

Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS)
do spraw leczenia zaburzeń lipidowych

Dokument opracowano przy szczególnym udziale *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR)*

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Alberico L. Catapano*, przewodniczący (Włochy), Ian Graham*, przewodniczący (Irlandia), Guy De Backer (Belgia), Olov Wiklund (Szwecja), M. John Chapman (Francja), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (Holandia), Catriona S. Jennings (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Terje R. Pedersen (Norwegia), Željko Reiner (Chorwacja), Gabriele Riccardi (Włochy), Marja-Riita Taskinen (Finlandia), Lale Tokgozoglu (Turcja), W.M. Monique Verschuren (Holandia), Charalambos Vlachopoulos (Grecja), David A. Wood (Wielka Brytania), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Dodatkowy współautor: Marie-Therese Cooney (Irlandia)

*Autorzy, do których należy kierować korespondencję:

Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS (MI) Italy, tel.: +39 02 5031 8401, faks: +39 02 5031 8386, e-mail: alberico.catapano@unimi.it
Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, Ireland, tel.: +353 1 6459715, faks: +353 1 6459714, e-mail: ian@grahams.net

Recenzentów dokumentu z ramienia Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w opracowaniu niniejszego dokumentu:

Stowarzyszenia ESC: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*, *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *Heart Failure Association (HFA)*

Rady ESC: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Primary Care*, *Council on Hypertension*

Grupy Robocze: *Atherosclerosis and Vascular Biology*, *Coronary Pathophysiology and Microcirculation*, *E-cardiology*, *Myocardial and Pericardial Diseases*, *Peripheral Circulation*, *Thrombosis*

Niniejsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na ich wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma „*European Heart Journal*” i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC (journals@permissions@uop.com).

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. *European Society of Cardiology* nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, 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 pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

© 2016 *European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society*. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, dr n. med. Urszula Grochowicz

Recenzenci dokumentu: Lina Badimon, koordynator recenzji ze strony CPG (Hiszpania), Christian Funck-Brentano, koordynator recenzji ze strony CPG (Francja), Stefan Agewall (Norwegia), Gonzalo Barón-Esquivias (Hiszpania), Jan Borén (Szwecja), Eric Bruckert (Francja), Alberto Cordero (Hiszpania), Alberto Corsini (Włochy), Pantaleo Giannuzzi (Włochy), François Gueyffier (Francja), Goran Krstajić (Chorwacja), Maddalena Lettino (Włochy), Christos Lionis (Grecja), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Pedro Marques-Vidal (Szwajcaria), Davor Milicic (Chorwacja), Juan Pedro-Botet (Hiszpania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Angelos G. Rigopoulos (Niemcy), Frank Ruschitzka (Szwajcaria), José Tuñón (Hiszpania), Arnold von Eckardstein (Szwajcaria), Michal Vrablik (Czechy), Thomas W. Weiss (Austria), Bryan Williams (Wielka Brytania), Stephan Windecker (Szwajcaria), Reuven Zimlichman (Izrael)

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem www.escardio.org/guidelines.

Słowa kluczowe: zaburzenia lipidowe, cholesterol, triglicerydy, lipoproteiny o małej gęstości, lipoproteiny o dużej gęstości, apolipoproteina B, remnanty lipoprotein, całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, leczenie, styl życia, farmakoterapia, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Spis treści

