

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Marlena Broncel**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Dyslipidemie – monoterapia czy leczenie skojarzone?

## Dyslipidaemia – monotherapy or combined treatment?

**Streszczenie**

Podstawą leczenia hipolipemizującego są statyny. W przypadku stosowania najsilniej działającej atorwastatyny lub rosuwastatyny można obniżyć stężenie LDL-C maksymalnie o 60%. W praktyce klinicznej nie u wszystkich pacjentów udaje się osiągnąć docelowe wartości LDL-C, szczególnie u chorych z hipercholesterolemią rodzinną, nietolerujących statyn lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. U tych pacjentów należy rozważyć leczenie skojarzone. Bardzo obiecującą formą terapii są nowe leki z grupy inhibitorów PCSK9. U chorych z dyslipidemią aterogenną i stężeniem triglicerydów (TG) powyżej 200 mg/dl (2,3 mmol/l) można rozważyć dołączenie do statyny fenofibratu.

**Słowa kluczowe**

dyslipidemia, statyna, inhibitory PCSK9, terapia złożona

**Abstract**

Statins are the basis of lipid-lowering therapy. When using the most potent atorvastatin or rosuvastatin, LDL-C can be reduced by up to 60%. In clinical practice, not all patients achieve the target LDL cholesterol, especially those with familial hypercholesterolaemia, statin intolerance, or those at very high cardiovascular risk. These patients should be considered for combination treatment. The new PCSK9 drug inhibitors are a very promising form of lipid-lowering therapy. In patients with atherogenic dyslipidaemia with TG > 200 mg/dl (2.3 mmol/l) despite statin treatment, fenofibrate may be considered in combination with statins.

**Key words**

dyslipidaemia, statins, PCSK9 inhibitors, combined therapy

Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein cholesterol* – LDL-C). Wiąże się to z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o 20–40%, zgonów ogółem o 22–24% [1]. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* – ESC/EAS) ściśle określono docelowe stężenia LDL-C (tab. 1), które w grupach wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka można osiągnąć jedynie poprzez intensywne leczenie hipolipemizujące, stosując atorwastatynę lub rosuwastatynę w najwyższych dopuszczalnych dawkach – odpowiednio 80 mg/dobę i 40 mg/dobę [2, 3]. W niektórych sytuacjach siła hipolipemizująca inhibitorów reduktazy hydroksy-metyloglutarylo-koenzymu A (*5-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* – HMG-CoA) nawet w tak dużych dawkach okazuje się jednak niewystarczająca. Badania epidemiologiczne wskazują, że blisko 80% chorych bardzo wysokiego i 60% wysokiego ryzyka nie osiąga docelowych wartości LDL-C. Szczególną grupą pacjentów są chorzy na rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemię (*heterozygous familial hypercholesterolemia* – HeFH), u których pomimo stosowania maksymalnych dawek statyn bardzo trudno jest uzyskać stężenie LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).

Rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia jest najczęstszą chorobą o podłożu genetycznym, odpowiedzialną za przedwczesne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i rozwój choroby wieńcowej. Według dotychczasowej wiedzy HeFH może być spowodowana brakiem lub defektem receptora dla LDL (67%), nieprawidłową budową apolipoproteiny (apo) B (14%) bądź mutacją genu kodującego proteazę serynową PCSK9 (konwertaza proproteiny

subtilizyny/keksyny typ 9; 2%), która odpowiada za degradację receptora LDL. Ryzyko zgonu u nieleczonych chorych z HeFH w 20.–40. roku życia jest 100-krotnie wyższe niż u osób zdrowych. Wśród osób z HeFH 45% mężczyzn i 20% kobiet doznaje ostrego zespołu wieńcowego (OZW) przed 50. rokiem życia [4]. Najskuteczniejszą profilaktyką jest więc wczesne rozpoznanie schorzenia i agresywne leczenie hipolipemizujące.

