

Małgorzata Wierzowiecka, Arkadiusz Niklas

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Praktyczne wskazówki dotyczące **leczenia hipolipemizującego** – co wynika z najnowszych polskich wytycznych

Wstęp

Częstość występowania hiperlipidemii w Polsce jest bardzo wysoka. Na podstawie największego polskiego badania epidemiologicznego WOBASZ II (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności) oszacowano, że wynosi 70,3% u mężczyzn i 64,3% u kobiet. Blisko 2/3 chorych z hipercholesterolemią (ponad 20 mln dorosłych Polaków) nie zdaje sobie sprawy ze swojej choroby. Tylko u 6% pacjentów udaje się osiągać założone cele terapeutyczne [1]. Po opublikowaniu wytycznych sześciu towarzystw naukowych (PTL, KLRWP, PTK, PTDL, PTD, PTNT) dotyczących diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce w 2021 r. istotnie obniżyły się docelowe wartości stężenia cholesterolu w różnych grupach pacjentów, a więc odsetek kontroli tego czynnika ryzyka jeszcze bardziej się zmniejszył [2]. Należy podkreślić, że nie ma jednolitych dla całej populacji wartości referencyjnych stężeń cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) i cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C) w surowicy. Wyżej wymienione wytyczne szczegółowo opisują wartości docelowe stężenia LDL-C jako cele leczenia hipolipemizującego, które są zależne od oszacowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego dla konkretnego pacjenta (tab. 1). W warunkach podstawowej opieki zdrowotnej szczególnie zalecanym

narzędziem do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w profilaktyce pierwotnej jest skala Pol-SCORE [3], będąca polską modyfikacją skali SCORE (*systematic coronary risk evaluation*) opracowanej przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*). Służy ona do oszacowania ryzyka zgonu badanej osoby z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat na podstawie płci, wieku, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, palenia tytoniu i stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu (surowicy). Skala jest opracowana dla osób powyżej 40. roku życia i nie powinna być używana u pacjentów z cukrzycą i/lub przewlekłą chorobą nerek. Na przykład u pacjenta po ostrym zespole wieńcowym z wielonaczyniową chorobą wieńcową rozpoznajemy ekstremalnie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i powinniśmy dążyć do zmniejszenia stężenia LDL-C < 40 mg/dl. Należy podkreślić, że obawy przed zbyt agresywnym obniżaniem LDL-C nie mają żadnego potwierdzenia w badaniach zgodnych z zasadami medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine – EBM*). Stwierdzono, że nawet kilkuletnie utrzymywanie niskich stężeń LDL-C [nawet < 20 mg/dl (0,5 mmol/l)] nie wpływa na pogorszenie funkcji poznawczych ani nie zwiększa ryzyka demencji u osób leczonych intensywnie. Wręcz przeciwnie –

proceedzi do zmniejszenia śmiertelności całkowitej i istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych [4].

Statyny

Najczęściej stosowanymi statynami w Polsce są atorwastatyna i rosuwastatyna – dwa preparaty o najsilniejszym działaniu hipolipemizującym. Dostępne są także simwastatyna, pitawastatyna, prawastatyna oraz praktycznie już niestosowane lowastatyna i fluwastatyna.

Leki z tej grupy hamują reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), która jest kluczowym enzymem w syntezie cholesterolu w komórkach wątroby. Dochodzi do zwiększonej aktywności receptorów LDL w hepatocytach i wzrostu klirensu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B-100 (cząsteczki LDL, remnanty VLDL) [5].

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (o 30–46%), LDL-C (o 41–61%), apolipoproteiny B (o 34–50%) i triglicerydów (o 14–33%). Powoduje też zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) i apolipoproteiny A1 [6].

Rosuwastatyna hamuje o ponad 90% aktywność reduktazy HMG-CoA i w efekcie zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-C. Zmniejszają się

również stężenia cholesterolu VLDL, apolipoproteiny B i triglicerydów. Ponadto zwiększa się stężenie HDL-C. Działanie lecznicze osiągnięte jest w ciągu tygodnia od rozpoczęcia terapii, 90% maksymalnej odpowiedzi uzyskuje się w ciągu 2 tygodni, a pełną odpowiedź po ok. 4 tygodniach leczenia [6].

