



Kolegium Lekarzy Rodzinnych
w Polsce



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

Łódź, Kraków, Warszawa
listopad 2016 r.

Autorzy (członkowie Komitetu Sterującego): Maciej Banach¹, Piotr Jankowski², Jacek Józwiak³, Barbara Cybulska⁴, Adam Windak⁵, Tomasz Guzik⁶, Artur Mamcarz⁷, Marlena Broncel⁸, Tomasz Tomasiak⁹

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 – KLRwP), 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)

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

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

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

¹¹Specjalistyczna Praktyka Lekarska AGAMED, Piaseczno

¹²Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

¹³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Adres do korespondencji:

prof. 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

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

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

Spis treści

1. PRZEDMOWA.....	254
2. WPROWADZENIE.....	254
3. ORGANIZACJA WYTYCZNYCH.....	254
4. EPIDEMIOLOGIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W POLSCE.....	255
5. ZABURZENIA LIPIDOWE JAKO CZYNNIK RYZYKA ORAZ STRATYFIKACJA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO.....	258
6. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE OCENY POSZCZEGÓLNYCH PARAMETRÓW PROFILU LIPIDOWEGO I JEJ OGRANICZENIA.....	261
7. CELE LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH (DOCELOWE WARTOŚCI W ZALEŻNOŚCI OD RYZYKA).....	263
8. RYZYKO REZYDUALNE.....	265
9. NIEFARMAKOLOGICZNE METODY ZAPOBIEGANIA I LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH.....	265
9.1. Wpływ na TC i LDL-C.....	266
9.2. Wpływ na TG.....	266
9.3. Wpływ na HDL-C.....	266
9.4. Znaczenie nutraceutyków i żywności modyfikowanej.....	267
9.5. Znaczenie zdrowego stylu życia.....	268
10. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE DYSLIPIDEMII.....	268
10.1. Statyny.....	268
10.2. Fibraty.....	269
10.3. Ezetimib.....	270
10.4. Inhibitory PCSK9.....	271
10.5. Żywice jonowymienne.....	272
10.6. Kwas nikotynowy.....	273
10.7. Połączenia lekowe i przyszłe możliwe terapie.....	273
10.8. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych.....	274
10.9. Ciężka hipertrójglicerydemia.....	276
11. AFEREZA LDL-C – METODOLOGIA, WSKAZANIA.....	277
12. LECZENIE ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W WYBRANYCH POPULACJACH.....	278
12.1. Dzieci i młodzież.....	278
12.2. Podeszły wiek.....	280
12.3. Rodzinna hipercholesterolemia.....	281
12.4. Zespół metaboliczny i cukrzyca.....	282
12.5. Choroba niedokrwienności serca.....	283
12.6. Niewydolność serca.....	284
12.7. Udar.....	284
12.8. Przewlekła choroba nerek.....	285
12.9. Choroba naczyń obwodowych.....	286
12.10. Choroby autoimmunologiczne, reumatologiczne i zapalne.....	286
12.11. Ciąża i okres karmienia.....	287
12.12. Zaburzenia poznawcze.....	287
12.13. HIV/AIDS, schorzenia terminalne, stany paliatywne.....	287
12.14. Choroby wątroby.....	288
13. OBJAWY NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM DYSLIPIDEMII, NIETOLERANCJA STATYN.....	289
14. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA LIPIDÓW ORAZ PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH W TRAKCIE LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH.....	291
15. PRZYCZYNY NIESKUTECZNEGO LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH.....	292
15.1. Compliance.....	292
15.2. Adherence, non-response (non-adherence) i persistence.....	293
15.3. Inercja terapeutyczna.....	293
16. ORGANIZACJA OPIEKI ZDROWOTNEJ W ZABURZENIACH LIPIDOWYCH W POLSCE.....	294
PIŚMIENNICTWO.....	295

1. PRZEDMOWA

Przez lata zaburzenia lipidowe w Polsce i na świecie nie były traktowane z należytą uwagą, a w wielu przypadkach ich występowania najczęściej zalecana była dieta i zmiana stylu życia. Pomimo 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 w Polsce mamy prawie 20 mln osób z hipercholesterolemią [1]. Nie istnieją kliniki zaburzeń lipidowych, a funkcjonujące poradnie najczęściej nie są nastawione na ten problem, ale na zaburzenia metaboliczne i/lub choroby endokrynologiczne, a sami pacjenci nierzadko leczeni są po prostu w poradniach kardiologicznych. Wynika to także z ograniczeń systemowych, które wcale nie ułatwiają stworzenia sieci poradni lipidowych, pomimo istnienia grupy prawie 70 lekarzy lipidologów certyfikowanych przez Polskie Towarzystwo Lipidologiczne. To właśnie dlatego przez lata w Polsce problem rodzinnej hipercholesterolemii (*familial hypercholesterolemia* – FH) nie był rozpoznawany jako istotny i mało kto potrafił skojarzyć stężenia cholesterolu LDL (*low density lipoprotein*) powyżej 190 mg/dl (4,9 mmol/l) czy cholesterolu całkowitego 290 mg/dl (7,5 mmol/l) i więcej jako takie, których przyczyną może być choroba uwarunkowana genetycznie, i idąc dalej – zakwalifikować takich pacjentów do grupy wysokiego i 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 granicą (Czechy) rejestr rodzinnej hipercholesterolemii tworzony jest od wielu lat, a w Niemczech liczba ośrodków wykonujących aferезę jest największa w Europie.

Już kilkanaście lat temu zwrócono uwagę, że przy ocenie ryzyka odległego (20-letniego) lub tzw. *lifetime risk*, zaburzenia lipidowe są niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, stąd ich optymalne i skuteczne leczenie jest równie ważne jak terapia cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego [3]. Co więcej, nawet w przypadku podjęcia leczenia dyslipidemii stoją przed nami wyzwania w postaci niestosowania (nieprzepisywania) odpowiednich dawek statyn w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (co może dotyczyć nawet 80% leczonych pacjentów) czy też przerwania leczenia [4], braku skutecznego leczenia skojarzonego mającego na celu redukcję ryzyka rezydual-

nego czy właściwego postępowania w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych związanych z leczeniem [3, 5].

Dlatego 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 dla lekarzy rodzinnych, 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. WPROWADZENIE

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 i niewystarczająca aktywność fizyczna oraz wynikająca z nich nadwaga i 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 stale rośnie (z wyjątkiem palenia tytoniu w większości grup wiekowych), co ma związek 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, a także inni profesjonaliści medyczni (kardiolodzy, interniści) mają szczególną odpowiedzialność w odniesieniu do pacjentów wysokiego ryzyka. Do grupy tej z pewnością należy znaczna część pacjentów 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 oraz PTK jako eksperci w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Komitet Sterujący do-

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 lub 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 lub skuteczności danej metody leczenia lub procedury	
– klasa IIa	przeważają dowody i opinie potwierdzające przydatność lub skuteczność metody leczenia lub procedury	należy rozważyć
– klasa IIb	dowody i opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności lub skuteczności metody leczenia lub procedury	można rozważyć
klasa III	istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia lub procedura jest nieprzydatna, nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa	nie zaleca się

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych

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

konął szczegółowego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania w dyslipidemii, w tym rozpoznawania, leczenia i prewencji oraz krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, m.in. 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 wytycznych, szczególnie do tych budzących najwięcej wątpliwości i pytań oraz mających największe znaczenie z praktycznego punktu widzenia. Dodatkowo każdy rozdział niezależnie podsumowano w ramach, 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 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 oraz lekarzy innych specjalności zajmujących się pacjentami z zaburzeniami lipidowymi, aby w pełni uwzględniali niniejsze wytyczne, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności lekarzy za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem, a jeżeli jest to konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisania i 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 doborem próby badawczej i okresem ich realizacji prezentuje tabela 3.

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

Badania z losowym doбором próby w populacji ogólnej		Badania z udziałem aktywnych pacjentów 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

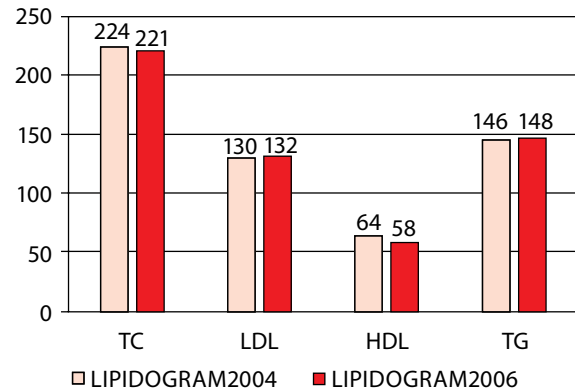
W zależności od doboru próby badawczej częstość występowania dyslipidemii w Polsce szacowana jest na 60–70% w populacji powyżej 18. roku życia [8]. Pierwsze dane dotyczące rozpowszechnienia hiperlipidemii (badanie Pol-MONICA) wskazywały na występowanie hipercholesterolemii u nieco ponad 70% kobiet i prawie 73% mężczyzn [9]. W badaniu tym odsetek przekroczenia normy cholesterolu LDL był wyższy w populacji mężczyzn (60%) niż w populacji kobiet (53%) [9]. Obniżone stężenie cholesterolu HDL (*high density cholesterol*) stwierdzono u prawie 2% kobiet i 10% mężczyzn, zaś podwyższone stężenie trójglicerydów (TG) u 6% kobiet i 21% mężczyzn [9]. W kolejnym badaniu (SPES) stwierdzono występowanie hipercholesterolemii u prawie 56% badanych (58% kobiet i 52% mężczyzn) [10]. Przyniesione badania nie miały jednak zasięgu ogólnopolskiego i ograniczone były do terenu byłych województw: warszawskiego z tarnobrzeskim (badanie Pol-MONICA) oraz katowickiego z bielskim (badanie SPES).

Kolejne dane dotyczące rozpowszechnienia dyslipidemii w Polsce pochodzą z dwóch ogólnopolskich losowych prób badawczych: badania NATPOL III PLUS oraz WOBASZ. Częstość występowania hipercholesterolemii w badaniu NATPOL oszacowano na 59,5% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet, zaś w badaniu WOBASZ odpowiednio na 67% i 64% [11, 12]. W badaniu NATPOL stwierdzono, iż 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 oraz 55% kobiet [12]. Odsetki pacjentów z obniżonym stężeniem HDL-C w badaniu NATPOL wyniosły wśród mężczyzn i kobiet odpowiednio 17% oraz 6%, zaś w badaniu WOBASZ odpowiednio 15% i 17% [11, 12]. Na podstawie wy-

ników badania NATPOL stwierdzono, że w Polsce hipertrójglicerydemia występuje u 30% badanych, częściej wśród mężczyzn niż kobiet (38% vs 23%) [5]. W badaniu WOBASZ podwyższone stężenie TG zaobserwowano u 31% mężczyzn oraz 20% kobiet [12]. Istotne rozpowszechnienie zaburzeń lipidowych, opierając się na wytycznych amerykańskich NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), stwierdzono również w ogólnopolskich badaniach LIPIDOGRAM2003, LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006, w których do ostatecznych baz danych włączono w sumie prawie 49 tys. pacjentów pozostających pod opieką lekarzy POZ [13–15]. W badaniu LIPIDOGRAM2003 średnie stężenia parametrów lipidogramu wyniosły: cholesterol całkowity (*total cholesterol* – 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 wśród mężczyzn (76% vs 67%). Podwyższone stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) występowało wśród 28% włączonych do badania, częściej wśród kobiet niż mężczyzn (30% vs 24%). Obniżone stężenie HDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) stwierdzono u 6% badanych, odpowiednio 12% i 3% wśród mężczyzn i kobiet. Podwyższone stężenie TG > 200 mg/dl (2,3 mmol/l) zaobserwowano u 22% badanych, częściej w populacji mężczyzn niż kobiet (26% vs 19%) [13]. Średnie stężenia poszczególnych parametrów profilu lipidowego oraz odsetek wartości ponadnormatywnych w kolejnych badaniach – LIPIDOGRAM2004 [14] oraz 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 hipertrójglicerydemię 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% mężczyzn i 74,0% kobiet. Aż 60,6% badanych z hipercholesterolemią nie było świadomych tego faktu, zaś tylko 6% pacjentów było skutecznie leczonych i osiągnęło referencyjne stężenie parametrów lipidogramu [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 blisko 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 również we wcześniejszych przesiewowych badaniach LIPIDOGRAM2004 i LIPIDOGRAM2006 [17–20].



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

Niewystarczająco dobrą 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 (1,8 mmol/l), ≥ 100 mg/dl (2,5 mmol/l), ≥ 115 mg/dl (3,0 mmol/l) oraz ≥ 160 mg/dl (4,0 mmol/l) [21]. Badania realizowane w ciągu ostatnich 20 lat sugerują, że częstość osiągania zalecanego stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca nie uległa istotnej zmianie w porównaniu z końcem XX wieku [22]. Częstość osiągania docelowego stężenia LDL-C wśród pacjentów deklarujących leczenie w poradniach POZ nie odbiega istotnie od częstości wśród chorych deklarujących, że o ich leczeniu decyduje lekarz w specjalistycznej poradni kardiologicznej [22]. Wstępne, niepublikowane jeszcze wyniki właśnie zakończonego badania LIPIDOGRAM2015 wskazują na występowanie podwyższonego stężenia

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

LIPIDOGRAM2004		LIPIDOGRAM2006	
Kryteria stężeń	%	Kryteria stężeń	%
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

cholesterolu całkowitego > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) u 58% aktywnych pacjentów POZ powyżej 18. roku życia. 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, iż 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 szacowanego na 60–70% w populacji powyżej 18. roku życia, można przyjąć, iż 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

Lipidy jako czynnik ryzyka

Dostępne wyniki badań naukowych wskazują na bezpośredni związek między stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL-C i nie-HDL-C (stężenie cholesterolu całkowitego minus stężenie cholesterolu frakcji HDL) a ryzykiem występowania zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [3, 6]. Wyniki dużych metaanaliz wskazują, że różnica w stężeniu cholesterolu całkowitego rzędu 1 mmol/l jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca o 120% u osób w wieku 40–49 lat, o 75% w wieku 50–59 lat, o 47% w wieku 60–69 lat, o 27% w wieku 70–79 lat oraz o 18% w wieku 80–89 lat [25]. Nie należy jednak z tych danych wyciągać wniosku, że w u osób starszych znacznie hipercholesterolemii jest mniejsze. Z powodu znacznie 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 oraz nie-HDL-C a rokowaniem utrzymuje się po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, w tym stężenia HDL-C oraz TG [26].

O ile wysokie stężenie LDL-C oraz nie-HDL-C jest związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczy-

niowym, to wysokie stężenie HDL-C jest związane z mniejszym ryzykiem. Wykazano, że związek ten utrzymuje się po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, w tym stężenia nie-HDL-C oraz trójglicerydów [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 niedokrwienna serca, przewlekła choroba nerek) [6, 27]. Wysokie stężenie TG jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Część analiz wskazuje jednak, że związek ten zanika po uwzględnieniu innych czynników, w szczególności stężenia HDL-C oraz nie-HDL-C [26]. Dostępne badania wskazują także, że wysokie stężenia TG są związane z występowaniem podwyższonego stężenia najbardziej aterogenicnej 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 (tabela 5). W grupie małego lub umiarkowanego ryzyka za wysokie stężenie LDL-C należy uznać wartości ≥ 115 mg/dl (3,0 mmol/l), w grupie dużego ryzyka ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l), a w grupie bardzo dużego ryzyka ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) [6]. Uznaje się, że stężenie HDL-C wynoszące < 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, 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].

Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego

Współcześnie ocena ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego stanowi podstawę prawidłowego postępowania w zakresie profilaktyki i terapii chorób układu krążenia [28]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe należy wziąć pod uwagę przy

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 załamków w EKG, 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, lub 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/dobę) ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia 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 krążenia 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 krążenia 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 krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące < 1%

podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia, 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 dla populacji polskiej – Pol-SCORE 2015 (rycina 2) [29]. Przystępując do formułowania zaleceń dla pacjenta z dyslipidemią, należy ocenić, do której kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego on należy (tabela 5). Należy podkreślić, że chorych 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 powinno się też używać w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego np. u osób z cukrzycą czy przewlekłą chorobą nerek (z GFR < 60 ml/min/1,73 m²), takich chorych należy przyporządkować od razu do odpowiednich grup ryzyka. W pozostałych przypadkach ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się na podstawie tablic Pol-SCORE 2015 (rycina 2), uwzględniając wiek i płeć pacjenta oraz palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego i ciśnienie skurczowe. W ten sposób szacuje się 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

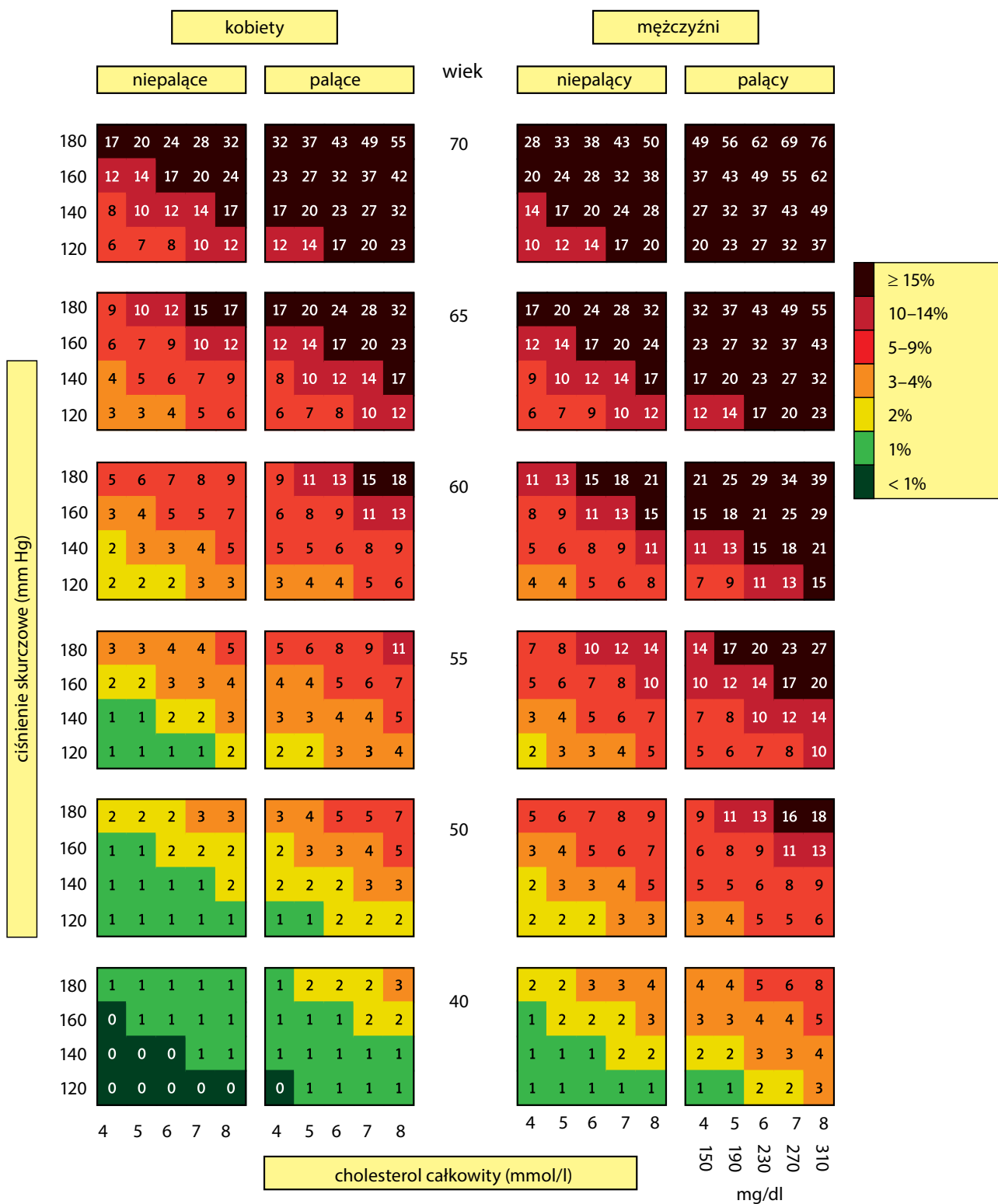
W tabeli 6 przedstawiono nieuwzględnione w tabeli Pol-SCORE 2015 stany związane z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Warto je uwzględnić, szczególnie gdy ryzyko sercowo-naczyniowe oceniane za pomocą tabeli jest na granicy między dwo-

ma kategoriami (np. wynosi 5%). W takim przypadku uwzględnienie stężenia HDL-C czy obecności depresji pozwala zakwalifikować 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

Tabela 6. Czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe, których nie uwzględnia system Pol-SCORE [6, 29]

Siedzący tryb życia
Otyłość centralna
Czynniki psychospołeczne, w tym: <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> niskie stężenie HDL-C wysokie stężenie trójglicerydów niektóre choroby autoimmunizacyjne (łuszczycy, 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

Pol-SCORE 2015
Ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat



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]

sposób można choremu przedstawić, w jakim stopniu zmniejszy się jego ryzyko sercowo-naczyniowe po włączeniu skutecznego 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 cholesterolu LDL, a rozwojem miażdżycy i ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

REKOMENDACJE

U każdego pacjenta należy ocenić ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe w celu odpowiedniej edukacji oraz podjęcia decyzji o intensywności leczenia, w tym o konieczności wdrożenia leczenia farmakologicznego dyslipidemii.

Skalę Pol-SCORE 2015 należy stosować w celu oceny ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego 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: cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL oraz trójglicerydy. Ostatnie lata to także bardzo duża liczba doniesień na temat roli oceny cholesterolu nie-HDL, 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 krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, zespół uzależnienia od tytoniu, cukrzyca, nadwaga, obciążający wywiad rodzinny) oraz u wszystkich mężczyzn > 40. roku życia i u kobiet > 50. roku życia, a także m.in. u osób z chorobą układu krążenia,

przewlekłą chorobą nerek lub chorobą o podłożu autoimmunologicznym (patrz rozdział 16). Przy prawidłowym lipidogramie wskazane jest powtórzenie badania nie rzadziej niż po 3–5 latach. U osób z hipercholesterolemią, po osiągnięciu docelowego stężenia cholesterolu LDL, badanie należy powtarzać raz na rok. Badaniami pod kątem zaburzeń lipidowych należy objąć także dzieci > 2. roku życia z rodzinnym wywiadem dyslipidemii, w tym hipercholesterolemii rodzinnej 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. roku życia stężenia lipidów są prawidłowe, badanie należy powtórzyć ok. 18. roku życia, gdyż wyniki lipidogramu uzyskane w tym wieku pozwalają najlepiej przewidzieć wartości lipidów w kolejnych dwóch dekadach życia.

Cholesterol LDL

Badania ostatnich lat wykazały także, że w diagnostyce zaburzeń lipidowych największe znaczenie ma oznaczanie LDL-C, gdyż jest to skuteczny parametr profilu lipidowego odnośnie do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, pomimo że wciąż trwają dyskusje dotyczące zarówno 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:

$$\begin{aligned} & \text{(w mg/dl): } \mathbf{LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5)} \\ & \text{oraz (w mmol/l): } \mathbf{LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2,2)} \end{aligned}$$

Należy 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 3 parametrów lipidowych: TC, HDL-C oraz TG. Nie należy również korzystać z tej metody, jeśli stężenie TG jest powyżej 400 mg/dl (4,5 mmol/l) oraz jeśli badanie nie jest wykonywane na czczo – wówczas zaleca się pomiar cholesterolu nie-HDL-C. Błędy pomiarów mogą także występować w przypadku bardzo niskich wartości cholesterolu LDL-C [31, 32]. Dostępne badania wskazują, że bezpośrednia metoda pomiaru LDL-C wydaje się porównywalna z metodą Friedewalda i nie jest obciążona ryzykiem błędu w powyższych sytuacjach, poza hipertrójglicydemią i w przypadku bardzo niskich wartości LDL-C (różnice mogą się wahać w granicach ± 15 mg/dl) [32]. W takich przypadkach można zastosować pomiar nie-HDL-C

oraz ApoB [32]. Najnowsze prace wskazują, że metoda Martina pomiaru stężenia LDL-C może okazać się najskuteczniejszą metodą, nieobarczoną powyższymi ograniczeniami, ale wciąż potrzebujemy kolejnych badań, aby potwierdzić te wyniki [33]. Ostatnie dane wskazują także, że pomiary parametrów lipidowych na czczo lub nie na czczo są porównywalne co do predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie odnośnie TC, LDL-C oraz 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].

Inne parametry profilu lipidowego

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

Stężenie HDL-C nie ma obecnie znaczenia w predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego, a dostępne badania z kwasem nikotynowym (niacyną) czy inhibitorami CETP (*cholesteryl ester transfer protein* – proteiny transferującej estry cholesterolu) nie wykazały roli HDL-C w redukcji ryzyka rezydualnego [31]. Co więcej, badania ostatnich lat 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 którego przebiegu występuje tzw. aterogenna dyslipidemia, charakteryzująca się wysokimi wartościami TG, którym towarzyszy niskie stężenie HDL-C oraz wysokie stężenie małych gęstych LDL

– najbardziej aterogenicnej frakcji LDL-C. Dostępne badania prospektywne, genetyczne oraz metaanalizy jednoznacznie wykazały, że wysokie stężenie TG jest niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [32].

Z praktycznego (klinicznego) punktu widzenia należy zwrócić szczególną uwagę na stężenie nie-HDL-C (wyliczone jako różnica stężeń TC i HDL-C), które jest stosowane 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, a szczególnie u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka z osiągniętym celem LDL-C (tabela 7) [32].

Ostatnie lata, w tym badania nad inhibitorami PCSK9 (proproteinowa konwertaza subtilizyny/keksyny typu 9), zwróciły uwagę na szczególną rolę Lp(a) jako niezależnego (od innych czynników ryzyka – nadciśnienia tętniczego, LDL-C, cukrzycy czy palenia papierosów) predyktora ryzyka sercowo-naczyniowego. Ze względu na fakt, że stężenie Lp(a) jest w dużej mierze uwarunkowane genetycznie, wysokie poziomy Lp(a) są często spotykane u osób, u których w rodzinie także występowały wysokie stężenia tego parametru lipidowego, nierzadko kończące się wczesnym incydem sercowo-naczyniowym lub zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych [35, 36]. Dlatego oznaczanie Lp(a) zawsze powinniśmy rozważyć w przypadkach objawowych u osób bez innych czynników ryzyka, z wywiadem rodzinnym wczesnej choroby sercowo-naczyniowej pochodzenia miażdżycowego oraz u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tabela 8). Każdą wartość Lp(a) powyżej

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	IIa	A
oznaczenie nie-HDL-C należy rozważyć jako drugorzędowy cel terapii	IIa	B
• szczególnie u pacjentów z osiągniętym celem LDL-C	I	B
ApoB powinna być rozważona jako drugorzędowy cel terapii, jeśli jej oznaczenie jest możliwe	IIa	B
HDL-C nie jest rekomendowane jako cel terapii	III	A

80. percentyla (50 mg/dl) należy uznać za istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [32].

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

- pacjenci z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową
- pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią
- pacjenci z wywiadem przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej lub podwyższonego stężenia Lp(a)
- pacjenci z ponownym incydentem sercowo-naczyniowym pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego
- pacjenci z 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (skala Pol-SCORE) $\geq 5\%$

DO ZAPAMIĘTANIA

Metody Friedewalda oznaczania LDL-C nie należy stosować przy stężeniu TG > 400 mg/dl (4,5 mmol/l) oraz w przypadku niskich wartości cholesterolu LDL [≤ 100 mg/dl (2,6 mmol/l)].

Pomiary parametrów lipidowych na czczo lub nie na czczo są porównywalne, szczególnie odnośnie do TC, LDL-C oraz 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.

Oznaczanie TG może mieć bardzo duże znaczenie u pacjentów z cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym, w przebiegu którego występuje tzw. aterogenna dyslipidemia.

REKOMENDACJE

Stężenie LDL-C jest rekomendowane jako najważniejszy cel leczenia, oznaczenie nie-HDL-C należy rozważyć jako drugorzędowy cel terapii.

Stężenie HDL-C nie jest rekomendowane 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 do-

brze ustalonych faktów. Po pierwsze, w badaniach epidemiologicznych międzypopulacyjnych i wewnątrzpopulacyjnych istnieje bezpośredni proporcjonalny związek pomiędzy stężeniem tej lipoproteiny a ryzykiem epizodów sercowo-naczyniowych, przede wszystkim wieńcowych [6, 32]. Po drugie, obserwacje kliniczne wykazują, że osoby z wysokimi stężeniami LDL-C mają duże ryzyko przedwczesnych chorób sercowo-naczyniowych [6]. Przykładem jest genetycznie uwarunkowana rodzinna hipercholesterolemia [2]. Po trzecie, indukując hipercholesterolemię dietą bogatą w cholesterol, można wywołać miażdżycę u królików. Po czwarte, cholesterol w blaszkach miażdżycowych pochodzi z lipoproteiny 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 potwierdza ostatecznie teorię 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 (tabela 9) [6, 32]. Im większe ryzyko, tym niższe powinno być stężenie LDL-C (zgodnie z teorią: *the lower the better*).

Nie ma danych, że małe 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 zmniejszamy ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, a odstawienie lub zmniejszenie dawki statyny po osiągnięciu celu może się wiązać z niestabilnością blaszki miażdżycowej i zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego [6, 32, 37].

Stężenie cholesterolu nie-HDL-C i/lub ApoB może być drugorzędowym celem terapii, szczególnie u pacjentów z dużym stężeniem TG [6, 32]. Stężenie nie-HDL-C jest miernikiem zawartości cholesterolu łącznie we wszystkich lipoproteinach aterogennych, tj. LDL, VLDL i tzw. remnantach. Remnanty są częściowo skatabolizowanymi lipoproteinami transportującymi trójglicerydy, tj. VLDL i chylomikrony, i proporcjonalnie mają większą od nich zawartość cholesterolu [32]. Remnanty odgrywają w rozwoju miażdżycy podobną rolę jak cząsteczki LDL-C [32]. Ich stężenie może być zwiększone w mieszanej hiperlipidemii, cukrzycy, zespole metabolicznym i przewlekłej chorobie nerek. Stężenie

Tabela 9. Rekomendacje dotyczące docelowego stężenia 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	<ul style="list-style-type: none"> 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:	
<ul style="list-style-type: none"> 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 m²) ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej ≥ 5% i < 10% wg Pol-SCORE 	<ul style="list-style-type: none"> 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:	
<ul style="list-style-type: none"> 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 m²) ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej ≥ 10% wg Pol-SCORE 	<ul style="list-style-type: none"> 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**

*Patrz rozdział 6 + nie-HDL-C dotyczy pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG, dlatego ocena tego parametru lipidowego powinna być brana pod uwagę w cukrzycy, zespole metabolicznym lub przewlekłej chorobie nerek, gdy tym chorobom towarzyszy hipertrójglicydemia.