W poszukiwaniu alternatywnych rozwiązań zaproponowano skojarzenie statyny z innymi dostępnymi lekami hipolipemizującymi. O ile w „erze przedstatynowej” stosowanie w monoterapii fibratu (gemfibrozylu) lub niacyny wiązało się nie tylko z korzystną modyfikacją lipidogramu, lecz także z redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych, to dołączenie tych leków do statyn nie spowodowało żadnej dodatkowej korzyści w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, a nasiliło działania niepożądane – w przypadku gemfibrozylu istotny wzrost częstości zagrażających życiu rhabdmioliz [5], w przypadku kwasu nikotynowego – wzrost częstości krwawień i zakażeń (badanie HPS2-THRIVE) [6]. Z tego powodu nie zaleca się terapii skojarzonej statyną (simwastatyną, lowastatyną, prawastatyną) z gemfibrozylem, a w 2013 r. amerykańska Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) wstrzymała dystrybucję preparatu zawierającego kwas nikotynowy i laropiprant. W USA dopuszcza się terapię skojarzoną gemfibrozylem z następującymi statynami: atorwastatyną w maksymalnej dawce (20 mg/dobę), rosuwastatyną (10 mg/dobę) i pitawastatyną (2 mg/dobę) [7]. Jedyną statyną, która nie wymaga redukcji dawki w terapii skojarzonej z gemfibrozylem, jest fluwastatyna. Ten rodzaj terapii można zalecić tylko pacjentom z klirensem kreatyniny ( $C_{Cr}$ ) > 30 ml/min, poniżej 75. roku życia,

**Tabela 1.** Docelowe stężenia lipidów w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego [2, 3]

Populacja pacjentów	Cele terapeutyczne	
	LDL-C	nie-HDL-C
pacjenci bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego		
leczenie statyną	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
z wyjściowym LDL-C 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l)	redukcja LDL-C $\geq$ 50%	
pacjenci dużego ryzyka sercowo-naczyniowego		
leczenie statyną	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	< 130 mg/dl (3,4 mmol/l)
z wyjściowym LDL-C 100–200 mg/dl (2,6–5,2 mmol/l)	redukcja LDL-C $\geq$ 50%	
pacjenci umiarkowanego i niskiego ryzyka	< 115 mg/dl (3 mmol/l)	< 145 mg/dl (3,7 mmol/l)

nie-HDL-C = TC – LDL-C

wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI)  $> 19 \text{ kg/m}^2$  i z wyjściowym stężeniem kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK)  $< 3$ -krotności górnej granicy normy (GGN) [7]. Spośród fibratów najbezpieczniejszym lekiem do połączenia ze statyną jest fenofibrat. Takie skojarzenie stosuje się głównie u pacjentów, u których uzyskano docelowe stężenie LDL-C, a poziom triglicerydów (TG) jest nadal wysoki ( $> 200 \text{ mg/dl}$ ) [2, 3]. Skuteczność kliniczna fibratów w aspekcie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego jest znacznie gorzej udokumentowana niż w przypadku statyn. W dużych badaniach klinicznych z fenofibratem u chorych na cukrzycę (FIELD i ACCORD) zrandomizowanych do przyjmowania tego leku nie zaobserwowano wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z placebo [8, 9]. Wykazano jednak korzyść pod tym względem (redukcja epizodów sercowo-naczyniowych) w podgrupach pacjentów, którzy mieli aterogenną dyslipidemię – zwiększone stężenie TG ( $> 200 \text{ mg/dl}$ ) i zmniejszone HDL-C ( $< 35 \text{ mg/dl}$ ). Niestety brakuje dużych badań klinicznych z fibratami dotyczących wyłącznie pacjentów z aterogenną dyslipidemią.