Porównując siłę działania atorwastatyny i rosuwastatyny w dawce 10 mg/dobę po 6 tygodniach leczenia, stwierdzono, że zmniejszyły one 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% [7]. Oba leki w sposób umiarkowany zmniejszają stężenie triglicerydów. Atorwastatyna w dawkach 10 mg, 20 mg i 40 mg/dobę odpowiednio o 20%, 22,6% i 26,8%, natomiast rosuwastatyna w tych samych dawkach odpowiednio o 19,8%, 23,7% i 26,1% [8].

Atorwastatyna i rosuwastatyna są najczęściej stosowane dlatego, że dają największą szansę na osiągnięcie celu terapeutycznego dla stężenia LDL-C, pod warunkiem ich regularnego przyjmowania w odpowiednich dawkach [7]. Niestety wciąż stosowane są zbyt niskie dawki tych leków. Wysokie dawki atorwastatyny (≥ 40 mg) i rosuwastatyny (≥ 20 mg) są przepisywane odpowiednio w ok. 21% i 36% przypadków (ryc. 1) [2].

Tabela 1. Poziom ryzyka sercowo-naczyniowego i rekomendowane docelowe stężenie LDL-C

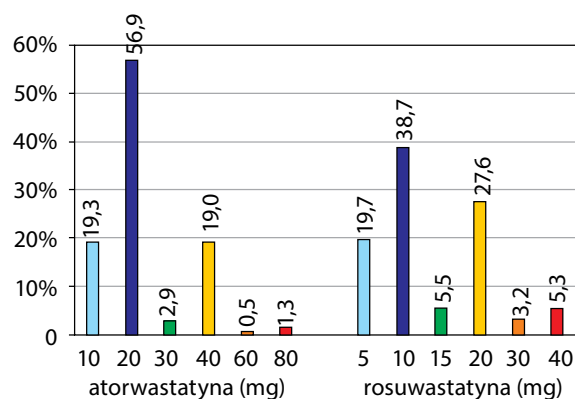
Ryzyko	Opis	Docelowe stężenie LDL-C
ekstremalnie wysokie	pacjent w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE > 20%; stan po OZW i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie; stan po OZW i występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej); stan po OZW i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa; stan po OZW oraz FH; stan po OZW u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone stężenie Lp(a) > 50 mg/dl lub hsCRP > 3 mg/l, lub przewlekła choroba nerek – eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)
bardzo duże	udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych CVD; cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządowym lub innymi dużymi czynnikami ryzyka; cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca > 20 lat; przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² ; FH z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka; ryzyko $\geq 10\%$ i $\leq 20\%$ wg skali Pol-SCORE	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C $\geq 50\%$
duże	znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie stężenie cholesterolu całkowitego > 310 mg/dl (8 mmol/l), LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) lub ciśnienie tętnicze krwi $\geq 180/110$ mm Hg; FH bez innych czynników ryzyka; cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania); przewlekła choroba nerek z eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ² ; ryzyko $\geq 5\%$ i < 10% wg skali Pol-SCORE	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C $\geq 50\%$
umiarkowane	ryzyko < 5% wg skali Pol-SCORE	< 100 mg/dl (2,5 mmol/l)
małe	ryzyko < 1% wg skali Pol-SCORE	< 115 mg/dl (3 mmol/l)

LDL-C – cholesterol frakcji LDL, OZW – ostry zespół wieńcowy, FH (familial hypercholesterolemia) – hipercholesterolemia rodzinna, Lp(a) – lipoproteina (a), hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein) – białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości, eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, CVD (cardiovascular disease) – choroba sercowo-naczyniowa.

W badaniu WOBASZ II wśród pacjentów najbardziej zagrożonych powikłaniami sercowo-naczyniowymi – z rozpoznaniem wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – intensywną terapię statynami przyjmowało tylko 7,7% osób, a z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym tylko 17,9% [1]. W licznych badaniach klinicznych udowodniono, że stosowanie statyn ogrywa kluczową rolę w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia. Im bardziej obniżano stężenie LDL-C, tym mniejsze było ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. W dużej metaanalizie, do której włączono 21 randomizowanych badań klinicznych z udziałem ponad 126 tys. chorych, udowodniono, że zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (ok. 40 mg/dl) powoduje istotną redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 22%, śmiertelności całkowitej o 10%, śmiertelności sercowo-naczyniowej o 20%. Intensywna terapia statynami w porównaniu z mniej intensywnym schematem leczenia dodatkowo zmniejsza występowanie udarów mózgu o 16%, zgonów wieńcowych i zawałów serca o 13% [9].