**Nie należy do rutynowych oznaczeń w praktyce lekarza rodzinnego.

ApoB jest miernikiem liczby cząsteczek lipoprotein aterogennych. Każda cząsteczka LDL, VLDL i remnantów zawiera cząsteczkę ApoB. Jednakże eksperci Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*) i innych towarzystw opracowujący ostatnie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych, jak również autorzy wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Atherosclerosis Society – EAS*) na temat postępowania w dyslipidemii 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 hipertrójglicydemia 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 obserwowano 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 brać pod uwagę 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 (tabela 9).

Po osiągnięciu docelowego stężenia 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 obecnymi 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 przy jego ocenie nie należy korzystać z tabeli Pol-SCORE.

8. RYZYKO REZYDUALNE

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

Kluczowe znaczenie w zapobieganiu chorobom układu krążenia 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 intensywnego leczenia statynami uzyskano obniżenie stężenia LDL-C do docelowego poziomu, ryzyko nadal istnieje [41]. U niektórych pacjentów ryzyko rezydualne można by obniżyć w wyniku wcześniejszego rozpoczęcia leczenia statynami, u innych w wyniku bardziej intensywnej terapii, u jeszcze innych w wyniku leczenia skojarzonego. Stąd rola lekarza rodzinnego we wczesnym rozpoznawaniu zaburzeń lipidowych oraz wdrażaniu zmian stylu życia i optymalizacji farmakoterapii. Inne zidentyfikowane czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, nadmierna konsumpcja 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. zmniejszenie stresu, leczenie depresji), społeczne (np. pomoc w uzyskaniu wsparcia i zapobieganiu izolacji) i środowiskowe (poprawa warunków życia i pracy). Rolę w jego ograniczaniu odgrywa personel medyczny, jakość zapewnianej opieki medycznej, organizacja systemu ochrony zdrowia oraz realizowana polityka zdrowotna [40].

Inicjatywy międzynarodowe podkreślają, że w praktyce lekarza rodzinnego należy zwrócić większą uwagę na aterogenną dyslipidemię (podwyższone stężenie TG i LDL-C, niskie stężenie HDL-C), występu-

jącą u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Jest ona często nierozpoznawana i nieleczona, przez co możliwa do uzyskania redukcja ryzyka nie jest osiągana [43]. Dotychczasowe randomizowane próby kliniczne dotyczące fibratów i kwasu nikotynowego nie potwierdzają wprawdzie zmniejszenia ryzyka rezydualnego związanego z obniżeniem TG i wzrostem HDL-C. Jedynym lekiem, dla którego potwierdzono zmniejszenie 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 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, obok statyn, można rozważyć też inne leki hipolipemizujące (dodatkowo obniżające stężenie 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 należy wdrażać celowane postępowanie obejmujące także wyżej wymienione zaburzenia.

9. NIEFARMAKOLOGICZNE METODY ZAPOBIEGANIA I LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Jednym z głównych celów definiowanego przez ESC postępowania w ograniczaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest walka z dyslipidemią. Celem nadrzędnym tej walki 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 pacjentów strategię postępowania.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji (*European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation – EACPR*) 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 nefarmakologicznych na poszczególne frakcje lipoprotein przedstawiono w tabeli 10.

9.1. Wpływ na TC i LDL-C

Największy wpływ na redukcję cholesterolu całkowitego oraz frakcji cholesterolu o niskiej gęstości ma zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych (*saturated fatty acids* – SFA) 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 płynącej z SFA na energię z jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (*monounsaturated fatty acids* – MUFA) można zredukować stężenia osoczowe LDL o 1,6 mg/dl, a w przypadku zamiany na energię z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA) 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 redukcję stężenia LDL-C (każde utracone 10 kg redukuje LDL-C o 8 mg/dl), natomiast zarówno nadwaga, jak i mała aktywność fizyczna są niezależnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Co więcej, 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 oraz zmniejszenie spożycia cukrów prostych, a także regularna aktywność fizyczna [6].

Redukcja masy ciała poprawia insulinowrażliwość tkanek, co bezpośrednio przekłada się na stężenia osoczowe TG. Czasami osiągnięcie prawidłowej masy ciała jest utrudnione przez nadpodaż kalorii zawartych w alkoholu. Alkohol spożywany w nad-

miarze (ponad 10–30 g/dobę) istotnie 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 powiązane 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, 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 wysokiej 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. Co więcej, tłuszcze nienasycone *trans* powodują wzrost stężeń LDL-C. Wzrost HDL-C obserwuje się po zwiększeniu spożycia SFA. Niestety jest on połączony ze wzrostem LDL-C, co w rezultacie nie przekłada się na korzystny efekt w zakresie minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, iż zamiana energii pochodzącej 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 nawyków żywieniowych indukujących stężenia HDL-C jest spożywanie alkoholu. Należy jednak pamiętać, iż dotyczy to wyłącznie spożycia alkoholu w dawkach umiarkowanych (do 30 g/dobę u mężczyzn oraz do 20 g/dobę u kobiet), a jego nadużywanie jest jednym z czynników ryzyka wielu chorób. W związku z ryzykiem uzależnienia oraz

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

Modyfikacje nefarmakologiczne	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 n-3	-	++ A	-

A, B, C – poziomy wiarygodności danych. Siłę wpływu danej interwencji oznaczono + lub - w następujący sposób: +++ zauważalny wpływ, ++ mniej wyrażony wpływ, + niewielki wpływ oraz - brak wpływu.

szkodliwością alkoholu nie powinno się zalecać jego spożywania pacjentom.

Korzystne działanie na stężenia HDL-C ma również redukcja masy ciała. Każdy 1 kg utraconej masy ciała przekłada się na wzrost stężenia HDL-C o ok. 0,4 mg/dl. Taki efekt zaobserwowano także, stosując aerobową aktywność fizyczną. Każde spalone 1000 kcal przekłada się na wzrost 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, wspomagające osiągnięcie celów terapeutycznych w zakresie stężeń TC oraz poszczególnych frakcji cholesterolu. Obecnie najlepiej przebadane oraz najsilniej działające są produkty spożywcze zawierające fitosterole. Poniżej przedstawiamy tylko kilka wybranych nutraceutyków o udokumentowanych właściwościach hipolipemizujących.

Fitosterole i stanole

Głównymi fitosterolami są sitosterol, kampesterol i stigmasterol. Występują one naturalnie w tłuszczach roślinnych, warzywach, świeżych owocach,

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

MUFA oraz PUFA

Na szczególną uwagę w tej grupie zasługują kwasy n-3. Ich spożywanie w ilości ok. 2–3 g/dobę przekłada się na redukcję TG o ok. 25–30% [32, 45]. Taka suplementacja może się jednak przełożyć na niewielki (ok. 5%) wzrost stężeń LDL-C. Stosowanie n-3 PUFA zalecane jest w leczeniu hipertrójglicydemii u pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami TG jako adiuwant do leczenia farmakologicznego.

Czerwony ryż drożdżowy

Mechanizm działania zawartych w fermentowanym ryżu barwników jest identyczny ze statynami. Wynika to z faktu, iż znajdująca się w nim monakolina K jest cząsteczką identyczną z lowastatyną [45]. Należy jednak pamiętać, iż dostępne na rynku produkty zawierające monakolinę K mogą się różnić co do dawki, co będzie się przekładało na siłę działania. Produkty te mogą jednak stanowić dobre rozwią-

zanie dla pacjentów we wczesnej (farmako)terapii dyslipidemii oraz dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia statynami.

9.5. Znaczenie zdrowego stylu życia

Jednym z częstszych, szeroko rozpowszechnionych w polskiej populacji czynników ryzyka dyslipidemii jest nawaga i otyłość [1, 11]. Postuluje się zatem, aby dążenie do prawidłowej masy ciała [wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) 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 krążenia.

Budowanie nawyków żywieniowych powinno się opierać nie tylko na prawidłowym bilansowaniu podaży i wydatkowania kalorii, lecz także na zapewnieniu odpowiednich proporcji podstawowych składników żywieniowych. Kwasy tłuszczowe nie powinny przekraczać 30% podaży energetycznej, a SFA nie powinno przekraczać 10% całkowitej podaży energii u osób bez dyslipidemii. U osób z zaburzeniami lipidowymi należy ograniczyć podaż w SFA diecie do maksymalnie 7% [6].

Optymalnie należy dążyć do zamiany SFA na MUFA oraz PUFA w codziennej diecie. Udaje się to dzięki stosowaniu diety opartej na produktach roślinnych. Takie budowanie nawyków żywieniowych jest spójne z najnowszą piramidą żywienia proponowaną przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Budowanie nawyków żywieniowych w oparciu o produkty roślinne pozwala również na podaż dużej ilości błonnika w diecie oraz 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 powinny przekraczać 10% podaży energetycznej [6].

Medycyna stylu życia jest jednym z najważniejszych elementów prewencji i leczenia zaburzeń lipidowych. Największą rolę w tym zakresie odgrywiają modyfikacje nawyków żywieniowych, aktywność fizyczna oraz suplementacja żywności funkcjonalnej. Wobec obecnych wytycznych, zmiana stylu życia powinna być propagowana w każdej grupie pacjentów [6, 32] jako stały i nieodłączny element leczenia zaburzeń lipidowych.

REKOMENDACJE

Modyfikacje nefarmakologiczne 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 kwasów tłuszczowych trans nienasyconych pochodzenia przemysłowego.

Dzienne spożycie owoców powinno wynosić co najmniej 200 g.

Dzienne 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: przynajmniej 150 min tygodniowo wysiłku o umiarkowanej intensywności lub co najmniej 75 min tygodniowo wysiłku o dużej intensywności.

10. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE DYSLIPIDEMII

10.1. Statyny

Historia leków hipolipemizujących, w tym statyn, mechanizm działania, stosowanie, skutki uboczne i efekty kliniczne 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 rosuwastatynę. 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 IDL – *intermediate density lipoprotein*). W badaniach porównawczych atorwastatyna i rosuwastatyna w dawce 10 mg/dobę po 6 tygodniach leczenia zmniejszyły stężenie LDL-C odpowiednio o 36,8% i 45,8%, w dawce 20 mg/dobę o 42% i 52,4%, a w dawce 40 mg/dobę o 47,8% i 55% [47]. Statyny umiarkowanie zmniejszają stężenie trójglicerydów. Atorwastatyna w dawkach 10 mg/dobę, 20 mg/dobę i 40 mg/dobę odpowiednio o 20%, 22,6% i 26,8%,

natomiast rosuvastatyna w tych samych dawkach odpowiednio o 19,8%, 23,7% i 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 rosuvastatyna 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 spowodowany jest wzrostem aktywności proproteinowej konwertazy subtilizyny/keksyny 9 (PCSK9) podczas leczenia statyną (mechanizm zwrotny związany ze zmniejszeniem stężenia LDL-C i zwiększeniem liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocytu). Enzym ten rozkłada receptory LDL w lizosomach hepatocytów i wobec tego po wprowadzeniu cząsteczek LDL-C do wnętrza komórek wątroby nie wracają one do błony komórkowej, aby przyłączyć kolejne lipoproteiny [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). Czynniki predysponującymi do wystąpienia miopatii są m.in. wiek powyżej 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, np. klarytromycyny, erytromycyny, azolowych leków przeciwgrzybiczych, diltiazemu, werapamilu, amiodaronu, fibratów (szczególnie gemfibrozylu), cyklosporyny, klopidoogrelu, sulfonamidów, sfermentowanego czerwonego ryżu [5, 32]. Statyny mogą wykazywać właściwości diabetogenne, jednak pomimo wystąpienia zaburzeń węglowodanowych lub 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].

Liczne randomizowane próby kliniczne dostarczyły silnych dowodów na dużą skuteczność statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby sercowo-naczyniowej. Im niższe stężenie LDL-C osiągnięto, tym mniejsze było ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych. Zależność taką jednoznacznie 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 umiarkowaną (5 badań z udziałem 39 612 pacjentów), łączy się ze znamienym spadkiem występowania epizodów sercowo-naczyniowych o 28% w przeliczeniu na redukcję LDL-C 1 mmol/l (~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 mają najlepiej udokumentowaną skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych.

Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL-C obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rosuvastatyna.

W czasie terapii należy zwracać uwagę na zgłaszane przez pacjenta objawy uboczne, 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 α , aktywowanych przez proliferatory peroksysomów – PPAR α [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 trójglicerydów związana jest z aktywa-

cją 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 trójglicerydów, 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 HDL-C o 10–25%. Obecnie znajdują zastosowanie głównie w hipertrójglicerydemii. W przypadku ciężkiej hipertrójglicerydemii farmakoterapię należy rozpocząć od fibratu, aby szybko zmniejszyć stężenie tego lipidu w surowicy, gdyż jest ona czynnikiem ryzyka ostrego zapalenia trzustki (OZT) [32, 46]. Spośród fibratów polecany jest fenofibrat. Najnowsze wytyczne ESC/EAS 2016 dotyczące postępowania w dyslipidemii dopuszczają rozważenie terapii skojarzonej statyna plus fenofibrat, gdy w czasie leczenia statyną stężenie TG pozostaje wciąż > 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 wiedzieć, że w 60–90% wydalane są przez nerki, co ogranicza ich stosowanie w przewlekłej chorobie nerek. Zaobserwowano także wzrost stężenia homocysteiny oraz przypadki OZT i choroby zatorowo-zakrzepowej [46].

W dużych badaniach klinicznych z fenofibratem u chorych na cukrzycę (*the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes – FIELD* i *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD*) zrandomizowanych do przyjmowania tego leku nie zaobserwowano wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z placebo [50, 51]. Obserwowano jednak korzyść pod tym względem (redukcja epizodów sercowo-naczyniowych) w podgrupach pacjentów, którzy mieli aterogenną dyslipidemię (zwiększone stężenie TG i zmniejszone stężenie HDL-C). Niestety brakuje dużych badań klinicznych z fibratami wyłącznie wśród pacjentów z aterogenną dyslipidemią. Trzeba mieć na uwadze, że amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) wycofała niedawno swoją aprobatę dla kojarzenia kwasu nikotynowego i fibratów ze statynami, ponieważ 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 hipertrójglicerydemia. Fibrat jest w tym przypadku lekiem pierwszego rzutu (patrz rozdział 10.9).

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

10.3. Ezetimib

Ezetimib wybiórczo hamuje absorpcję cholesterolu ze światła jelita cienkiego do enterocytów poprzez selektywne blokowanie białka transportującego sterole NPC1L1 (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 wychwyty przez wątrobę cholesterolu endogennego zawartego w lipoproteinach LDL.