Pacjentom z hipercholesterolemią można również zalecić terapię skojarzoną statyną z żywicami jonowymiennymi bądź z ezetymibem – inhibitorem wchłaniania cholesterolu i steroli w jelitach, która skutkuje dodatkową redukcją LDL-C o 10–25% [3]. Terapia żywicami jonowymiennymi jest przez pacjentów źle tolerowana i często przerywana po kilku miesiącach, głównie z powodu dolegliwości żołądkowo-jelitowych. W Polsce są one niedostępne. Kolesewalam – żywica o najkorzystniejszym profilu działań niepożądanych – w ogóle nie była wprowadzona na polski rynek farmaceutyczny. Główną zaletą żywic jest to, że jako jedyne leki hipolipemizujące mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią [2, 3].

W prospektywnym badaniu klinicznym z randomizacją IMPROVE-IT udowodniono, że dołączenie do terapii statyną ezetymibu powoduje istotną redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym i z wyjściowym LDL-C  $50\text{--}125 \text{ mg/dl}$  ( $1,3\text{--}4,5 \text{ mmol/l}$ ) [10]. Po roku w grupie pacjentów leczonych simwastatyną uzyskano redukcję LDL-C do  $69,9 \text{ mg/dl}$  ( $1,8 \text{ mmol/l}$ ), podczas gdy w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną średnie stężenie LDL-C wynosiło  $53,2 \text{ mg/dl}$  ( $1,4 \text{ mmol/l}$ ). Po 7-letnim okresie obserwacji 18 144 pacjentów po OZW odnotowano istotną redukcję pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-

-naczyniowych, zawał serca, niestabilna dusznica, rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu) w grupie, w której stosowano terapię łączoną w porównaniu z grupą monoterapii, odpowiednio o 34,7% i 32,7%, co oznacza redukcję ryzyka o 6,4% (HR 0,936, CI: 0,887–0,988,  $p = 0,016$ ). Analiza bezpieczeństwa terapii lekiem niestatynowym nie wykazała negatywnych skutków. Wcześniejsze obawy o podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów nie znalazły potwierdzenia (z częstością występowania na poziomie 10,2% w obu grupach). Dodanie ezetymibu nie spotęgowało działań niepożądanych statyn w postaci rabdomiolizy i uszkodzenia wątroby.

Oprócz pacjentów z HeFH oraz grupy chorych bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pomimo optymalnej terapii statyną nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia LDL-C, istnieje jeszcze jedna grupa chorych sprawiająca duże problemy terapeutyczne. Są to pacjenci, którzy nie tolerują statyn, głównie z powodu dolegliwości ze strony mięśni, rzadziej wskutek podwyższonych aktywności prób wątrobowych. Im wyższa dawka statyny, tym większe ryzyko działań niepożądanych, również rozwoju cukrzycy. Zakłada się, że dotyczy to 10–15% pacjentów leczonych inhibitorami HMG-CoA [11]. Redukując dawkę statyny i zalecając jej przyjmowanie co 2.–3. dzień, można u 90% tych pacjentów wciąż stosować ten lek, ale często ta grupa chorych nie jest leczona efektywnie. Monoterapia ezetymibem powoduje redukcję LDL-C zaledwie o 18%.

Warto podkreślić, że podwojenie dawki statyny nie powoduje podwojenia spadku stężenia LDL-C, ale obniża je jedynie o dodatkowe 6%. Dzieje się tak, ponieważ po statynach wzrasta aktywność PCSK9, które jest białkiem odgrywającym główną rolę w metabolizmie LDL. Jego ekspresja odbywa się przede wszystkim w hepatocytach. Zsyntetyzowane cząsteczki PCSK9 powodują zmniejszenie liczby receptorów LDL wewnątrz komórek wątroby, a także są wydzielane do krwi, gdzie wiążą się z krążącymi LDLR. Proces ten prowadzi do endocytozy kompleksów LDLR-PCSK9 i degradacji LDLR w lizosomach komórek wątroby. U ludzi odkryto mutację genu PCSK9, która powoduje tworzenie PCSK9 nieaktywnego pod względem zdolności rozkładania receptora LDL. Mutacja ta jest odpowiedzialna za małe stężenia LDL-C i niskie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej. Odkrycie białka PCSK9 i jego roli w regulacji aktywności receptora LDL stało się bodźcem do intensywnych poszukiwań cząsteczek hamujących aktywność PCSK9 [12]. Takie zadanie