Skróty i akronimy	1237
Przedmowa	1238
1. Czym jest prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego?	1240
1.1. Definicja i uzasadnienie	1240
1.2. Opracowanie wytycznych Wspólnej Grupy Roboczej	1240
1.3. Efektywność kosztowa prewencji	1240
2. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe	1242
2.1. Szacowanie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego	1242
2.1.1. Uzasadnienie oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego	1242
2.1.2. W jaki sposób należy się posługiwać kartami ryzyka?	1247
2.2. Kategorie ryzyka	1249
2.2.1. Strategie interwencji w zależności od ryzyka	1249
3. Laboratoryjna ocena lipidów i lipoprotein	1249
3.1. Oznaczanie na czczo czy nie?	1252
3.2. Zmienność wewnątrzosobnicza	1252
3.3. Ocena poszczególnych lipidów i lipoprotein	1252
3.3.1. Cholesterol całkowity	1253
3.3.2. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości	1253
3.3.3. Cholesterol frakcji innej niż lipoproteiny o dużej gęstości	1253
3.3.4. Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości	1253
3.3.5. Triglicerydy	1254
3.3.6. Apolipoproteiny	1254
3.3.7. Lipoproteina (a)	1254
3.3.8. Wielkość cząstek lipoprotein	1255
3.3.9. Genotypowanie	1255
4. Cele terapeutyczne	1255
5. Modyfikacje stylu życia w celu poprawy profilu lipidowego osocza	1257
5.1. Wpływ stylu życia na stężenie cholesterolu całkowitego i stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości	1259
5.2. Wpływ stylu życia na stężenie triglicerydów	1260
5.3. Wpływ stylu życia na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości	1261
5.4. Zalecenia dotyczące stylu życia w celu poprawy profilu lipidowego osocza	1262
5.4.1. Masa ciała i aktywność fizyczna	1262
5.4.2. Spożycie tłuszczów	1262
5.4.3. Spożycie węglowodanów i błonnika	1263
5.4.4. Alkohol	1263
5.4.5. Palenie tytoniu	1263
5.5. Suplementy diety i żywność funkcjonalna w leczeniu zaburzeń lipidowych	1263
5.5.1. Fitosterole	1263
5.5.2. Monakolina i czerwony sfermentowany ryż	1264
5.5.3. Błonniki pokarmowe	1264
5.5.4. Białko soi	1264
5.5.5. Polikozanol i berberyna	1264
5.5.6. Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3	1264
5.6. Inne cechy zdrowego sposobu odżywiania się przyczyniające się do prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego	1265
6. Leki stosowane w leczeniu hipercholesterolemii	1265
6.1. Statyny	1265
6.1.1. Mechanizm działania	1265
6.1.2. Skuteczność zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego w badaniach klinicznych	1266
6.1.3. Działania niepożądane statyn	1267
6.1.4. Interakcje	1269
6.2. Leki wiążące kwasy żółciowe	1269
6.2.1. Mechanizm działania	1269

6.2.2. Skuteczność w badaniach klinicznych	1269
6.2.3. Działania niepożądane i interakcje	1269
6.3. Inhibitory wchłaniania cholesterolu	1270
6.3.1. Mechanizm działania	1270
6.3.2. Skuteczność w badaniach klinicznych	1270
6.3.3. Działania niepożądane i interakcje	1270
6.4. Inhibitory PCSK9	1270
6.4.1. Mechanizm działania	1270
6.4.2. Skuteczność w badaniach klinicznych	1270
6.4.3. Działania niepożądane i interakcje	1271
6.5. Kwas nikotynowy	1271
6.6. Kombinacje leków	1271
6.6.1. Statyny i inhibitory wchłaniania cholesterolu ..	1271
6.6.2. Statyny i leki wiążące kwasy żółciowe	1271
6.6.3. Inne kombinacje	1271
7. Leki stosowane w leczeniu hipertriglicerydemii	1272
7.1. Triglicerydy a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego	1272
7.2. Definicja hipertriglicerydemii	1272
7.3. Strategie kontroli stężenia triglicerydów w osoczu ..	1273
7.4. Statyny	1273
7.5. Fibraty	1273
7.5.1. Mechanizm działania	1273
7.5.2. Skuteczność w próbach klinicznych	1273
7.5.3. Działania niepożądane i interakcje	1274
7.6. Kwas nikotynowy	1274
7.6.1. Mechanizm działania	1274
7.6.2. Skuteczność w próbach klinicznych	1274
7.7. Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3	1275
7.7.1. Mechanizm działania	1275
7.7.2. Skuteczność w próbach klinicznych	1275
7.7.3. Bezpieczeństwo i interakcje	1275
8. Leki wpływające na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości	1275
8.1. Statyny	1276
8.2. Fibraty	1276
8.3. Kwas nikotynowy	1276
8.4. Inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu ..	1276
8.5. Perspektywy na przyszłość	1277
9. Leczenie zaburzeń lipidowych w różnych sytuacjach klinicznych	1277
9.1. Rodzinne dyslipidemie	1277
9.1.1. Rodzinna hiperlipidemia mieszana	1277
9.1.2. Hipercholesterolemia rodzinna	1277
9.1.2.1. Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	1277
9.1.2.2. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	1279
9.1.2.3. Hipercholesterolemia rodzinna u dzieci	1279
9.1.3. Rodzinna dysbetalipoproteinemia	1279
9.1.4. Genetyczne przyczyny hipertriglicerydemii ..	1280
9.1.4.1. Działania w celu zapobiegania ostremu zapaleniu trzustki w przebiegu ciężkiej hipertriglicerydemii	1280
9.1.5. Inne genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu lipoprotein	1281
9.2. Dzieci	1281
9.3. Kobiety	1281
9.3.1. Prewencja pierwotna	1281
9.3.2. Prewencja wtórna	1282
9.3.3. Inne leki hipolipemizujące poza statynami ...	1282
9.3.4. Leczenie hormonalne	1282
9.4. Osoby starsze	1283
9.4.1. Prewencja pierwotna	1283
9.4.2. Prewencja wtórna	1283
9.4.3. Działania niepożądane, interakcje i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów	1284
9.5. Cukrzyca i zespół metaboliczny	1284
9.5.1. Szczególne cechy zaburzeń lipidowych w przypadku oporności na insulinę i cukrzycy typu 2	1285
9.5.2. Dowody na korzyści z leczenia hipolipemizującego	1285
9.5.2.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości	1285
9.5.2.2. Triglicerydy i cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości	1285
9.5.3. Strategie leczenia u osób z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym	1286
9.5.4. Cukrzyca typu 1	1286
9.6. Pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi i pacjenci poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej ..	1287
9.6.1. Szczególne aspekty leczenia hipolipemizującego w ostrych zespołach wieńcowych	1287
9.6.2. Szczególne aspekty leczenia hipolipemizującego u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej	1287
9.7. Niewydolność serca i wady zastawkowe	1287
9.7.1. Prewencja zapadalności na niewydolność serca u pacjentów z chorobą wieńcową	1287
9.7.2. Przewlekła niewydolność serca	1288
9.7.3. Wady zastawkowe	1288
9.8. Choroby autoimmunologiczne	1289
9.9. Przewlekła choroba nerek	1289
9.9.1. Profil lipoprotein w przewlekłej chorobie nerek ..	1289
9.9.2. Dowody na korzyści z leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	1290
9.9.3. Bezpieczeństwo leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	1290
9.9.4. Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	1291
9.10. Transplantacja	1291
9.11. Choroba tętnic obwodowych	1292
9.11.1. Choroba tętnic kończyn dolnych	1292
9.11.2. Choroba tętnic szyjnych	1292
9.11.3. Zmiany w tętnicach siatkówki	1293