Monoterapia ezetimibem w dawce 10 mg zmniejsza stężenie LDL-C w zakresie 15–25% [53–55]. Obserwuje się jednak dość dużą zmienność osobniczą. Uwarunkowane jest to zmiennością diety (przy diecie wysokocholesterolowej zwiększa się efekt hipolipemizujący leku) oraz prawdopodobnie zmiennością genów kodujących białko NPC1L1, dlatego też pewna grupa pacjentów może znacznie lepiej od innych reagować na leczenie samym ezetimibem [56]. Lek ten zmniejsza 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 ich komplementarnego działania, skutkuje większym spadkiem stężenia LDL-C niż w przypadku zastosowania monoterapii każdym z tych 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 oraz 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 pacjentów stosujących terapię skojarzoną znacznie częściej uzyskiwano docelowe, optymalne stężenie LDL-C,

a także większą redukcję stężenia 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]. Przeciwwskazany jest 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 powinien więc być stosowany jednocześnie z nimi [32].

DO ZAPAMIĘTANIA

Należy rozważyć zastosowanie ezetimibu w monoterapii 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 LDLR na powierzchni hepatocytu i wraz z cholesterolem LDL-C ulega procesowi endocytozy, a następnie degradacji kompleksów w lizosomach komórek wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów oraz we krwi, a tym samym do wzrostu stężenia LDL-C [66]. Odkrycie

tego mechanizmu było przypadkowe i dotyczyło pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami LDL-C i rozpoznaną autosomalnie dominującą hipercholesterolemią (mutacja typu *gain of function* białka PCSK9) oraz chorych z bardzo niskimi poziomami 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 cholesterolu LDL [67]. Było to podstawą do rozpoczęcia badań nad inhibitorami białka PCSK9 (głównie przeciwciałami monoklonalnymi), które mogłyby wspomóc statyny w skutecznej redukcji 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). 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 CVOT – *cardiovascular outcomes trials*), a pierwszych wyników możemy się spodziewać już w marcu 2017 r.

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

(1) w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo (2) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. W przypadku preparatu ewolokumab, ze względu na prowadzone badania u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (badania TAUSIG i TESLA), lek ten należy rozważyć do stosowania także w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii [69]. Leki te już są refundowane w wielu krajach Europy, w Polsce decyzja dotycząca refundacji pojawi się prawdopodobnie po zakończeniu badania FOURIER (z ewolokumabem, marzec 2017 r.) oraz ODYSSEY OUTCOMES (z alirokumabem, marzec 2018 r.), które odpowiedzą na pytania dotyczące skuteczności terapii i wpływu na punkty końcowe oraz bezpieczeństwa tego leczenia.

Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane inhibitorów PCSK9 w porównaniu ze statynami i/lub ezetimibem. U pacjentów można zaobserwować sporadycznie objawy (zaczerwienienie i bolesność) w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto mogą wystąpić typowe objawy dla stosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (< 5%), infekcje górnych dróg oddechowych (ok. 3%), ból pleców (ok. 3%), bóle stawów (ok. 2%), grypa (ok. 2%) i nudności (ok. 2%). Pomimo licznych badań i dyskusji nie potwierdzono zwiększonego ryzyka objawów mięśniowych (mialgii i miopatii), wzrostu enzymów wątrobowych i kinazy kreatyninowej, ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy czy objawów zaburzeń 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 utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C, oraz u pacjentów z nietolerancją statyn (patrz rozdział 12.3 oraz 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 poprawia istotnie kontrolę glikemii, jakkolwiek brakuje danych o wpływie takiego leczenia na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [70].

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

Żywice jonowymienne 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 jonowymienne należy przyjmować 4 godziny przed innymi lekami lub 1 godzinę po ich zażyciu. Najlepiej tolerowaną żywicą jest kolesewelam [73].

DO ZAPAMIĘTANIA

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

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

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 (*free fatty acids* – FFA) i ich napływ do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia ilości FFA dostarczanych do wątroby i tym samym produkcji VLDL. Obniżona synteza VLDL jest zaś przyczyną zmniejszonej produkcji IDL i LDL. Ponadto niacyna hamuje bezpośrednio wątrobową acylotransferazę dwuacylglicerolu 2 (DGAT2) – kluczowy enzym w syntezie trójglicerydów. Kwas nikotynowy zwiększa syntezę ApoA1 w wątrobie, co prowadzi do wzrostu stężenia HDL-C [74]. W dawce 2 g/dobę zmniejsza stężenie LDL-C o ok. 15–18%, TG o ok. 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, pomimo wzrostu stężenia HDL-C z 35 mg/dl (0,91 mmol/l) do 42 mg/dl (1,08 mmol/l), redukcji TG ze 164 mg/dl (1,85 mmol/l) do 122 mg/dl (1,38 mmol/l) oraz 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 laropirantem (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 leczenia zaburzeń lipidowych z podwyższonym stężeniem trójglicerydów i tylko jako leczenia alternatywnego. Jednocześnie została wycofana z użycia niacyna skojarzona z laropirantem.

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 zmniejszeniu stężenia LDL-C, ale nawet leczenie z zastosowaniem najsilniejszych z nich – rosuwastatyna w dawce 20–40 mg oraz atorwastatyna w dawce 40–80 mg – nie redukuje całkowicie 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 jego zmniejszenie (patrz rozdział 8) [78].

Z praktycznego punktu widzenia wydaje się, że najważniejsze są próby zmniejszenia ryzyka rezyduального związanego z LDL-C, gdzie obecnie największe znaczenie mają leki z grupy inhibitorów PCSK9 oraz ezetimib jako element leczenia skojarzonego ze statynami [79]. W tym przypadku musimy jednak poczekać na wyniki badań oceniających sercowo-naczyniowe punkty końcowe dla inhibitorów PCSK9 [79], musimy także pamiętać o negatywnej rekomendacji FDA po badaniu IMPROVE-IT odnośnie do ezetimibu, pomimo że EMA oraz najnowsze wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych rekomendują rozważenie ezetimibu jako leku drugiego rzutu (w połączeniu ze statynami), kiedy cel terapeutyczny nie jest osiągnięty pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn, u pacjentów z nietolerancją statyn lub przeciwwskazaniami do ich stosowania [32, 80]. Kolejnym lekiem, który skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C, jest kwas bempedojowy (ETC-1002), który działa poprzez hamowanie lizy ATP-cytrynianowej, natomiast w tym przypadku należy poczekać na wyniki badań III fazy, które odpowiedzą na pytanie o skuteczność terapii oraz jej bezpieczeństwo [81].

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

Inne połączenia lekowe nie wykazały skuteczności w redukcji ryzyka rezyduального związanego ze wzrostem HDL-C (zarówno w badaniach z kwasem nikotynowym, jak i inhibitorami CETP – ewacetrapibem, dalcetrapibem oraz torcetrapibem, wciąż trwają badania nad anacetrapibem) [82]. W tym miejscu warto wspomnieć o nowym leku, który może stanowić alternatywę nie tylko co do możliwości istotnego zwiększenia stężenia HDL-C i ApoA1, lecz także zmniejszenia procesu zapa-

lenia, szczególnie u chorych z cukrzycą [83]. Lek ten – RVX-208 – jest pierwszym doustnym lekiem selektywnie indukującym syntezę ApoA1 [83]. Musimy jednak poczekać na kolejne wyniki badań, by ostatecznie potwierdzić jego skuteczność i bezpieczeństwo.

DO ZAPAMIĘTANIA

Leczenie skojarzone daje możliwości skutecznego zmniejszenia sercowo-naczyniowego ryzyka rezydualnego, co ma szczególne znaczenie w grupie pacjentów wysokiego ryzyka.

Dotychczasowe badania wskazują na największą skuteczność leków zmniejszających stężenie LDL-C (ezetimibu i inhibitorów PCSK9) jako leków drugiego rzutu dodawanych do leczenia statynami.

Inne terapie związane z redukcją stężenia HDL-C czy TG nie wykazały skuteczności w dostępnych badaniach klinicznych. Wciąż potrzebujemy dalszych prób w celu potwierdzenia zasadności ich stosowania.

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

10.8. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych

Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia 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.

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 statyny z ezetimibem	IIa	B
jeśli cel terapii nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyny 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 pomimo 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 jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pomimo 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 poziomem LDL-C > 160 mg/dl (4,2 mmol/l) pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego 	IIb	C
leczenie statynami można rozważyć jako postępowanie pierwszego rzutu u chorych z grupy wysokiego ryzyka z hipertrójglicydemią 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) pomimo terapii statynami	IIb	C

*W Polsce niestosowane.

#Ewolokumab i alirokumab.

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 stężenie LDL-C wynosi 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) – redukcja co najmniej o 50%	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C o 50–60%): <ul style="list-style-type: none"> – atorwastatyna 40–80 mg/dobę – rosuwastatyna 20–40 mg/dobę – simwastatyna 40 mg + ezetimib 10 mg/dobę – atorwastatyna 20 mg + ezetimib 10 mg/dobę – rosuwastatyna 10 mg + ezetimib 10 mg/dobę <p><i>lub</i></p> <ul style="list-style-type: none"> bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C powyżej 60%): <ul style="list-style-type: none"> – atorwastatyna 40–80 mg + ezetimib 10 mg/dobę – rosuwastatyna 20–40 mg + ezetimib 10 mg/dobę <p>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</p>
duże ryzyko	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u pacjentów leczonych statyną jeżeli wyjściowe stężenie LDL-C wynosi 100–190 mg/dl (2,6–4,9 mmol/l) – redukcja co najmniej o 50%	< 130 mg/dl (3,3 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C co najmniej o 50%): <ul style="list-style-type: none"> – atorwastatyna 20–40 mg/dobę – rosuwastatyna 10–20 mg/dobę – simwastatyna 20–40 mg + ezetimib 10 mg/dobę – atorwastatyna 10–20 mg + ezetimib 10 mg/dobę – rosuwastatyna 5–10 mg + ezetimib 10 mg/dobę w przypadku wyjściowego stężenia LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) – bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C powyżej 60%): <ul style="list-style-type: none"> – atorwastatyna 40 mg + ezetimib 10 mg/dobę – rosuwastatyna 20 mg + ezetimib 10 mg/dobę <p>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</p>
umiarkowane i małe ryzyko	< 115 mg/dl (3 mmol/l)	–	<ul style="list-style-type: none"> – simwastatyna 20–40 mg/dobę – atorwastatyna 10–20 mg/dobę – rosuwastatyna 5–10 mg/dobę

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 połączenie 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 pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn w połączeniu z ezetimibem nadal utrzymuje się wysokie stężenie 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) pomimo terapii statynami.

10.9. Ciężka hipertrójglicerydemia

Ciężka hipertrójglicerydemia charakteryzuje się zwiększonym stężeniem TG w surowicy > 880 mg/dl (10 mmol/l), któremu nie towarzyszy podwyższone stężenie LDL-C [32]. Taki stan jest związany ze zwiększonym ryzykiem OZT. Wyróżnia się hipertrójglicerydemie rodzinną oraz zespół chylomikronemii. W różnicowaniu ciężkiej hipertrójglicerydemii przydatny jest test zimnej flotacji. Wykonuje się go w celu wykrycia chylomikronów. Po odwirowaniu surowicę pozostawia się na 16 godzin w lodówce, w temperaturze 4°C. Jeżeli po tym okresie na powierzchni surowicy zbiera się warstwa tłuszczu, przemawia to za obecnością chylomikronów [32].

Hipertrójglicerydemia rodzinna

Hipertrójglicerydemia rodzinna dziedziczy się autosomalnie dominująco. Zwykle objawia się w wieku dorosłym, po zadziaaniu czynników wyzwalających, takich jak: nieprawidłowa, wysokotłuszczowa dieta, duże spożycie węglowodanów (> 60% całkowitej ilości kalorii), alkohol, otyłość. Zawsze należy zweryfikować, czy pacjent nie przyjmuje leków zwiększających stężenie TG (tabela 13). W wielu przypadkach zastosowanie niskotłuszczowej diety i wyeliminowanie alkoholu pozwala obniżyć poziom 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 n-3 (2–4 g/dobę) [6, 32].

Zespół chylomikronemii

Bardzo wysokie stężenie TG może być również uwarunkowane niedoborem lipazy lipoproteinowej lub kofaktora lipazy – ApoC-II, dziedzicznym

Tabela 13. Wtórne przyczyny hipertrójglicerydemii

- predyspozycja genetyczna
- otyłość
- cukrzyca typu 2
- alkohol
- dieta bogata w cukry proste
- choroba nerek
- niedoczynność tarczycy
- ciąża (w trzecim trymestrze 2 razy zwiększa się stężenie TG)
- paraproteinemia i choroby autoimmunologiczne: toczeń układowy
- leki: glikokortykosteroidy, doustne estrogeny, niekardioselektywne leki β-adrenolityczne, tiazydy, retinoidy, tamoksifen, inhibitory proteaz stosowane w leczeniu HIV, cyklofosfamid, cyklosporyna, L-asparaginaza, fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne II generacji (klozapina, olanzapina)

autosomalnie recesywnie, mówimy wówczas o zespole chylomikronemii [86, 87]. W postaci homozygotycznej (częstość występowania 1/1 000 000) objawy pojawiają się już u noworodków. Do charakterystycznych objawów należą: żółtaki 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 w każdej postaci, 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 hipertrójglicerydemii rodzinnej, a rokowanie jest gorsze. U pacjentów w zespole chylomikronemii leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli uzyska się stężenie TG < 500 mg/dl (5,6 mmol/l). Podział hipertrójglicerydemii i rekomendacje postępowania przedstawiono w tabeli 14 [32, 86, 87].

Prewencja ostrego zapalenia trzustki w hipertrójglicerydemii

Hipertrójglicerydemia jest przyczyną około 10% wszystkich OZT. Należy pamiętać, że OZT może się rozwinąć nie tylko w przebiegu ciężkiej hipertrójglicerydemii [TG > 880 mg/dl (10 mmol/l)], lecz także przy stężeniach 400–880 mg/dl (4,5–10 mmol/l). Ryzyko OZT szczególnie wzrasta, gdy dodatkowo zadziała czynnik zwiększający produkcję VLDL, np. alkohol [86, 87].

DO ZAPAMIĘTANIA

Praktyczne wytyczne postępowania:

- 1) wysokie stężenie TG > 400 mg/dl (4,5 mmol/l) i objawy OZT – hospitalizacja;
- 2) 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 n-3, (d) u pacjentów z cukrzycą – włączenie intensywnej insulinoterapii. W większości przypadków spadek TG widoczny jest w ciągu 2–5 dni.

Tabela 14. Podział hipertrójglicydemii i rekomendacje postępowania

	Łagodna – umiarkowana	Ciężka
Stężenie trójglicerydów	150–880 mg/dl (1,7–10 mmol/l)	> 880 mg/dl (10 mmol/l)
Nadrzędny cel leczenia	redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego	redukcja ryzyka OZT
Pierwszorzędowy cel leczenia	docelowy LDL-C	redukcja TG
Drugorzędowy cel leczenia	docelowy nie-HDL-C	docelowy LDL-C i nie-HDL-C, jeżeli ryzyko OZT się zmniejszy
Leczenie niefarmakologiczne	modyfikacja trybu życia, redukcja masy ciała, regularny wysiłek fizyczny, dieta niskotłuszczowa, zaprzestanie picia alkoholu	modyfikacja trybu życia, redukcja masy ciała, bezwzględny zakaz picia alkoholu, restrykcyjna dieta niskotłuszczowa, leczenie OZT 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 n-3 (2–4 g/dobę) przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny	fibrat, w skojarzeniu z kwasami n-3 (2–4 g/dobę) 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

OZT – ostre zapalenie trzustki

*Niedostępny w Polsce.