spełniają bez wątplenia zarejestrowane w 2016 r. dwa przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko tej proteazie – ewolokumab i alirolumab. Wyniki przedrejestracyjnych badań klinicznych wykazały, że leki te są bezpieczne i skuteczne w różnych populacjach chorych, m.in. z HeFH, nietolerujących statyn. W monoterapii bez statyny powodują one zmniejszenie stężenia LDL-C do 60%. W badaniu LAPLACE zmniejszenie stężenia LDL-C było istotnie większe u pacjentów otrzymujących ewolokumab w skojarzeniu z atorwastatyną (63–75%) niż u leczonych ezetymibem w połączeniu ze statyną (19–32%) [13]. Ponadto odsetek chorych osiągających docelowe stężenie LDL-C w trakcie terapii ewolokumabem lub alirolumabem był istotnie większy w porównaniu z monoterapią statyną w optymalnej dawce i terapią skojarzoną statyną z ezetymibem. Docelowe stężenie LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) po dodaniu inhibitora PCSK9 osiągnięto u ponad 80% chorych leczonych wysokimi dawkami statyny i u ponad 90% chorych stosujących umiarkowane dawki statyn [12]. U chorych nietolerujących przynajmniej dwóch statyn inhibitory PCSK9 wykazywały wyższość nad ezetymibem nie tylko w odniesieniu do obniżenia LDL-C, lecz także innych parametrów lipidowych, takich jak apoB czy Lp(a) [12]. Wydaje się, że u pacjentów całkowicie nietolerujących statyn przeciwciała PCSK9 powinny być lekami pierwszego wyboru. Jest to niewielki odsetek chorych (ok. 1–5%), którzy nie tolerują co najmniej dwóch statyn, w tym jednej w najniższej dopuszczalnej dawce (atorwastatyna – 10 mg/dobę, rosuwastatyna – 5 mg, simwastatyna – 10 mg, pitawastatyna 2 mg, lowastatyna 20 mg/dobę, prawastatyna 40 mg/dobę, fluwastatyna 40 mg/dobę) [10].

W marcu 2017 r. ogłoszono wyniki badania FOURIER, którego celem była ocena wpływu ewolokumabu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową

z grupy wysokiego ryzyka (po zawale serca, udarze mózgu lub z objawową miażdżycą tętnic obwodowych), u których pomimo intensywnego leczenia hipolipemizującego stężenie LDL-C przekraczało 70 mg/dl (1,8 mmol/l) [14]. Dodanie do terapii statynami ewolokumabu spowodowało zmniejszenie LDL-C o 59%. Mediana LDL-C wyniosła w badaniu 30 mg/dl (0,77 mmol/l). Ponadto wykazano istotną redukcję (o 15%) pierwotnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu zaostrenia niestabilnej dusznicy bolesnej, rewaskularyzacja wieńcowa) oraz zmniejszenie liczby zawałów serca, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udarów o 20% przy dobrej tolerancji. Po ogłoszeniu wyników badania FOURIER przypuszcza się, że stężenie LDL-C stanowiące cel terapeutyczny u chorych po incydencie sercowo-naczyniowym zostanie jeszcze bardziej obniżone. Na ostatnim kongresie ESC w Barcelonie w 2017 r. amerykańscy eksperci zaproponowali dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wartość docelową stężenia LDL-C = 19,3 mg/dl (0,5 mmol/l). W praktyce w grupie chorych z ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oznaczałoby to dołączanie do wysokich dawek statyny inhibitora PCSK9 (tab. 2) [14–16]. Przeciwciała monoklonalne stanowią zatem nową alternatywę w intensyfikacji leczenia hipolipemizującego, szczególnie u pacjentów z HeFH oraz u tych, u których osiągnięcie pożądanego wartości LDL-C za pomocą standardowych schematów leczenia nie jest możliwe. Pozwalają one także na leczenie chorych, u których terapia statynami jest niewskazana ze względu na działania niepożądane.