9.11.4. Prewencja wtórna u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej	1293
9.11.5. Miażdżycza tętnic nerkowych.....	1293
9.12. Udar mózgu	1293
9.12.1. Pierwotna prewencja udaru mózgu.....	1293
9.12.2. Wtórna prewencja udaru mózgu.....	1294
9.13. Pacjenci zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności.....	1294
9.14. Zaburzenia psychiczne.....	1296
10. Monitorowanie parametrów lipidowych i aktywności enzymów u pacjentów poddanych leczeniu hipolipemizującemu	1297
11. Strategie zachęcania do wprowadzenia zdrowych zmian stylu życia oraz przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia hipolipemizującego	1297
11.1. Wprowadzanie i utrzymywanie zdrowych zmian stylu życia	1300
11.2. Przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków	1300
12. Główne przesłania wytycznych	1304
13. Dodatek	1306
Piśmiennictwo	1307

Skróty i akronimy

4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
ABI	wskaźnik kostka–ramię
ACC	American College of Cardiology
ACCELERATE	Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition With Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACS	ostry zespół wieńcowy
AFCAPS/TexCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention
AHA	American Heart Association
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes
AIAT	aminotransferaza alaninowa
apo	apolipoproteina
ART	leczenie antyretrowirusowe
ASTRONOMER	Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin
AURORA	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention
BMI	wskaźnik masy ciała
CAD	choroba wieńcowa
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CETP	białko przenoszące estry cholesterolu
CI	przedział ufności