11. AFEREZA LDL-C – METODOLOGIA, WSKAZANIA

LDL-afereza to metoda szybkiego usuwania lipo-protein LDL z surowicy. Pomimo wysokich kosztów i czasochłonności jest bardzo ważną adiuwantową terapią homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (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, ścięgien [92]. Jeden zabieg pozwala na obniżenie stężenia LDL-C o 55–70% [93]. Zabiegi LDL-aferezy należy powtarzać co 1 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 przetaczane z powrotem pacjentowi razem z elementami komórkowymi. Zabieg trwa ok. 4 godzin. W trakcie aferezy z osocza usuwane są nie tylko LDL-C, lecz także VLDL, fibrynogen, Lp(a), α2-makroglobulina i czynniki krzepnięcia [91]. Czas rozpoczęcia terapii zależy od odpowiedzi pacjenta na leki hipolipemizujące oraz obecności choroby wieńcowej (ryzyka

pacjenta) [91–93]. Im wcześniej zostanie rozpoczęta, tym lepsze rokowanie dla chorego. Jeżeli jest to możliwe, stosowanie LDL-aferezy 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 oraz małopłytkowość. Ze względu na ryzyko hipotonii u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, zaleca się w dniu zabiegu ominięcie dawek leków hipotensyjnych. W przypadku zastosowania siarczanu dekstranu lub hemo-perfuzji przyjęcie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny wiąże się z ryzykiem ciężkiej hipotonii i jest przeciwwskazane [94]. U pacjentów wymagających stałej doustnej antykoagulacji warfaryną lub acenokumarem przed zabiegiem LDL-aferezy należy przerwać leczenie na co najmniej 4 dni i włączyć heparynę drobnocząsteczkową. Należy monitorować morfologię oraz poziom żelaza i w razie potrzeby suplementować. Nie należy przerywać leczenia przeciwplatekowego.

Zabiegi LDL-aferezy powinno się wykonywać tylko w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach. W Polsce

w czasie tworzenia niniejszych wytycznych funkcjonują trzy takie ośrodki: w Gdańsku, Poznaniu oraz 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 heterozygotyczną postacią FH (HeFH), kiedy pomimo maksymalnych dawek statyn obserwuje się dalszy postęp objawowej klinicznie miażdżycy.

LDL-aferezę zaleca się, gdy pomimo diety i maksymalnej tolerowanej farmakoterapii stężenie LDL-C wynosi przez 6 miesięcy ≥ 300 mg/dl (7,7 mmol/l) lub ≥ 200 mg/dl (5,2 mmol/l) u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową.

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 dorosłych.

Celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l, poniżej 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].

Postępowanie lecznicze w dyslipidemii u dzieci i młodzieży obejmuje edukacją 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 z opiekunami. Konieczne jest zaplanowanie wystarczającej ilości czasu na przekazanie informacji, a w razie potrzeby realizacja tego zadania nawet w czasie wielu wizyt. Informacje powinny dotyczyć przyczyn i skutków zaburzeń lipidowych, czynników ryzyka chorób serca i naczyń oraz zasad i znaczenia terapii. Należy stosować

zindywidualizowane poradnictwo oraz ujawnić poglądy, obawy i wrażliwości młodego pacjenta i jego rodziny. Również decyzje dotyczące postępowania powinny być podejmowane wspólnie. Zasadne jest minimalizowanie ryzyka przekazywania sprzecznych rad, zwłaszcza przez lekarzy i pielęgniarki tej samej praktyki, ale także przez personel medyczny opieki specjalistycznej. Ułatwieniem w realizacji zadań edukacyjnych są wypracowane wcześniej właściwe relacje terapeutyczne oraz znajomość uwarunkowań psychospołecznych, zarówno tych ułatwiających (np. pozytywne emocje, wysoki status socjalny), jak i utrudniających zmianę zachowań (stres, napięcia w rodzinie, izolacja społeczna) [6, 98]. Zmiany w zakresie stylu życia obejmują wprowadzenie i utrwalenie prawidłowego sposobu odżywiania, nacisk na zwiększenie aktywności fizycznej, normalizację masy ciała, zapobieganie paleniu biernemu, a u młodzieży zakaz palenia czynnego oraz konsumpcji alkoholu. Zmiany stylu życia należy wprowadzić u każdego dziecka powyżej 2. roku życia, u którego stwierdza się: stężenie LDL-C > 130 mg/dl (3,4 mmol/l) i/lub podwyższone stężenie TG [u dzieci 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. roku życia. 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 ona poza opiekę gwarantowaną w ramach NFZ) lub do poradni specjalistycznej (kardiologicznej, chorób metabolicznych), która zapewnia takie świadczenia. Podwyższone stężenie LDL-C jest wskazaniem do: zmniejszenia podaży energii pochodzącej z tłuszczów do 30%, w tym $< 7\%$ z tłuszczów nasyconych, zastąpienia tłuszczów nasyconych nienasyconymi oraz ograniczenia podaży cholesterolu < 200 mg/dobę [96]. Rekomendowane jest zwiększone spożycie błonnika pokarmowego (ok. 10 g w 5. roku życia, 15 g w 10. roku życia oraz 20 g w 15. roku życia), ryb morskich, warzyw, owoców, orzechów i nasion, konsumpcja odtłuszczonego mleka, wprowadzenie do diety steroli i stanoli roślinnych (do 20 g/dobę) [97, 100]. Podwyższone stężenie TG jest wskazaniem do zmniejszenia spożycia cukrów prostych, zwiększe-

Tabela 15. Rozpoczynanie 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 \geq 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 \geq 160 mg/dl (4,2 mmol/l)
z cukrzycą	LDL-C \geq 130 mg/dl (2,6 mmol/l)
bez czynników ryzyka lub z czynnikami ryzyka	TG \geq 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 < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), BMI 95.–97. percentyla, przewlekła choroba zapalna (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy), zespół nefrotyczny.

nia 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 należy zalecić ograniczenie czasu spędzonego przed telewizorem lub komputerem do 2 godz. 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 \geq 10 lat, przedstawiono w tabeli 15.

Terapię statynami lekarz rodzinny może wdrożyć u dzieci > 10. roku życia [z wyjątkiem dzieci z FH, gdzie Forum Ekspertów Lipidowych w Polsce rekomenduje stosowanie statyn > 8. roku życia, a u dzieci z postacią homozygotyczną < 8. roku życia przy stężeniach LDL-C > 500 mg/dl (12,9 mmol/l)] [96]. Należy kierować się 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 leczeniem należy oznaczyć aktywność aminotransferaz oraz

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

Nazwa leku (leków)	Dawki wstępna i 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. roku życia) lub 40 mg (do 18. roku życia)	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
żywice 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, podwyższony poziom aminotransferaz	nadwrażliwość na lek, zaburzenia czynności wątroby, niewyjaśniony wysoki poziom aminotransferaz

*Brak precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci.

**W Polsce niedostępny.

kinazy kreatynowej. Po ok. 6 tygodniach od wprowadzenia statyny należy ponownie skontrolować poziom 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. roku życia. Brak 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 w zakresie stylu życia obejmują podobne elementy jak u osób dorosłych, leczenie dietetyczne w praktyce lekarza rodzinnego należy rozpoczynać 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 > 10. roku życia (> 8. roku życia u dzieci z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią), rozpoczynając od najniższej dostępnej dawki.

12.2. Podeszły wiek

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 lat o ok. 50% [hazard ratio (HR) – 0,44], u pacjentów w wieku 80–89 lat o 15% (HR – 0,85) [25, 103].

Najważniejszą metodą zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym w wieku podeszłym jest propagowanie zdrowego trybu życia. Do tej pory 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 rosuwastatyną w podgrupie osób starszych i młodszych (poniżej 70. roku życia) 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 przed 75. rokiem życia, zasadne wydaje się jego kontynuowanie. Najnowsze wytyczne ESC/EAS (2016) dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych zalecają, by u osób w wieku podeszłym bez choroby wieńcowej leczenie hipolipemizujące rozważyć przy obecności co najmniej 1 czynnika ryzyka, poza wiekiem, spośród następujących: palenie papierosów, 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) i eliminacji (pogorszenie funkcji nerek, wolniejszy metabolizm wątrobowy) [32, 107-110]. Dodatkowo leczenie w tej grupie chorych komplikuje wielochorobowość, konieczność stosowania polifarmakoterapii oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Wiek podeszły jest niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka nietolerancji statyn [5]. W związku z tym Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych zaleca leczenie osób w wieku podeszłym statynami o właściwościach hydrofilnych (rosuwastatyna, prawastatyny) z uwagi na większe bezpieczeństwo 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, np. niedoczynność tarczycy, ostra ciężka infekcja, rozległy zabieg chirurgiczny, niedożywienie, pamiętając zarazem, że przerwanie terapii zwiększa śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych [5].

DO ZAPAMIĘTANIA

U pacjentów w podeszłym wieku z chorobą sercowo-naczyniową leczenie statynami należy stosować według 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, poniżej 65. roku życia).

W prewencji pierwotnej rozpoczęcie leczenia statynami należy rozważyć przy obecności co najmniej 1 czynnika ryzyka poza wiekiem, spośród takich, jak: nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, cukrzyca czy dyslipidemia.

12.3. Rodzinna hipercholesterolemia

Rodzinna hipercholesterolemia występuje najczęściej w postaci heterozygotycznej (HeFH). Postać homozygotyczna spotykana jest bardzo rzadko (wg ostatnich danych epidemiologicznych z częstotliwością 1 : 300 000). W Polsce na podstawie metaanalizy sześciu dużych badań obserwacyjnych, opierając się na kryteriach Dutch Lipids Clinics Network, FH rozpoznano w przybliżeniu u 1 na 250 osób w wieku 20–79 lat [24], co daje w przybliżeniu 122 590 osób z FH w Polsce (na podstawie danych GUS dotyczących liczby ludności w Polsce z 2014 r.). Przyczyny, kryteria rozpoznania i postę-

powanie w FH były ostatnio przedmiotem kilku publikacji towarzystw naukowych i innych grup eksperckich [111–115].

Przyczyną FH najczęściej jest mutacja genu receptora LDL. Rzadszą przyczyną może być mutacja genu białka LDL (ApoB), a najrzadszą (1–3%) – mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu proproteinowej konwertazy subtilizyny/keksyny 9 (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-C 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 między 20. a 39. rokiem życia może być nawet 100-krotnie większa niż w tej samej populacji bez choroby [2, 116]. Rozpoznanie kliniczne uwzględnia duże stężenie LDL-C u pacjenta i krewnych I stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci), przedwczesną chorobę sercowo-naczyniową u pacjenta i krewnych I stopnia, żółtaki ścięgien (nie zawsze), przedwczesny starczy rąbek rogówkowy (tab. 17).

Tabela 17. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) według Dutch Lipid Clinic Network [3, 32]

Badanie	Kryteria	Liczba punktów
wywiad rodzinny	krewny I stopnia z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową i/lub z LDL-C > 95. centyla (190 mg/dl, 5,0 mmol/l)	1
	krewny I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub < 18. roku życia z LDL-C > 95. centyla (155 mg/dl, 4,0 mmol/l)	2
osobniczy wywiad chorobowy	przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa (przed 55. rokiem życia u mężczyzn i przed 60. rokiem życia u kobiet)	2
	przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
badanie przedmiotowe	żółtaki ścięgien	6
	rąbek starczy rogówki przed 45. rokiem życia	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.

Badanie genetyczne, chociaż przesądza o rozpoznaniu, nie ma wpływu na leczenie. Doświadczenia ośrodków europejskich wskazują, że badanie genetyczne w celu potwierdzenia rozpoznania wykonuje się u mniej niż 25% pacjentów. Wynika to z faktu, że wykonanie badania stężenia LDL-C u najbliższych członków rodziny wraz z dokładnym wywiadem i badaniem przedmiotowym pozwala nie tylko na uprawdopodobnienie rozpoznania, lecz także na kliniczne rozpoznanie HeFH u tych osób i ich leczenie.

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

DO ZAPAMIĘTANIA

Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia występuje znacznie częściej niż dotychczas uważano – w Polsce jest to 1 przypadek na 250 dorosłych osób w populacji (prawie 125 000 osób w wieku powyżej 20 lat).

Diagnostykę kaskadową należy przeprowadzić w odniesieniu do wszystkich członków rodziny pacjenta.

Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia bardzo istotnie zwiększa ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej.

W HeFH stosuje się intensywne leczenie statynami – atorwastatynę w dawce 40–80 mg/dobę lub rosuwastatynę 20–40 mg/dobę.

Jeśli docelowe stężenie LDL-C [< 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową] nie zostanie osiągnięte, należy rozważyć dodanie ezetimibu. Jeśli cel nadal nie zostanie osiągnięty lub występuje nietolerancja 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 mówimy o tzw. aterogenicnej dyslipidemii, w przebiegu której obserwujemy przede wszystkim hipertrójglicydemię, niskie stężenie HDL-C, natomiast stężenie LDL-C może być podwyższone lub prawidłowe z przewagą frakcji sdLDL, co dodatkowo zwiększa ryzyko u tych pacjentów [32]. Wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z zespołem metabolicznym jest znacznie wyższy 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 dwukrotnym 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 traktowana jest jako ekwiwalent choroby sercowo-naczyniowej (szczególnie cukrzyca z powikłaniami lub innymi czynnikami ryzyka) [6]. Wszystkie osoby z cukrzycą traktowane są jako pacjenci wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka i w związku z tym powinny być intensywnie leczone z wykorzystaniem interwencji nefarmakologicznych 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. roku życia ze współistniejącymi czynnikami ryzyka i uszkodzeniami narządowymi należy

traktować jako osoby 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 to obniżenie stężenia nie-HDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) [32]. Począwszy od badania Heart Protection Study (HPS), wyniki badań naukowych wskazują na to, że wszyscy pacjenci z cukrzycą typu 2 odnoszą istot-

REKOMENDACJE

U osób z zespołem metabolicznym zaleca się redukcję masy ciała poprzez zmianę nawyków żywieniowych i wzmocniony wysiłek fizyczny (klasa i poziom rekomendacji: IA).

Pacjenci z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub ciężką przewlekłą chorobą nerek, a także ci powyżej 40. roku życia z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka lub uszkodzeniami narządowymi powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oraz jako cel drugorzędowy w celu obniżenia stężenia nie-HDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (klasa i poziom rekomendacji: IB).

Pacjenci z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej i/lub uszkodzenia narządowego powinni być leczeni w celu redukcji stężenia < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) oraz jako cel drugorzędowy w celu obniżenia stężenia nie-HDL-C < 130 mg/dl (3,3 mmol/l) i ApoB < 100 mg/dl (klasa i poziom rekomendacji: IB). W przypadku braku pożądanego efektu terapii z zastosowaniem statyn powinno się rozważyć dołączenie do leczenia ezetimibu (klasa i poziom rekomendacji: IIaB).

U osób z cukrzycą 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: IIbB).

Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się poziomem LDL-C > 160 mg/dl pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w połączeniu z ezetimibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn (klasa i poziom rekomendacji: IIbC).