Inną opcją terapeutyczną może być skojarzenie statyny z inhibitorem białka transportującego estry cholesterolu (*cholesteryl ester transfer protein* – CETP) z przeciwmiażdżycowych frakcji HDL do proaterogennych cząsteczek VLDL i LDL. Prowadzone jeszcze do niedawna programy kliniczne dotyczące inhibitorów CETP nie przyniosły pozytywnych rezultatów. W przypadku torcetrapibu badania zostały przedwcześnie przerwane z powodu wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego (badanie ILLUMINATE) [17]. Badanie dal-OUTCOMES z dalcetrapibem zostało zakończone przed zaplanowanym terminem, gdyż analiza wyników w trakcie badania nie wykazała zmniejszenia częstości epizodów sercowo-naczyniowych [18]. Należy dodać, że dalcetrapib hamuje słabo aktywność CETP i jest uważany raczej za modulator tego białka niż inhibitor. Obserwowa-

**Tabela 2.** Pacjenci z ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [14–16]

- ChSN + FH
- ChSN + cukrzyca
- ChSN + źle kontrolowane czynniki ryzyka
- ChSN + przewlekła choroba nerek (wskaźnik albumina/kreatynina > 30 mg/g)
- ostry zespół wieńcowy < 3 miesięcy
- ChSN + choroba wielonaczyniowa
- ChSN + wiek > 65 lat
- ChSN + nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe
- ChSN + podwyższony poziom Lp(a)

ChSN – choroba sercowo-naczyniowa, FH – rodzinna hipercholesterolemia

ne zwiększenie stężenia HDL-C było umiarkowane (30,9%), a w przypadku ewacetrapibu wykazano istotny, wysoki wzrost stężenia HDL-C ponad 100%, ale także bez wpływu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [19]. Dlatego też ogłoszone podczas Kongresu ESC w Barcelonie (2017) wyniki badania REVEAL z zastosowaniem anacetrapibu na nowo wzbudziły zainteresowanie inhibitorami CETP [20]. Było to badanie z randomizacją, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej atorwastatyną z anacetrapibem vs placebo u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową. Pierwszorzędowym celem terapeutycznym były główne zdarzenia wieńcowe (zgon wieńcowy, zawał serca lub rewaskularyzacja naczyniowa). Średni okres obserwacji wyniósł 4,1 roku. Do badania zrekrutowano ponad 30 000 pacjentów w wieku powyżej 50 lat, leczonych intensywnie hipolipemizująco: atorwastatyną (w Europie i USA w dawkach od 20 do 80 mg/dobę, w Chinach 10–20 mg/dobę). U ponad 80% pacjentów zdiagnozowano chorobę wieńcową, u 22% udar mózgu, u 8% miażdżycę tętnic obwodowych, u 37% cukrzycę. Średni wiek pacjentów wynosił 67 lat, mężczyźni stanowili 84% całej obserwowanej populacji. W Europie zrekrutowano 52% wszystkich uczestników, w USA 20%, a w Chinach 28%. Wyjściowe średnie stężenie LDL-C wyniosło 61 mg/dl (1,6 mmol/l), HDL-C 40 mg/dl (1 mmol/l), nie-HDL-C 92 mg/dl (2,4 mmol/l). Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: a) leczonej anacetrapibem 100 mg/dobę ( $n = 15225$ ) b) otrzymującej placebo ( $n = 15224$ ). W obu grupach odsetek chorych przyjmujących statynę wyniósł ok. 90%.