Ezetymib

Ezetymib, wiążąc się z rąbkiem szczoteczkowym, wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach przez selektywne blokowanie białka Niemann-Picka C1 transportującego sterole. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu docierającego do wątroby i zwiększenia ekspresji receptorów LDL na powierzchni hepatocytów. Zwiększa to wychwyty endogenego LDL zawartego w lipoproteinach przez hepatocyty [10]. Ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C (w monoterapii o 15–25%), apolipoproteiny B (o 2,6–7,1%) i triglicerydów (o 1,7–9,4%) oraz zwiększa stężenie HDL-C (o 1,3–6,2%) [11, 12]. Nie ma negatywnego wpływu na stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i nie zaburza wytwarzania hormonów kory nadnerczy. Wydalanie następuje głównie z kałem (78%) i w niewielkim stopniu z moczem (11%). U pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodną niewydolnością wątroby oraz u osób w wieku podeszłym farmakokinetyka leku nie ulega istotnej zmianie. Standardowo stosuje się 10 mg raz dziennie niezależnie od posiłków, o dowolnej porze dnia. Poprzez synergistyczne działanie leczenie skojarzone ezetymibem i statyną powoduje większy spadek stężenia LDL-C niż w przypadku monoterapii każdym z tych leków [13]. Stosowanie wysokich dawek atorwastatyny lub rosuwastatyny w połączeniu z ezetymibem



Rycina 1. Częstość przepisywania poszczególnych dawek atorwastatyny i rosuwastatyny w Polsce (na podstawie [2])

może zredukować stężenie LDL-C nawet o 65–70% [14]. Taka terapia skojarzona jest blisko 2,5-krotnie skuteczniejsza w porównaniu z podwojeniem dawki statyny [13].

W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano wysoką skuteczność hipolipemizującą oraz dobry profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej opartej na ezetymibie i statynie w zróżnicowanych grupach pacjentów, np. z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ostrym zespołem wieńcowym, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym, niewydolnością nerek i hipercholesterolemią rodzinną [7]. W badaniu IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) wykazano, że redukcja stężenia LDL-C z zastosowaniem ezetymibu istotnie zmniejsza występowanie incydentów sercowo-naczyniowych – tym bardziej, im większe było wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe [15]. Według najnowszych polskich wytycznych intensywna terapia hipolipemizująca, czyli skojarzenie statyny z ezetymibem, powinna być złotym standardem u pacjentów z bardzo wysokim i ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponieważ istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie nowych celów terapeutycznych dla LDL-C. Monoterapię ezetymibem należy niezwłocznie rozważyć u chorych, którzy całkowicie nie tolerują statyn [2]. Uzyskanie celów terapeutycznych dla LDL-C (tab. 1) zależy od jego wyjściowego stężenia, siły stosowanej statyny i jej dawki. Z tego powodu niezwykle ważna jest znajomość poziomów redukcji LDL-C, jaką możemy uzyskać, stosując poszczególne dawki statyn (ryc. 2). Umożliwia ona zaplanowanie odpowiednio intensywnego leczenia.

Przykładowo – dla pacjenta po przebyciu udaru niedokrwiennym mózgu z wyjściowym stężeniem LDL-C 125 mg/dl cel terapeutyczny to < 55 mg/dl (1,4 mmol/l). Statyny mogą obniżyć LDL-C o średnio

50%, więc monoterapia statynami będzie niewystarczająca. U takiego chorego powinno się natychmiast wdrożyć leczenie złożone atorwastatyną z ezetymibem, które może obniżyć stężenie LDL-C o średnio 65% (a w przypadku rosuwastatyny 40 mg z ezetymibem 10 mg nawet o ponad 70%). Obecnie odchodzi się od eskalowania monoterapii statyną, ponieważ podwajając dawkę statyny, uzyskuje się dodatkowy spadek stężenia LDL-C tylko o 6%. Prawdopodobnie za tak mały wzrost skuteczności hipolipemizującej odpowiada wzrost aktywności proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9 (PCSK 9), do którego dochodzi podczas leczenia statyną (w mechanizmie zwrotnym związanym ze zmniejszeniem stężenia LDL-C i zwiększeniem liczby receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby). Enzym ten rozkłada receptory LDL w lizosomach hepatocytów i po wnikięciu cząsteczek LDL-C do wnętrza komórek wątroby nie wracają już one na powierzchnię błony komórkowej, by przyłączyć kolejne cząsteczki lipoproteiny [16].