Osoby z cukrzycą typu 1 ze współistniejącą mikroalbuminurią i przewlekłą chorobą nerek powinny być leczone statynami bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C w celu obniżenia wyjściowego stężenia LDL-C przynajmniej o 50% (klasa i poziom rekomendacji: IC).

ne 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 aterogennej (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 z cukrzycą. Co więcej, obecne zalecenia ESC/EAS (2016) jednoznacznie wskazują, że u wszystkich osób z hipertrójglicerydemią leczonych statynami terapię fibratem można rozważyć przy stężeniu TG > 200 mg/dl (2,3 mmol/l) [32].

U pacjentów z cukrzycą 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. Osoby z cukrzycą typu 1 ze współistniejącą mikroalbuminurią i przewlekłą chorobą nerek powinny być leczone statynami niezależnie od wyjściowych poziomów LDL-C. Należy dążyć u nich do obniżenia wyjściowej wartości LDL-C przynajmniej o 50% [32].

12.5. Choroba niedokrwienna serca

Stabilna choroba niedokrwienna serca

Zasady leczenia dyslipidemii u osób z chorobą niedokrwienną serca (stabilna dusznica, stan po rewaskularyzacji mięśnia sercowego, stan po zawale serca) nie odbiegają od zasad postępowania u innych pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Podstawowym celem leczenia dyslipidemii jest stężenie LDL-C, przy czym docelowe stężenie cholesterolu zależy od jego stężenia wyjściowego [6, 32] (tab. 18).

Podstawą terapii dyslipidemii jest leczenie niefarmakologiczne, niemniej niezwłocznie po rozpoznaniu dyslipidemii należy włączyć farmakoterapię. Lekami pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca są statyny. Leczenie hipercholesterolemii, szczególnie u osób niebędących w wieku podeszłym, należy rozpocząć od dawki statyny pozwalającej z dużym prawdopodobieństwem osiągnąć docelowe stęże-

Tabela 18. Cel leczenia dyslipidemii w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C

Wyjściowe stężenie LDL-C	Docelowe stężenie LDL-C
> 135 mg/dl (3,5 mmol/l)	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)
70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l)	zmniejszenie stężenia o co najmniej 50%

nie cholesterolu. Jedynie u osób z dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych statyn leczenie należy 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 lek hipolipemizujący o innym mechanizmie działania. W pierwszym rzędzie 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 w leczeniu należy zastosować leki z innych grup (np. ezetimib, ewentualnie inhibitor PCSK9) lub ich skojarzenie [32]. W pojedynczych przypadkach pomocne mogą się okazać leki z grupy fibratów, a także produkty żywnościowe wzbogacone w stanole lub sterole.

DO ZAPAMIĘTANIA

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu 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 sprawdzić stężenie LDL-C i odpowiednio zmodyfikować leczenie [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 rosuvastatyną 40 mg lub atorwastatyną 80 mg). 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 stosowane w powyższych grupach statyny w dużych dawkach zmniejszają ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z małymi dawkami [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 jest związane 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 miałyby być niewydolność serca.

Należy rozważyć kontynuację leczenia statyną u osób z niedokrwienną niewydolnością serca.

12.7. Udar

Stosowanie statyn w prewencji pierwotnej zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu średnio o 22% [125]. Analogiczny efekt leków z tej grupy stwierdzono u pacjentów po udarze mózgu o etiologii niedokrwiennej innej niż sercowozatorowa [126]. Pacjenci po przebytych udarze lub przejściowym niedokrwienu mózgu często są obarczeni nie tylko ryzykiem ponownego wystąpienia zdarzenia mózgowo-naczyniowego, lecz 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 bądź 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 wysokim i bardzo wysokim ryzykiem w prewencji pierwotnej udaru.

Intensywne leczenie statynami należy zalecać pacjentom po przebytych udarze mózgu lub przejściowym niedokrwieniu mózgu o etiologii niedokrwiennej, innej niż sercowozatorowa, w prewencji wtórnej udaru.

Leczenie hipolipemizujące należy zalecać pacjentom z innymi chorobami o podłożu miażdżycowym w prewencji pierwotnej udaru.

12.8. Przewlekła choroba nerek

W związku z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych z przewlekłą chorobą nerek wdrożenie leczenia statyną oparte jest na całkowitej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i wytycznych prewencji [6]. Jednocześnie warto zauważyć, na podstawie danych Alberta Kidney Disease Network, iż u osób z przewlekłą chorobą nerek niepoddawanych dializoterapii bezpośredni związek ryzyka sercowo-naczyniowego z LDL-C jest słabszy niż w populacji ogólnej [127]. Może być to związane ze zwiększoną rolą aterogennej dyslipidemii u chorych z przewlekłą chorobą nerek, charakteryzującej się niższymi stężeniami LDL-C i podwyższonym stężeniem małych gęstych LDL, obniżeniem stężenia HDL i podwyższeniem stężenia trójglicerydów. Dlatego u osób z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek niewymagających dializoterapii samo stężenie LDL-C może być mniej pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia [127]. Decyzja ta powinna być zależna od oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie wieku pacjenta oraz stopnia niewydolności nerek i/lub wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*) [127, 128]. Zgodnie z tą oceną częstość zgonów sercowo-naczyniowych oraz zawału serca

niezakończonego zgonem wśród 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]. Wytyczne KIDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) określają 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). Statyny metabolizowane przez CYP3A4 mogą wywoływać efekty uboczne w związku z licznymi interakcjami lekowymi i nie są zalecane [129, 130].

Korzyści z zastosowania terapii statynowej odnotowano u chorych w stadium II i III przewlekłej choroby nerek (na podstawie *Pravastatin Pooling Project* – 19 737 pacjentów ze średnim czasem obserwacji 64 miesięcy, oraz *Heart Protection Study* – największe badanie dotyczące statyn). Największe korzyści odnoszą pacjenci ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą [131]. Brakuje jasnych dowodów pozwalających jednoznacznie potwierdzić korzyści z zastosowania terapii statyną lub statyną/ezetimibem u dorosłych w V stadium przewlekłej choroby nerek poddawanych dializoterapii. Śmiertelność sercowo-naczyniowa w tej grupie pacjentów jest związana przede wszystkim z niewydolnością serca oraz zaburzeniami rytmu serca [131, 132]. Zaleca się jednakże kontynuację terapii u chorych, którzy otrzymywali leczenie 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 hipertrójglicydemii oraz wykluczenia modyfikowalnych, wtórnych przyczyn dyslipidemii [32]. Kontrola profilu lipidowego jest zalecana jedynie wtedy, jeśli wpłynie to na decyzje kliniczne, np. w monitorowaniu stosowania przez pacjenta statyn lub w celu określenia 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego u młodszych chorych 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 oraz analizach *post-hoc* podgrup pacjentów pochodzących z dużych badań klinicznych poświęconych statynom.

Podsumowując – pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium III–V są uważani za grupę bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 5). Intensywne leczenie z zastosowaniem statyn i/lub ezetimibu jest zalecane u pacjentów niewymagających dializoterapii. U chorych dializowanych, lecz wolnych od chorób sercowo-naczyniowych spowodowanych miażdżycą statyny nie powinny być włączane lub wymaga to wyjątkowej ostrożności [32].

REKOMENDACJE

Pacjenci w stadium III–V przewlekłej choroby nerek należą do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (klasa i poziom rekomendacji: IA).

U chorych niewymagających dializoterapii w leczeniu zalecane są statyny lub statyny w połączeniu z ezetimibem (klasa i poziom rekomendacji: IA).

U chorych wymagających dializoterapii, lecz bez jawnych chorób sercowo-naczyniowych nie zaleca się włączenia statyn (klasa i poziom rekomendacji: IIIA). Jeśli pacjent jest leczony statyną lub statyną z ezetimibem, lecz wymaga rozpoczęcia dializoterapii, zaleca się kontynuację leczenia statyną (klasa i poziom rekomendacji: IIaC).

12.9. Choroba naczyń obwodowych

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

DO ZAPAMIĘTANIA

U pacjentów z miażdżycą obwodową cele terapeutyczne są identyczne jak w innych grupach 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 maksymalnych tolerowanych dawkach.

Bardzo ważna jest także nefarmakologiczna modyfikacja stylu życia, w tym niepalenie oraz aktywność fizyczna, trening marszowy bowiem nie tylko korzystnie wpływa na poziom lipoprotein, lecz także 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 wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, który nie zawsze jednak jest związany ze wzrostem stężenia TC oraz LDL-C (tzw. paradoks lipidowy) [134]. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w takich chorobach jak układowy toczeń rumieniowaty, łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, zespół antyfosfolipidowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie kręgosłupa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy choroba Leśniewskiego-Crohna wiąże się z zapaleniem naczyń i dysfunkcją śródbłonna, a w efekcie z 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

DO ZAPAMIĘTANIA

Nie ma wskazań do prewencyjnego stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności chorób autoimmunologicznych, zaś zapobieganie i leczenie dyslipidemii nie odbiega od ogólnych zasad postępowania w tym zakresie.

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

stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych czy też chorób o etiologii zapalnej, zaś zapobieganie i leczenie dyslipidemii nie odbiega od ogólnych zasad postępowania w tym zakresie. Warto jednak pamiętać, że w przypadku chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych i zapalnych może dochodzić do wzrostu stężenia parametrów lipidowych w następstwie leczenia przeciwzapalnego tych chorób [139].

12.11. Ciąża i okres karmienia

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 zaliczane są do kategorii X (ryzyko związane ze stosowaniem tych leków znacznie przewyższa jakiegokolwiek korzyści). Należy podkreślić, iż u pacjentek stosujących przewlekłe statyny ryzyko uszkodzenia płodu nie jest duże i w sytuacji przypadkowego zajścia w ciążę należy kobietę uspokoić oraz niezwłocznie poinformować o tym fakcie ginekologa-położnika [141, 142]. Jedynymi bezpiecznymi lekami hipolipemizującymi 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 w okresie rozrodczym z FH [140] należą doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów, wkładki wewnątrzmaciczne i prezerwatywy. Doustne środki antykoncepcyjne o dużej zawartości estrogenów mogą zwiększać stężenie trójglicerydów i LDL-C, stąd też istotne jest monitorowanie lipidogramu u kobiet z FH stosujących tego rodzaju środki. Niezbędne są także konsultacje lekarskie u wszystkich kobiet w okresie rozrodczym, u 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 w ciąży są żywice jonowymienne (nie dostępne obecnie w Polsce).

12.12. Zaburzenia poznawcze

Leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi stanowi szczególne wyzwanie zarówno w kontekście farmakoterapii dyslipidemii (interakcje z innymi lekami), współpracy pacjentów, jak i danych wskazujących, iż bardzo znaczące obniżenie LDL-C może skutkować zaostrzeniem zaburzeń poznawczych. Problem zaburzeń poznawczych pominięto w szeregu kluczowych wytycznych, ale szczególnie w aspekcie wprowadzania nowych leków hipolipemizujących powinny być one szczegółowo monitorowane. 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 efekty 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 z badań obserwacyjnych wykazały 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]. Brakuje obecnie 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 efektu działania statyn.

DO ZAPAMIĘTANIA

U chorych z zaburzeniami poznawczymi należy stosować wszystkie zalecenia leczenia dyslipidemii w zależności od poziomów lipidów, 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 ryzyka działań ubocznych w leczeniu dyslipidemii [4, 98]. Pacjenci z tych grup byli typowo wyłączani z dużych randomizowanych badań klinicznych, dlatego dowody naukowe są słabe i prowadzą do

kontrowersji i różnic w podejściu w publikowanych dotychczas wytycznych. Ostatnie badania wskazują także, że u pacjentów paliatywnych przerwanie leczenia statynami nie wiązało się z pogorszeniem parametrów sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności, za to istotnie poprawiało jakość życia [150]. Dane te to wciąż za mało, by wyciągać jakiegokolwiek wnioski, natomiast na pewno czasami należy rozważyć indywidualne podejście do pacjenta, pamiętając jednak zawsze, że przerwanie leczenia statynami może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [4, 5].

Wstępne i małe badania nie wskazują na zwiększoną hepatotoksyczność statyn u pacjentów z omawianych grup, choć powinno się uwzględnić możliwe interakcje lekowe, szczególnie że nierzadko chorzy ci przyjmują jednocześnie wiele innych leków. Należy zwrócić szczególną uwagę na interakcje statyn z inhibitorami proteaz u pacjentów z HIV ze względu na metabolizm przez CYP3A4, co prowadzi do zwiększonego ryzyka miopatii i rhabdomyolizy [32]. Podczas gdy w wymienionych grupach pacjentów stężenia TC oraz LDL-C są często obniżone, leczenie może negatywnie wpływać na profil lipidowy. Terapia antyretrowirusowa o wysokiej aktywności (*highly active antiretroviral therapy* – HAART), przede wszystkim z zastosowaniem inhibitorów proteaz, wpływa 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 stosowanie 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 (nieдоступna w Polsce) oraz 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 lekiem efawirenz (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* – NNRTI) nie jest zalecane.

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

Cele terapeutyczne powinny odpowiadać celom terapeutycznym pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

U większości pacjentów z HIV leczonych antyretrowirusowo postępowanie nefarmakologiczne jest niewystarczające i należy rozważyć dołączenie do terapii statyn. Przy nietolerancji statyn opcją terapeutyczną jest ezetimib.

12.14. Choroby wątroby

Przez lata wzrost stężenia aminotransferaz był uważany przez lekarzy za przeciwwskazanie do stosowania statyn, co wiązało się z tym, że nierzadko pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie byli w ogóle leczeni hipolipemizująco [5]. Dopiero kolejne badania eksperymentalne, kliniczne i obserwacje kohortowe 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 podczas terapii występuje rzadko (< 1%) i ma charakter przejściowy [5]. W lutym 2012 roku FDA pierwsza rekomendowała, że pomiary enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaninowa – ALT) należy wykonywać przed rozpoczęciem terapii i nie ma konieczności rutynowej kontroli w trakcie jej kontynuowania, a jedynie w przypadku występowania objawów klinicznych [5]. Kolejne towarzystwa i opinie ekspertów, w tym Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (*International Lipid Expert Panel* – ILEP) [5] czy najnowsze wytyczne ESC/EAS 2016, podtrzymały tę opinię [32].

Co więcej, dostępne badania wskazują, że leczenie statynami powinno być kontynuowane i pacjenci mogą odnieść korzyści nawet w przypadku występowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i C (*hepatitis C virus* – HCV), ale nie w przypadku postaci ostrej i aktywnej [5, 153]. Korzyści mogą dotyczyć istotnego zmniejszenia ryzyka raka wątrobowokomór-

kowego – nawet o 28% u pacjentów z HBV i HCV – czy zmniejszenia występowania wirusa zapalenia wątroby typu C we krwi poprzez hamowanie jego replikacji [5, 154].