Dołączenie anacetrapibu do intensywnej terapii atorwastatyną spowodowało:

- istotną redukcję głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 9%; RR = 0,91 (0,85–0,97,  $p = 0,004$ ), szczególnie widoczną po upływie 2 lat terapii,
- zmniejszenie stężenia nie-HDL-C o 18% i wzrost HDL-C o 109%,
- niewielką istotną redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo* (o 0,6%,  $p = 0,05$ ),
- istotny nieznaczny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego (o 0,7%,  $p = 0,002$ ),
- istotne niewielkie pogorszenie czynności nerek – spadek GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p = 0,04$ , o 0,84%).

W trakcie terapii anacetrapibem nie odnotowano istotnego wpływu na śmiertelność ogólną i z przyczyn sercowych, częstość występowania nowotworów, zaburzeń poznawczych, poważnych działań

niepożądanych ze strony mięśni i wątroby. Obserwowano wzrost stężenia leku w tkance tłuszczowej bez związku z nasileniem objawów ubocznych.

## Podsumowanie

Podstawową i najlepiej przebadaną grupą leków hipolipemizujących są statyny.

W Polsce inhibitory HMG-CoA stanowią 91% wszystkich przepisywanych leków zmniejszających stężenie lipidów. Najsilniej działającymi są atorwastatyna i rosuvastatyna, które w przypadku intensywnej terapii zmniejszają LDL-C o 50–60%. W praktyce klinicznej nie u wszystkich pacjentów udaje się osiągnąć docelowe wartości LDL-C. Z badania NATPOL 2011 wynika, że jedynie 8% Polaków jest leczonych skutecznie. Szczególnym wyzwaniem dla lekarzy są trzy grupy chorych: 1) z hipercholesterolemią rodzinną, postacią heterozygotyczną, 2) nietolerujący statyn, 3) bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pomimo optymalnej dawki statyny nie udaje się uzyskać docelowych wartości LDL-C. U tych pacjentów bardzo obiecującą formą terapii są nowe leki z grupy inhibitorów PCSK9.

Po opublikowaniu wyników badania REVEAL na nowo wzrosło zainteresowanie terapią skojarzoną statyną z inhibitorem białka transportującego estry cholesterolu (CETP). W badaniu tym wykazano, że dołączenie anacetrapibu do intensywnej terapii atorwastatyną spowodowało istotną redukcję głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## Piśmiennictwo

1. Rosenson RR. Statins: can the new generation make an impression? *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9: 269-279.
2. 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; 253: 281344.
3. Banach M, Jankowski P, Józwiak J i wsp. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. *Arch Med Sci* 2017; 13: 1-45.
4. 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 heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478-3490.
5. Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 417-426.

6. 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: 203-212.
7. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e468-e495.
8. Keech A, Simes RJ, Barter P i wsp. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type diabetes mellitus (the FIELD study): a randomised controlled study. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
9. ACCORD Study Group; Ginsberg HM, Elam MB, Lovato LC i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.
10. 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: 2387-2397.
11. Banach M, Rizzo M, Toth PP 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.
12. Dragan S, Serban MC, Banach M. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: an emerging lipid-lowering therapy? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20: 157-168.
13. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ i wsp.; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870-1882.
14. Sabatine MC, Giugliano RP, Keech AC i wsp.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.
15. Robinson JG, Huijgen R, Ray K i wsp. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2412-2421.
16. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM i wsp. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 92-125.
17. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-2122.
18. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M i wsp.; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089-2099.
19. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS i wsp.; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1933-1942.
20. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Bowman L, Hopewell JC, Chen F i wsp. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1217-1227.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marlena Broncel  
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
 Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego  
 ul. Kniaziewiczza 1/5  
 91-347 Łódź  
 e-mail: marlena.broncel@umed.lodz.pl