Częstość występowania hipercholesterolemii u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym w badaniu WOBASZ II wynosiła 69,7%. Dobrą kontrolę zarówno nadciśnienia, jak i hiperlipidemii stwierdzono tylko u 5,6% chorych [17]. Dlatego z dużą nadzieją patrzymy na pojawienie się tzw. leków hybrydowych, zawierających leki obniżające ciśnienie i leki hipolipemiczne, które mogą istotnie poprawić kontrolę tych dwóch modyfikowalnych czynników ryzyka. Stosowanie leków złożonych bardzo korzystnie wpływa na *compliance* (stopień przestrzegania zaleceń lekarskich) i *adherence* (wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń), chociażby przez zmniejszenie liczby zażywanych tabletek. Dostępne są preparaty złożone zawierające peryndopryl, amlodypinę i atorwastatynę oraz peryndopryl,

indapamid i rosuwastatynę, a także amlodypinę w połączeniu z atorwastatyną.

Działania niepożądane terapii hipolipemizującej

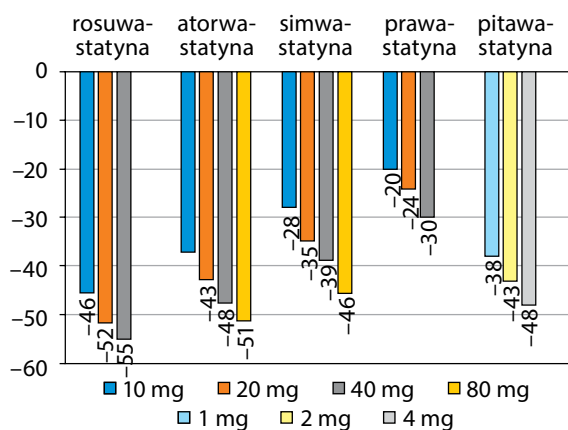
Objawy niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia statynami dotyczą przede wszystkim mięśni szkieletowych, tymczasowego wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej i zwiększenia częstości występowania cukrzycy *de novo*. Najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia są dolegliwości mięśniowe, takie jak osłabienie siły mięśniowej, sztywność mięśni, ich tkliwość i skurcze. Objawom tym może towarzyszyć wzrost stężenia kinazy kreatynowej. Zdefiniowano następujące czynniki predysponujące do wystąpienia miopatii: wiek powyżej 75 lat, płeć żeńska, upośledzenie funkcji nerek i/lub wątroby, nadużywanie alkoholu, nadmierny wysiłek fizyczny oraz predyspozycja genetyczna. Na toksyczność statyn wpływa także jednoczesne stosowanie leków działających hamująco na ich metabolizm. Należą do nich klarytromycyna, erytromycyna, leki przeciwgrzybicze, diltiazem, werapamil, amiodaron, fibraty, cyklosporyna, klopidogrel i sulfonamidy oraz leki przeciwwirusowe i antyreumatyczne [6, 18]. Statyny mogą predysponować do wystąpienia cukrzycy typu 2, szczególnie przy stosowaniu dużych dawek. Należy jednak bardzo mocno podkreślić, że wystąpienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej czy cukrzycy nie powinno być powodem przerwania leczenia statyną ze względu na ponad 5-krotną przewagę korzyści w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku wystąpienia takich zaburzeń należy wdrożyć dietę o niskiej zawartości węglowodanów, dążyć do redukcji masy ciała, jeśli jest nieprawidłowa, i ewentualnie włączyć leki hipoglikemizujące [14].

Objawy niepożądane związane ze stosowaniem ezetymibu dotyczą głównie przewodu pokarmowego. Przy monoterapii najczęściej zgłaszane są bóle brzucha, biegunka, wzdęcia i zmęczenie, a przy leczeniu skojarzonym ze statyną bóle głowy, bóle mięśniowe, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy [6].