Dostępne badania wskazują także na korzystną rolę statyn u chorych z pierwotną marskością żółciową wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC), jeśli chodzi o przebieg samej choroby, ale przede wszystkim o zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów [5]. Jeszcze większe korzyści można odnotować u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) oraz stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), które obecnie znacznie częściej prowadzą do marskości niż choroba alkoholowa [5]. W przebiegu tych chorób często występują hipertrójglicerydemia ze zmniejszonym poziomem HDL-C i wzrostem występowania aterogennych subfrakcji lipoprotein VLDL oraz LDL [5]. Dostępne badania wykazały, że terapia statynami bardzo skutecznie zmniejsza ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z NAFLD w porównaniu z pacjentami niestosującymi statyn (68% vs 39%, $p = 0,007$) [154]. Dostępne badania wskazują także, że leczenie statynami w tych grupach pacjentów jest bezpieczne [5, 32]. W związku z tym u pacjentów z NAFLD lub NASH, u których stwierdza się wyjściowo stężenie ALT > 3 razy górna granica normy (GGN), można rozważyć włączenie statyny w niskich dawkach, z koniecznością monitorowania ALT 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 (ALT) 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 lub NASH leczenie statynami jest bezpieczne, przyczynia się do poprawy przebiegu choroby oraz znacznie istotniej 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 – 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), lecz 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:

- 1) niemożność tolerowania co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w każdej dawce,
- 2) nietolerancja związana z potwierdzonymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem statyn i/lub istotnym wzrostem markerów (kinazy kreatynowej),
- 3) zmniejszenie występowania (poprawa) objawów klinicznych i/lub parametrów biochemicznych po zmniejszeniu dawki statyny lub przerwaniu terapii,
- 4) 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 ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo pojawienia się nietolerancji statyn, m.in.: aktywność fizyczna, szczególnie po jej rozpoczęciu lub zwiększeniu intensywności, choroby wątroby i/lub nerek, niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy D [157], picie alkoholu, choroby reumatyczne, duże

zabiegi chirurgiczne, mała masa ciała, płeć żeńska czy też podeszły wiek [5, 158]. Wspomniany konsensus przygotowany przez ILEP przedstawił szczegółowo wszystkie powyższe czynniki ryzyka i rekomendacje postępowania w celu zmniejszenia ryzyka nietolerancji i umożliwienia 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 tej terapii. Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów nietolerancji po roku od rozpoczęcia terapii lub zwiększenia dawki, chyba że pojawi się czynnik zwiększający to ryzyko (choroba, nowy lek wchodzący w interakcję ze statynami) [5, 158]. Najczęstszymi symptomami nietolerancji statyn są objawy mięśniowe (mogą występować nawet u 29% pacjentów) [158] – bóle (mialgia), skurcze, osłabienie mięśni, przebiegające ze zwiększeniem lub bez zwiększenia kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK) (miopatia), z zapaleniem mięśni (*myositis*) lub bez niego. Mionekroza i rhabdomyoliza występują niezwykle rzadko (< 2 na 100 000 pacjentolat), mogą być związane 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 grypopodobne, objawy toczniopodobne, wysypki, objawy gastroenterologiczne, zmniejszenie libido czy ginekomastia, są rzadkie, często trudno je bezpośrednio powiązać z leczeniem statynami, a dostępne badania nie potwierdzają związku przyczynowego (*causality*) między stosowaniem statyn a ich występowaniem [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 występowania objawów w związku z informacjami o możliwych działaniach niepożądanych zaczerpniętych z ulotki, Internetu lub od innych osób stosujących te leki [5, 156]. Objawy takie można najczęściej łatwo wykluczyć, zbierając odpowiedni wywiad z pacjentem (m.in. co do początku występowania objawów, ich lokalizacji i nasilenia).

U pacjentów z nietolerancją właściwe postępowanie (tzw. *step by step approach* – czyli prawidłowy wywiad i stopniowe wykluczanie powodów nietolerancji, szybkie wdrożenie odpowiedniego

postępowania) może się przyczynić do tego, że nadal ponad 90% tych pacjentów może przyjmować statyny. Pełna nietolerancja statyn występuje zatem 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 i ma CK ≥ 4 GGN, należy odstawić statynę na 4–6 tygodni, do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji CK.
2. Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe, które jest w stanie tolerować, i ma CK < 4 GGN, można rozważyć zmniejszenie dawki statyny i kontynuację 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 CK.
3. Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe, których nie jest w stanie tolerować, i ma CK < 4 GGN, należy odstawić statynę na 2–4 tygodni, do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji CK.
4. Po ustąpieniu objawów i normalizacji CK leczenie należy rozpocząć od innej statyny o wysokiej skuteczności (preferowana atorwastatyna lub rosuwastatyna) w odpowiednio mniejszej dawce, tak by po kolejnych 4–6 tygodniach, przy braku objawów, wrócić do wyjściowej dawki odpowiedniej do ryzyka pacjenta (dotyczy pkt 1) lub od innej statyny w odpowiadającej dawce (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 lub 1–2 razy w tygodniu (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 nietolerancją statyn z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C.

14. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA LIPIDÓW ORAZ PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH W TRAKCIE LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Objawy uboczne stosowania 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 (2016) na temat postępowania w dyslipidemii [32].

Profil lipidowy należy ocenić po 8 (\pm 4) tygodniach od zastosowania farmakoterapii oraz po upływie tego samego czasu, jeśli zmieniona zostanie dawka leku lub lek.

Najczęstszymi efektami ubocznymi terapii statynowej są objawy mięśniowe (*statin-associated muscle symptoms* – SAMS). Mogą one być poważne (miopatia i rhabdomyoliza) lub łagodniejsze – skurcze i bóle (mialgia) i/lub osłabienie mięśni. Miopatii może towarzyszyć wzrost poziomu 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, a także fibratu. Nie ma potrzeby rutynowego badania CK w trakcie terapii. Wskazaniem do tego jest natomiast wystąpienie dolegliwości mięśniowych. Miopatia może przebiegać ze wzrostem CK, ale także bez tego objawu. Rhabdomyoliza charakteryzuje się znacznym wzrostem poziomu 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 wzrostem 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, a po okresie 6 tygodni bez leczenia zastosowanie jednej lub dwóch innych statyn, także z 6-tygodniową przerwą pomiędzy nimi [158]. Pozwoli to sprawdzić, czy dolegliwości mięśniowe są statynozależne – jeśli będą ustępować po przerwaniu leczenia i wracać po zastosowaniu innego leku z tej grupy. U pacjentów z SAMS eksperci proponują zastosowanie statyny w maksymalnej tolerowanej dawce w połączeniu

z innym lekiem hipolipemizującym lub lek niestacyjny. Preferowany jest ezetimib, w dalszej kolejności żywica anionowymienna (kolesewelam – niedostępny w Polsce) lub fibrat [32, 158]. Alternatywą mogą być także inhibitory PCSK9 [32].

Wskazaniem do odstawienia statyny według ekspertów ESC/EAS jest poziom CK $>$ 10 GGN oraz 4–10 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 CK $<$ 10 GGN i nie występują objawy mięśniowe, można kontynuować leczenie, sprawdzając poziom CK. Od terapii należy odstąpić także w sytuacji, gdy dolegliwości nie są przez pacjenta tolerowane pomimo prawidłowego poziomu CK [32].

Statyny bardzo rzadko mogą spowodować uszkodzenie wątroby. Regułą powinno być oznaczenie stężenia aminotransferaz (ALT) przed leczeniem. Nie ma potrzeby rytywnego monitorowania aktywności enzymów w czasie terapii. Trzeba natomiast wykonać badanie, gdy u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na hepatotoksyczność (dolegliwości bólowe, niezwykajne zmęczenie, osłabienie i żółtaczką). Wymienione objawy i/lub wzrost ALAT powyżej 3 GGN są wskazaniem do odstąpienia od terapii. Nie stosuje się statyn u pacjentów z ostrym zapaleniem wątroby. Przewlekłe choroby wątroby nie są przeciwwskazaniem, 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 razy wartości wyjściowych eksperci ILEP zalecają odstawienie statyny, a po normalizacji poziomów enzymów wątrobowych rozpoczęcie terapii innym preparatem statyny [5].

Eksperti zalecają oznaczenie TSH (*thyroid stimulating hormone*) przed rozpoczęciem leczenia statyną, gdyż niedoczynność tarczycy jest czynnikiem ryzyka miopatii.

Pomimo diabetogennego działania statyn nie ma zalecenia oznaczenia glikemii przed leczeniem i w trakcie terapii, gdyż nawet wystąpienie cukrzycy nie jest wskazaniem do odstawienia leku. Jednak według naszej opinii okresowa kontrola glikemii jest celowa, szczególnie u osób z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (np. zaburzenia węglowodanowe, otyłość) [161].

U 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 bądź po zmianie samego leku.

Najczęstszymi objawami ubocznymi stosowania statyn są objawy mięśniowe. Hepatotoksyczność statyn występuje bardzo rzadko.

Statyny mają właściwości diabetogenne, jednak zwiększenie stężenia glukozy (a nawet wystąpienie cukrzycy) nie jest powodem do odstawienia leku, gdyż korzyść, tj. redukcja ryzyka, ma przewagę nad szkodliwością.

Przed zastosowaniem statyny zaleca się oceniać stężenie CK i ALT, a także TSH. Przed zastosowaniem fibratu należy również zbadać CK i ALT/AST oraz kreatyninę.

Nie ma potrzeby stałego monitorowania CK i ALT, natomiast zaleca się te badania, jeśli pacjent ma objawy mięśniowe lub ze strony wątroby.

15. PRZYCZYNY NIESKUTECZNEGO LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Dyslipidemia stanowi jeden z podstawowych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Głównym biochemicznym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest skuteczna redukcja stężenia frakcji LDL cholesterolu [6, 32]. Aktualnie zaleca się, aby w przypadku pacjentów z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego dążyć do redukcji stężenia LDL-C do wartości < 100 mg/dl (2,6 mmol/l), a w przypadku osób z grup bardzo wysokiego ryzyka – do wartości < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych [32]. Tego rzędu redukcję stężenia LDL-C możemy uzyskać, jedynie stosując intensywne leczenie hipolipemizujące (atorwastatynę w dawce 40–80 mg na dobę lub rosuwastatynę w dawce ok. 20–40 mg na dobę, lub maksymalne dawki słabszych statyn) [32]. W zasadzie stosując monoterapię, poza atorwastatyną lub rosuwastatyną, redukcję LDL-C o 50% wartości wyjściowej możemy uzyskać tylko dzięki simwastatinie w dawce 80 mg na dobę. Jest to jednak dawka obecnie niezalecana, przy której ryzyko działań niepożądanych oraz nietolerancji leczenia znacznie przekracza potencjalne korzyści wynikające z terapii. Tolerancja leczenia w przypadku dyslipidemii jest kwestią równie istotną jak jego skuteczność. Dyslipidemia ma charakter zaburzenia przewlekłego

go i jednocześnie *per se* bezobjawowego. Wiemy, że redukcja stężenia LDL-C o każde 40 mg/dl (1 mmol/l) przekłada się m.in. na 20-procentową względną redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 17-procentową redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu [32, 49].

Sukces leczenia nie przekłada się jednak w sposób bezpośredni na samopoczucie pacjenta, a definiowany jest raczej przez odsetek wyeliminowanych, potencjalnych incydentów sercowo-naczyniowych. Ostatecznie więc kluczowe dla powodzenia terapii jest stworzenie właściwych relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem, która pozwala choremu zrozumieć cel i oczekiwane efekty leczenia. Relację tę coraz częściej opisuje się, korzystając z takich terminów jak *compliance*, *adherence* czy *persistence*. Określenia te pierwotnie stosowano głównie w kontekście terapii nadciśnienia tętniczego, doskonale komponują się jednak 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, sprawdza 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 ostatnich latach uległa poprawie. Według wyników badania 3ST-POL, przeprowadzonego w latach 2007–2008, zalecane stężenia TC uzyskiwano u niespełna 10% pacjentów obciążonych i niespełna 16% pacjentów nieobciążonych, a docelowe stężenia LDL-C odpowiednio u 15,6% i 22,7%. Badanie to dotyczyło tylko pacjentów ambulatoryjnych [162]. W tym samym okresie, według polskich wyników badania EUROASPIRE, docelowe stężenie TC uzyskiwano nawet u 70% pacjentów, docelowe stężenie LDL-C u 39% pacjentów [163]. Nowsze analizy skuteczności leczenia w Polsce, na przykład badanie CEPHEUS przeprowadzone w latach 2011–2012, są bardziej optymistyczne – docelowe stężenia LDL-C uzyskiwało ok. 50% pacjentów 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 *persistence* to kolejne dwa terminy określające wybrane aspekty relacji pacjent–lekarz [155]. *Adherence* tłumaczy się zwykle jako „współpraca pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych”, podczas gdy *persistence* jako „wytrwałość terapeutyczna”. Często mówimy również o zjawisku *non-adherence* lub *non-response*, odnosząc się w ten sposób do problemu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (pojęcie *non-response* jest także stosowane do zjawiska niewłaściwej odpowiedzi pacjenta na terapię statynami – brak redukcji lub mniejsza niż oczekiwana redukcja LDL-C [165]). Upraszczając, pytamy chorego, czy w ogóle stosuje się do naszych zaleceń oraz w jakim stopniu przestrzega sugerowanego schematu leczenia. Polskie dane również w tym wypadku nie są optymistyczne. Według 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% pacjentów deklaruowało, że codziennie zażywa leki „na obniżenie cholesterolu”, jednocześnie jednak 18% badanych zapominało 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 w 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/dl i atorwastatyna 32,8 mg/dl [21].

Przerywanie leczenia jest bardzo poważnym problemem i stanowi błąd popełniany zarówno przez pacjentów, jak i przez 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 badania wykazały, że przy przerwaniu następuje 3-krotny wzrost śmiertelności ogólnej i 4-krotny wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej [166]. Uży-

skanie docelowego stężenia LDL-C, przy dobrej tolerancji stosowanej dawki leku, stanowi potwierdzenie skuteczności obranej strategii leczenia i w sposób jednoznaczny przemawia za jego utrzymaniem. Rezygnacja ze stosowania statyny lub redukcja jej dawki w takiej sytuacji może prowadzić do szybkiego wzrostu stężenia LDL-C, a w konsekwencji zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.

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 obserwujemy przede wszystkim:

- bagatelizowanie znaczenia postępowania niefarmakologicznego,
- nieuzasadnione odracanie 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 badania 3ST-POL oraz CEPHEUS [162, 164]. Pomimo 4 lat odstępu pomiędzy tymi badaniami średnie dawki najczęściej stosowanych statyn w obu przypadkach były porównywalne: ok. 20 mg na dobę w przypadku atorwastatyny i simwastatyny. W badaniu CEPHEUS [164] 90% pacjentów przyjmowało jeden lek hipolipemizujący (statynę), a tylko ok. 6% chorych terapię skojarzoną. Z kolei rok po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub w celu rewaskularyzacji mięśnia sercowego jedynie 0,5% pacjentów deklaruje stosowanie statyny w połączeniu z ezetimibem, a 1,9% połączenie statyny z fibratem [21]. Pomimo dyskusji i pewnych wątpliwości co do dostępnych danych wiemy, że zarówno skojarzenie statyny i fibratu,

jak i statyny i ezetimibu jest nie tylko skuteczne (zarówno w kontekście efektów biochemicznych, jak również w przypadku określonych grup pacjentów – w kontekście klinicznym), lecz także bezpieczne i dobrze tolerowane. Sygnatariusze Deklaracji Sopotkiej [167] wyraźnie podkreślają, 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 pozostaje stosowanie sztywnych dawek statyny bez kontroli biochemicznych efektów leczenia [6, 32, 168].

16. ORGANIZACJA OPIEKI ZDROWOTNEJ W ZABURZENIACH LIPIDOWYCH W POLSCE

Główny ciężar profilaktyki oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ) [7]. W postępowaniu profilaktycznym i terapeutycznym każdorazowo należy uwzględniać 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).

