26B.
75. 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.
76. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al.: AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2255–2267.
77. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC et al.: HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2014; 371: 203–212.
78. Hobbs FD, Banach M, Mikhailidis DP et al. Is statin-modified reduction in lipids the most important preventive therapy for cardiovascular disease? A pro/con debate. *BMC Med*, 2016; 14: 4.
79. Serban MC, Banach M, Mikhailidis DP. Clinical implications of the IMPROVE-IT trial in the light of current and future lipid-lowering treatment options. *Expert Opin Pharmacother*, 2016; 17: 369–380.
80. Banach M, Aronow WS, Serban C et al. Lipids, blood pressure and kidney update 2014. *Pharmacol Res*, 2015; 95–96: 111–125.
81. Nikolic D, Mikhailidis DP, Davidson MH et al. ETC-1002: a future option for lipid disorders? *Atherosclerosis*, 2014; 237: 705–710.
82. Toth PP, Barylski M, Nikolic D et al. Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014; 28: 353–368.
83. Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis DP et al. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015; 24: 1389–1398.
84. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014; 129 (25 suppl. 2): S1–S45.
85. Sahebkar A, Serban MC, Mikhailidis DP et al. Head-to-head comparison of statins versus fibrates in reducing plasma fibrinogen concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*, 2016; 103: 236–252.
86. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridemia implications for definition, diagnosis and management. *Lancet Diabet Endocrinol*, 2014; 2: 655–666.
87. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1345–1361.
88. Thompson GR, Barbir M, Davies D et al. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 2008; 98: 247–255.
89. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Arterioscler Thromb*, 2012; 19: 1043–1060.
90. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National

- Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2011; 5: S1–S8.
91. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl*, 2013; 14: 19–27.
 92. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohkschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2012; 7: 7–14.
 93. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2014; 22: 1–14.
 94. Keller C, Grutzmacher P, Bahr F et al. LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet*, 1993; 341: 60–61.
 95. Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. Komentarz do artykułu „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania statyn u dzieci chorych na rodzinną hipercholesterolemię”. *Med Prakt*, 2016, <http://www.mp.pl/artykuly/26863> (30 czerwca 2016).
 96. Myśliwiec M, Walczak M, Malecka-Tendera E et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol*, 2014; 8: 173–180.
 97. Stolarz-Skrzypek K, Bednarski A, Drożdż D, Czarna D. Prewencja miażdżycy u dzieci — rola statyn i kwasu acetylosalicylowego. *Przegl Lek*, 2013; 70: 57–64.
 98. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al.; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*, 2012; 223: 1–68.
 99. Peterson AL, McBride PE. A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ*, 2012; 111: 274–281.
 100. Goldwire M. Screening and treatment of pediatric dyslipidemias. *US Pharm*, 2014; 39: 52–56.
 101. Cameron C, Craig CL, Bull FC, Bauman A. Canada’s physical activity guides: has their release had an impact? *Can J Public Health*, 2007; 98 (suppl. 2): S161–S169.
 102. Lamaida N, Capuano E, Pinto L et al. The safety of statins in children. *Acta Paediatr*, 2013; 102: 857–862.
 103. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep*, 2014; 16: 420.
 104. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 488–496, W174.
 105. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. 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.
 106. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration, Fulcher J, O’Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015; 385: 1397–1405.
 107. Hunt D, Young P, Simes J et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*, 2001; 134: 931–940.
 108. Gransbo K, Melander O, Wallentin L et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1362–1369.
 109. Jabłeczka A, Korzeniowska K, Smolarek I. Farmakokinetyka leków w wieku podeszłym. *Pol Arch Med Wewn*, 2008; 118 (suppl.): 43–46.
 110. Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. Czy warto leczyć hiperlipidemię u ludzi starszych. In: Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L (eds.) *Zaburzenia lipidowe*. Wyd. 1. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010; 171–184.
 111. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. European Atherosclerosis Society consensus panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013; 34: 3478–3490.
 112. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M et al. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiol Pol*, 2013; 71: 107–111.
 113. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol*, 2014; 8: 148–172.
 114. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132: 2167–2192.
 115. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA et al. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a Consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016; 4: 850–861.
 116. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR et al. Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms. *Atherosclerosis*, 2015; 243: 257–259.
 117. Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1220–1226.
 118. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. 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.
 119. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al.; Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008; 371: 117–125.
 120. Preiss D, Campbell RT, Murray HM et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1536–1546.
 121. Liu G, Zheng XX, Xu YL et al. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2014; 113: 1198–1204.
 122. Deo SV, Rababa’h A, Altarabsheh SE et al. Statin therapy improves long-term survival in non-ischaemic cardiomyopathy: a pooled analysis of 4500 patients. *Heart Lung Circ*, 2014; 23: 985–987.