Terapia hipolipemizująca w szczególnych grupach pacjentów – preferowane statyny

Osoby w wieku podeszłym

Pojawia się coraz więcej badań naukowych potwierdzających ochronny wpływ statyn na rozwój zaburzeń poznawczych, zwłaszcza o etiologii na-



Rycina 2. Spodziewany poziom redukcji stężenia cholesterolu LDL w zależności od dawki statyny

czyniowej. Plejotropowe właściwości tej grupy leków odpowiadają za istotną redukcję częstości występowania otępienia typu alzheimerowskiego (zmniejszają ilość nierozpuszczalnego białka prekursorowego dla amyloidu oraz działają przeciwzapalnie), naczyniowego i innych łagodnych zaburzeń poznawczych. Dysponujemy dowodami, że leczenie obniżające stężenie LDL-C zapobiega rozwojowi zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów w wieku średnim i podeszłym, ale tylko poniżej 80. roku życia [19]. U chorych w stanie terminalnym wykazano, że zaprzestanie leczenia statynami nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, a niejednokrotnie poprawia jakość życia. Nowe wytyczne zalecają indywidualne podejście do takich chorych i branie pod uwagę zarówno zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i przewidywanej długości życia, możliwości interakcji lekowych i nasilonych działań niepożądanych [20, 21]. Wiek podeszły jest istotnym i niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka nietolerancji statyn, a szczególnie występowania miopatii. Dlatego u chorych w wieku podeszłym zaleca się stosowanie statyn o właściwościach hydrofilnych, np. rosuwastatyny w średnich dawkach, która ma najwyższy profil bezpieczeństwa w tej grupie [22].

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

Wśród statyn jedynie atorwastatyna i rosuwastatyna mają udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek. W tej grupie chorych preferuje się raczej leki, które w większości są metabolizowane w wątrobie, np. atorwastatynę i ezetimib. Podczas terapii atorwastatyną rzadziej konieczna jest modyfikacja dawki z powodu obniżonej funkcji nerek. Gdy istnieją uzasadnione obawy o bezpieczeństwo terapii, zaleca się stosowanie statyny w małej dawce w połączeniu z ezetimibem zamiast monoterapii statyną w dużej dawce [23, 24].

Podsumowanie

Statyny są obecnie złotym standardem – lekami pierwszego wyboru – w leczeniu hipercholesterolemii. Ze wszystkich leków o działaniu hipolipemizującym mają największą skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia. Po opublikowaniu najnowszych polskich wytycznych jesteśmy zobligowani do osiągania celu terapeutycznego dla LDL-C ustalonego indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie oszacowanego

ryzyka sercowo-naczyniowego. Największe zastosowanie mają najsilniejsze statyny: atorwastatyna i rosuwastatyna. Niestety są one stosowane w zbyt małych dawkach, co powoduje, że u większości pacjentów cel terapeutyczny nie zostaje osiągnięty.

Piśmiennictwo

1. Pająk A, Szafranek K, Polak M i wsp. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 642-652.
2. Banach M, Burchardt P, Chlebus K i wsp. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2021; 7: 113-222.
3. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P i wsp. [A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population]. *Kardiol Pol* 2015; 73: 958-961
4. Mannarino MR, Sahebkar A, Bianconi V i wsp. PCSK9 and neurocognitive function: Should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? *J Clin Lipidol* 2018; 12: 1123-1132.
5. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D i wsp. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci* 2020; 16: 237-252.
6. www.indeks.mp.pl
7. Banach M, Stulc T, Dent R i wsp. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol* 2016; 225: 184-196.
8. Jones PH, Davidson MH, Stein EA i wsp. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-160.
9. Baigent C, Blackwell L, Emberson J i wsp. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
10. Howell KL, DeVita RJ, Garcia-Calvo M i wsp. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8132-8137.
11. Knopp RH, Gitter H, Truitt T i wsp.; Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729-741.
12. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF i wsp.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-1097.
13. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL i wsp. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1191-1210.
14. 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.
15. Serban MC, Banach M, Mikhailidis DP. Clinical implications of the IMPROVE-IT trial in the light of current and

- future lipid-lowering treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 369-380.
16. Banach M, Rizzo M, Obradovic M i wsp. PCSK9 inhibition – a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3869-3877.
 17. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M i wsp. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med* 2019; 129: 864-873.
 18. Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188.
 19. Kuang ZM. Effect of combined antihypertensive and lipid-lowering therapies on cognitive function: a new treatment strategy? *Cardiol Res Pract* 2020; 2020: 1484357.
 20. Banach M, Serban MC. Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 396-399.
 21. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH 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.
 22. Banach M, Rizzo M, Toth PP i wsp. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 935-955.
 23. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 85: 1303-1309.
 24. Herrera-Gómez F, Chimeno MM, Martín-García D i wsp. Cholesterol-lowering treatment in chronic kidney disease: multistage pairwise and network meta-analyses. *Sci Rep* 2019; 9: 8951.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Arkadiusz Niklas
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Długa 1/2
61-848 Poznań
e-mail: aniklas@mp.pl