Badania przesiewowe w kierunku dyslipidemii powinny być wykonane u osób z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, otyłość, zespół uzależnienia od tytoniu, obciążający wywiad rodzinny) oraz u wszystkich mężczyzn > 40. roku życia, u kobiet > 50. roku życia, u kobiet po menopauzie, u kobiet z cukrzycą ciężarnych, nadciśnieniem w ciąży, u zakażonych HIV lub w trakcie terapii HAART, u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, a także każdorazowo w przypadkach, kiedy występują objawy wskazujące na 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 papierosy,
- 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: (1) podejrzenia lub rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej (i innych chorób o podłożu genetycznym przebiegających z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi), (2) nietolerancji statyn u osoby

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 leczenie zaburzeń lipidowych w naszym kraju jest skuteczne u mniej niż połowy pacjentów.

Niepowodzenia terapeutyczne wynikają po części z samego charakteru dyslipidemii – stan ten jest niemy klinicznie i przewlekły, co negatywnie wpływa na compliance, adherence i persistence. Wydaje się, że ze strony pacjenta podstawową przyczyną zjawiska non-adherence jest z kolei brak świadomości przewlekłego charakteru dyslipidemii oraz brak świadomości bezpośredniego związku pomiędzy skutecznością (lub jej brakiem) leczenia zaburzeń lipidowych a realnym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu czy zgonu sercowo-naczyniowego.

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

leczonej z ryzykiem wystąpienia miopatii, hepatopatii lub cukrzycy, (3) ciężkiej hipercholesterolemii lub dyslipidemii odpornej na leczenie dostępnymi lekami, (4) ciężkiej hipertrójglicydemii, (5) inicjacji leczenia dyslipidemii u dzieci.

DO ZAPAMIĘTANIA

Główny ciężar profilaktyki oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ). W postępowaniu profilaktycznym i terapeutycznym każdorazowo należy uwzględniać 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/Mylan, 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, Beohringer Ingelheim, Śląskie Laboratoria Analityczne; konsultacje: Valeant, Bayer, Bioton, Beohringer 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/Mylan, 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

- Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B i wsp. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Polska* 2016; 74: 213-23.
- Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M i wsp. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 217-21.
- Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K i wsp. Association of Serum Lipids and Coronary Heart Disease in Contemporary Observational Studies. *Circulation* 2016; 133: 256-64.
- Banach M, Serban MC. Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 396-9.
- Banach M, Rizzo M, Toth P i wsp. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1-23.
- 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: 2315-81.
- Józwiak J. Czynniki ryzyka – dyslipidemia. W: Józwiak J. Ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w ogólnopolskiej 5-letniej prospektywnej obserwacji kohorty pacjentów POZ. Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, 2013.
- Józwiak J. Dyslipidemie. W: Windak A, Mastalerz-Migas A, Chlabicz S (red.). *Medycyna rodzinna. Podręcznik dla lekarzy i studentów*. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2015.
- Rywik S, Broda G, Piotrowski W i wsp. Epidemiologia chorób układu krążenia. Program Pol-MONICA Warszawa. *Kardiologia Polska* 1996; 44 (Supl. 2): 7-35.
- Tendera M, Kozakiewicz K, Bartnik M i wsp. 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.
- Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P i wsp. Rozpoznanie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Polska* 2004; 61 (Supl. 4): 1-26.
- Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M i wsp. Rozpoznanie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63 (Supl. 4): 620-6.
- Józwiak J, Mastej M, Lukas W i wsp. LIPIDOGRAM2003 – Ocena i porównanie parametrów pełnego lipidogramu i wskaźnika masy ciała BMI w zależności od płci i wieku w populacji pacjentów Polski południowej i zachodniej. Część II: częstość występowania zaburzeń lipidowych w zależności od płci i BMI. *Probl Med Rodz* 2005; 7: 33-9.
- Józwiak J, Mastej M, Lukas W i wsp. Czy problem zaburzeń lipidowych w równym stopniu dotyczy różnych regionów Polski? *Kardiologia Polska* 2006; 64 (Supl. 2): 137-45.
- Józwiak J, Mastej M, Lukas W i wsp. Badanie LIPIDOGRAM2004 vs LIPIDOGRAM 2006. Czy sytuacja epidemiologiczna w zakresie zaburzeń lipidowych uległa zmianie? *Probl Med Rodz* 2007; 9: 78-81.
- Pająk A, Szafraniec K, Polak M i wsp. 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.
- Konduracka E, Józwiak J, Mastej M i wsp. Prevalence of dyslipidemia and general ineffectiveness of its treatment in both primary and secondary prevention of coronary heart disease within family medicine framework – results of LIPIDOGRAM 2005 a nationwide epidemiological study. *Dislipidemia in Poland – ineffective treatment*. *Przegl Lek* 2008; 65: 834-7.
- Kaess B, Jozwiak J, Mastej M i wsp. 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.
- Tomasik T, Jozwiak J, Windak A i wsp. Prevention of coronary heart disease in primary medical care in Poland: results from the LIPIDOGRAM Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 287-96.
- Kaess BM, Józwiak J, Nelson CP i wsp. 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, Czarnecka D, Łukaszewska A i wsp. Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 388-94.
 22. Jankowski P, Czarnecka D, Badacz L i wsp. Practice setting and secondary prevention of coronary artery disease. *Arch Med Sci* 2017; [w druku].
 23. Baranowski J, Windak 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 i wsp. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci* 2016; 12: 687-96.
 25. Lewington S, Whitlock G, Clarke R i wsp. 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: 1829-39.
 26. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P i wsp. 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: 844-9.
 28. Glasser SP, Mosher A, Howard G, Banach M. What is the association of lipid levels and incident stroke? *Int J Cardiol* 2016; 220: 890-4.
 29. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P i wsp. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiologia Pol* 2015; 73: 958-61.
 30. Quispe R, Manalac RJ, Faridi KF i wsp. 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: 243-50.
 31. Banach M, Serban C, Aronow WS i wsp. Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 947-61.
 32. Catapano AL, Graham I, De Backer G i wsp. 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 i wsp. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013; 310: 2061-8.
 34. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ i wsp. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res* 2012; 51: 314-24.
 35. Kotani K, Serban MC, Penson P i wsp. 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: 370-8.
 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 i wsp.; 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 i wsp. 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>
 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: 617-70.
 41. Reith C, Armitage J. Management of residual risk after statin therapy. *Atherosclerosis* 2016; 245: 161-70.
 42. Booth JN 3rd, Colantonio LD, Howard G i wsp. 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 i wsp.; 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 i wsp.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
 45. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A i wsp. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition* 2016; 32: 1179-92.
 46. Szostak WB, Szostak-Węgierek D, Cybulska B. Rola i miejsce farmakoterapii w profilaktyce miażdżycy. W: Szostak WB (red.). Historia badań nad miażdżycą. ITEM Publishing, Warszawa 2016.
 47. Jones PH, Davidson MH, Stein EA i wsp. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60.
 48. Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL i wsp. 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: 1670-81.
 50. Keech A, Simes RJ, Barter P i wsp. 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: 1849-61.
 51. ACCORD Study Group. Ginsberg HM, Lovato LC i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
 52. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8132-7.
 53. Bays HE, Moore PB, Dreihobl MA i wsp. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209-30.

54. Knopp RH, Gitter H, Truitt T i wsp. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729-41.
55. Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Daskalopoulou SS i wsp. 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: 959-69.
56. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ i wsp. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. *Genomic* 2005; 86: 648-56.
57. Gazi LF, Daskalopoulou SS, Nair DR i wsp. 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: 2183-92.
58. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF i wsp. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-7.
59. Gagne C, Bays HE, Weiss SR i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-91.
60. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES i wsp. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
61. Baigent C, Landray MJ, Reith C i wsp. 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: 2181-92.
62. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T i wsp. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYAL study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1579-88.
63. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM i wsp. 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: 1694-702.
64. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T i wsp. 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: 673-80.
65. Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1587-604.
66. Dragan S, Serban MC, Banach M. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: an emerging lipid-lowering therapy? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20: 157-68.
67. Abifadel M, Varret M, Rabès JP i wsp. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-6.
68. Banach M, Rizzo M, Obradovic M i wsp. PCSK9 inhibition – a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3869-77.
69. Banach M, Aronow WS, Serban MC i wsp. 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: 351-64.
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: 1399-410.
73. He L, Wickremasingha P, Lee J i wsp. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 401-9.
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: 353-61.
76. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T i wsp. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
77. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC i wsp. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203-12.
78. Hobbs FD, Banach M, Mikhailidis DP i wsp. 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: 369-80.
80. Banach M, Aronow WS, Serban C i wsp. Lipids, blood pressure and kidney update 2014. *Pharmacol Res* 2015; 95-96: 111-25.
81. Nikolic D, Mikhailidis DP, Davidson MH i wsp. ETC-1002: a future option for lipid disorders? *Atherosclerosis* 2014; 237: 705-10.
82. Toth PP, Barylski M, Nikolic D i wsp. Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 353-68.
83. Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis DP i wsp. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 1389-98.
84. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH i wsp. 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): S1-45.
85. Sahebkar A, Serban MC, Mikhailidis DP i wsp. Head-to-head comparison of statins versus fibrates in reducing plasma fibrinogen concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2016; 103: 236-52.
86. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ i wsp. The polygenic nature of hypertriglyceridemia implications for definition, diagnosis and management. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 655-66.
87. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P i wsp. 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: 1345-61.
88. Thompson GR, Barbir M, Davies D i wsp. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 98: 247-55.
89. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S i wsp. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Arterioscler Thromb* 2012; 19: 1043-60.

90. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet* 1993; 341: 60-1.
95. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Komentarz do artykułu „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania statyn u dzieci chorych na rodzinną hipercholesterolemię”. *Medycyna Praktyczna* 2016; <http://www.mp.pl/artykuly/26863> (30 czerwca 2016).
96. Myśliwiec M, Walczak M, Małeczka-Tendera E i wsp. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 173-80.
97. Stolarz-Skrzypek K, Bednarski A, Drożdż D, Czarnańska D. Prewencja miażdżycy u dzieci – rola statyn i kwasu acetylosalicylowego. *Przegl Lek* 2013; 70: 57-64.
98. Perk J, De Backer G, Gohlke H i wsp.; 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: 274-81.
100. Goldwire M. Screening and Treatment of Pediatric Dyslipidemias. *US Pharm* 2014; 39: 52-6.
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: S161-9.
102. Lamaida N, Capuano E, Pinto L i wsp. The safety of statins in children. *Acta Paediatr* 2013; 102: 857-62.
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 i wsp. 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: 488-96.
105. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE i wsp. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
106. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M i wsp. 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: 1397-405.
107. Hunt D, Young P, Simes J i wsp. 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: 931-40.
108. Gransbo K, Melander O, Wallentin L i wsp. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1362-9.
109. Jabłeczka A, Korzeniowska K, Smolarek I. Farmakokinetyka leków w wieku podeszłym. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118 (supl): 43-6.
110. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Czy warto leczyć hiperlipidemię u ludzi starszych. W: Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L (red.). *Zaburzenia lipidowe*. Wyd. 1. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010; 171-84.
111. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE i wsp. 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: 3478-90.
112. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M i wsp. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiologia* 2013; 71: 107-11.
113. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS i wsp. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 148-72.
114. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD i wsp. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167-92.
115. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA i wsp. 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: 850-61.
116. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D i wsp. Familial hypercholesterolemia: A global call to arms. *Atherosclerosis* 2015; 243: 257-9.
117. Shepherd J, Barter P, Carmena R i wsp. 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: 1220-6.
118. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i wsp. 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: 685-96.
119. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R i wsp. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
120. Preiss D, Campbell RT, Murray HM i wsp. 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: 1536-46.

121. Liu G, Zheng XX, Xu YL i wsp. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1198-204.
122. Deo SV, Rababa'h A, Altarabsheh SE i wsp. Statin therapy improves long-term survival in non-ischaemic cardiomyopathy: a pooled analysis of 4500 patients. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 985-7.
123. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V i wsp. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
124. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R i wsp. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
125. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF i wsp. 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: 453-63.
127. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A i wsp.; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 979-86.
128. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85: 1303-9.
129. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G i wsp. 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: 1769-818.
130. Reiner Z. Similarities and differences between European and United States guidelines for the management of dyslipidaemias. *Kardiol Pol* 2015; 73: 471-7.
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: 805-13.
132. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK i wsp. 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: 152-69.
135. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D i wsp. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-31.
136. Gladman DD, Ang M, Su L i wsp. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131-5.
137. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 2003; 48: 2519-23.
138. Liao KP, Cai T, Gainer i wsp. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 2046-50.
139. Liao KP, Playford MP, Frits M i wsp. 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: 478-9.
141. Avis HJ, Hutten BA, Twickler MT i wsp. Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 484-90.
142. Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA i wsp. 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 i wsp. Premature cardiovascular disease in young women with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 345-51.
145. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS i wsp. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014; 171: 309-25.
146. Power MC, Weuve J, Sharrett AR i wsp. Statins, cognition, and dementia-systematic review and methodological commentary. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 220-9.
147. Heymann AD, Ravona-Springer R, Moshier EL i wsp. Statin Use is Associated with Better Cognitive Function in Elderly with Type 2 Diabetes. *J Alzheimers Dis* 2015; 47: 55-9.
148. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ i wsp. Statins and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2015; 196: 91-7.
149. Banach M, Rizzo M, Nikolic D i wsp. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacology & Therapeutics* 2017; [w druku].
150. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr i wsp. 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, Carenzi L, Cossu MV i wsp. 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: e360-70.
153. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97: 77C-81C.
154. Lai SW, Liao KF, Lai HC i wsp. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 485-92.
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: 184-96.

156. Patel J, Martin SS, Banach M. Expert opinion: the therapeutic challenges faced by statin intolerance. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1497-507.
157. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP i wsp.; 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: 111-6.
158. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A i wsp. Statin-associated muscle symptoms: impact of statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement an Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012-22.
159. Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Sahebkar A i wsp.; 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: 915-26.
160. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Toth PP i wsp. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch Med Sci* 2016; 12: 645-58.
161. Barylski M, Nikolic D, Banach M i wsp. Statins and new-onset diabetes. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 3657-64.
162. Śliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M i wsp. Differences in achieving treatment goals with statin use in various regions of Poland--3ST-POL study results. *Ann Agric Environ Med* 2016; 23: 16-9.
163. Pajak A, Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K i wsp. 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: 1353-9.
164. Wełnicki 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: 1373-9.
166. Kim MC, Cho JY, Jeong HC i wsp. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1-7.
167. Woźakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Mamcarz A i wsp. 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: 847-53.
168. Banach M, Nikolic D, Rizzo M, Toth PP. IMPROVE-IT: what have we learned? *Curr Opin Cardiol* 2016; 31: 426-33.

5 JUBILEUSZOWY OGÓLNOPOLSKI KONGRES STARZENIA SIĘ

**PACJENT 65+ W CODZIENNEJ
PRAKTYCE LEKARSKIEJ**

SOPOT, 12–13 maja 2017 r.

MIEJSCE:

Centrum Konferencyjne – Sopot
ul. Powstańców Warszawy 10

KIEROWNIK NAUKOWY:

prof. dr hab. Tomasz Grodzicki

ORGANIZATOR:

Wydawnictwo Termedia

PATRONAT MERYTORYCZNY I NADZÓR NAUKOWY:

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*

UCZESTNICY KONFERENCJI OTRZYMAJĄ PUNKTY EDUKACYJNE

BIURO

ORGANIZACYJNE:

Wydawnictwo Termedia
ul. Kleeberga 2, 61-615 Poznań



tel./faks +48 61 656 22 00
szkolenia@termedia.pl
www.termedia.pl