 123. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2248–2261.
 124. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. 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.
 125. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 1: CD004816.
 126. 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.
 127. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al.; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2013; 24: 979–986.
 128. Wanner C, Tonelli M and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*, 2014; 85: 1303–1309.
 129. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al.; Guidelines ESC/EF and Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
 130. Reiner Z. Similarities and differences between European and United States guidelines for the management of dyslipidaemias. *Kardiol Pol*, 2015; 73: 471–477.

131. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Banach M, Więcek A. Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge. *Int Urol Nephrol*, 2015; 47: 805–813.
132. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 196–206.
133. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 4: CD000123.
134. Michalak A, Samborski P, Grzymisławski M. Gospodarka lipidowa i ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w wybranych chorobach autoimmunologicznych. *Forum Zab Metabol*, 2015; 6: 152–169.
135. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013; 69: 325–331.
136. Gladman DD, Ang M, Su L et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1131–1135.
137. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 2519–2523.
138. Liao KP, Cai T, Gainer et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013; 69: 2046–2050.
139. Liao KP, Playford MP, Frits M et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*, 2015; 4: e001588.
140. Thorogood M, Seed M, De Mont K. Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia summary of NICE guidance. *Br J Obstet Gynecol*, 2009; 116: 478–479.
141. Avis HJ, Hutten BA, Twickler MT et al. Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr Opin Lipidol*, 2009; 20: 484–490.
142. Kusters DM, Homsma SJM, Hutten BA et al. Dilemmas in a treatment of women with familial hypercholesterolemia during pregnancy. *Neth J Med.*, 2010; 68: 299–303.
143. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2011; 5 (3 Suppl.): S38–S45.
144. van de Graaf A, Hutten BA, Kastelein JJ et al. Premature cardiovascular disease in young women with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2006; 4: 345–351.
145. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*, 2014; 171: 309–325.
146. Power MC, Weuve J, Sharrett AR et al. Statins, cognition, and dementia-systematic review and methodological commentary. *Nat Rev Neurol*, 2015; 11: 220–229.
147. Heymann AD, Ravona-Springer R, Moshier EL et al. Statin use is associated with better cognitive function in elderly with type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis*, 2015; 47: 55–59.
148. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ et al. Statins and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*, 2015; 196: 91–97.
149. Banach M, Rizzo M, Nikolic D et al. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacology Therapeutics (w druku)*.
150. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2015; 175: 691–700.
151. Melzi S, Carezzi L, Cossu MV et al. Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk in HIV-1 Infection and HAART: Present and Future Problems. *Cholesterol*, 2010; 2010: 271504.
152. Tashakkor AY, Moghaddamjou A, Chen L, Cheung WY. Predicting the risk of cardiovascular comorbidities in adult cancer survivors. *Curr Oncol*, 2013; 20: e360–e370.
153. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 77C–81C.
154. Lai SW, Liao KF, Lai HC et al. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol*, 2013; 28: 485–492.
155. Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*, 2016; 225: 184–196.
156. Patel J, Martin SS, Banach M. Expert opinion: the therapeutic challenges faced by statin intolerance. *Expert Opin Pharmacother*, 2016; 17: 1497–1507.
157. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia: a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol*, 2015; 178: 111–116.
158. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact of statin therapy: European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement an Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1012–1022.
159. Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Sahebkar A et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Sleep changes following statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled polysomnographic trials. *Arch Med Sci*, 2015; 11: 915–926.
160. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Toth PP, Rysz J, Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch Med Sci*, 2016; 12: 645–658.
161. Barylski M, Nikolic D, Banach M et al. Statins and new-onset diabetes. *Curr Pharm Des*, 2014; 20: 3657–3664.
162. Śliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M, Siebert J, Mamcarz A. Differences in achieving treatment goals with statin use in various regions of Poland: 3ST-POL study results. *Ann Agric Environ Med*, 2016; 23: 116–119.
163. Pajak A, Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K et al. Changes in secondary prevention of coronary artery disease in the post-discharge period over the decade 1997–2007. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EUROASPIRE II and III surveys. *Kardiol Pol*, 2009; 67: 1353–1359.
164. Welnicki M, Folga A, Sudoł K, Mamcarz A. Efficacy of hypercholesterolemia treatment in Poland: analysis of the CEPHEUS study results. *Pol Przegl Kardiol*, 2014; 16: 5–11.
165. Ridker PM, Mora S, Rose L; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*, 2016; 37: 1373–1379.
166. Kim MC, Cho JY, Jeong HC et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2015; 115: 1–7.
167. Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Mamcarz A et al. Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland: 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol Pol*, 2014; 72: 847–853.
168. Banach M, Nikolic D, Rizzo M, Toth PP. IMPROVE-IT: what have we learned? *Curr Opin Cardiol*, 2016; 31: 426–433.