CK	kinaza kreatynowa
CKD	przewlekła choroba nerek
CPG	Committee for Practice Guidelines
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
CVD	choroby układu sercowo-naczyniowego
CYP	cytochrom P450
dal-OUTCOMES	Dalcetrapib Outcomes
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DGAT-2	acylotransferaza diacylogliceroli typu 2
DHA	kwas dokozaheksaenowy
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	European Medicines Agency
EPA	kwas eikozapentaenowy
ESC	European Society of Cardiology
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek
FACE-BD	Fondamental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders
FATS	Familial Atherosclerosis Treatment Study
FCH	rodzinna hiperlipidemia mieszana
FDA	Food and Drug Administration
FH	rodzinna hipercholesterolemia
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FOCUS	Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
GWAS	badania asocjacji w obrębie całego genomu
HAART	wysoce aktywne leczenie antyretrowirusowe
HATS	HDL-Atherosclerosis Treatment Study
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
HIV	ludzki wirus upośledzenia odporności
HMG-CoA	hydroksymetyloglutarylokoenzym A
HPS	Heart Protection Study
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
HR	hazard względny
hs-CRP	białko C-reaktywne oznaczane metodą o dużej czułości
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IDEAL	Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid-Lowering Trial
IDL	lipoproteiny o pośredniej gęstości
ILLUMINATE	Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
IMT	grubość błony wewnętrznej i środkowej
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LAL	kwaśna lipaza lizosomalna

LCAT	acylotransferaza lecytyna:cholesterol	UMPIRE	<i>Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events</i>
LDL	lipoproteiny o małej gęstości	VA-HIT	<i>Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial</i>
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości	VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości
LDLR	receptor lipoprotein o małej gęstości	VLDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości
LIPID	<i>Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease</i>	WHO	<i>World Health Organisation</i>
Lp(a)	lipoproteina (a)		
LPL	lipaza lipoproteinowa		
MTP	mikrosomalne białko przenoszące triglicerydy		
MUFA	jednonienasycone kwasy tłuszczowe		
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>		
NNRTI	nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy		
NNT	liczba pacjentów, których trzeba leczyć (aby uniknąć jednego incydentu)		
NPC1L1	białko typu 1 podobne do białka Niemann-Picka C1 (<i>Niemann-Pick C1-like protein 1</i>)		
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST		
NYHA	<i>New York Heart Association</i>		
PAD	choroba tętnic obwodowych		
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa		
PCSK9	konwertaza proproteinowa typu 9 z rodziny subtilizyny/keksyny (<i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>)		
PPAR-α	receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów typu α		
PROCAM	<i>Prospective Cardiovascular Munster Study</i>		
PROSPER	<i>Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>		
PUFA	wielonienasycone kwasy tłuszczowe		
RCT	randomizowana, kontrolowana próba kliniczna		
REACH	<i>Reduction of Atherothrombosis for Continued Health</i>		
REDUCE-IT	<i>Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial</i>		
REVEAL	<i>Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification</i>		
RR	ryzyko względne		
RYR	czerwony sfermentowany ryż		
SAGE	<i>Studies Assessing Goals in the Elderly</i>		
SALTIRE	<i>Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression</i>		
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>		
SEAS	<i>Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis</i>		
SFA	nasycone kwasy tłuszczowe		
SHARP	<i>Study of Heart and Renal Protection</i>		
SPARCL	<i>Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels</i>		
STRENGTH	<i>Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia</i>		
TC	cholesterol całkowity		
TG	triglicerydy		
TIA	przemijający atak niedokrwienny		
TNT	<i>Treating to New Targets</i>		

Przedmowa

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dowody z badań naukowych dotyczące danego zagadnienia, które są dostępne w momencie ich przygotowywania, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem, biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych na wyniki leczenia, a także charakteryzujący je stosunek korzyści do ryzyka. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby jego opiekunem.

W ostatnich latach zarówno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS), jak i inne towarzystwa i organizacje wydały wiele wytycznych. Ze względu na ich wpływ na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne ESC wyrażają oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są systematycznie uaktualniane.

Członkowie Grupy Roboczej, która przygotowała niniejsze stanowisko, zostali wybrani przez ESC, z uwzględnieniem przedstawicieli *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, oraz EAS jako reprezentanci specjalistycznego personelu zaangażowanego w leczenie pacjentów z omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania (w tym rozpoznawania, leczenia, prewencji i rehabilitacji) w tych stanach zgodnie z zasadami przyjętymi przez Komisję ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) i zaakceptowanymi przez EAS. Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Uwzględniono szacunkowe obliczenia dotyczące oczekiwanych efektów leczenia w większych populacjach, jeżeli takie dane były dostępne. Poziom dowodów i siłę

Tabela 1. Klasy zaleceń

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

zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Eksperti wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Formularze te połączono w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany deklaracji interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC i EAS, a formularze odpowiednio uaktualniane. Grupa robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i EAS, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja CPG nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych i stanowisk przez grupy robocze i inne grupy ekspertów. Komisja jest również odpowiedzialna za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Te dokumenty są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG oraz zewnętrznych ekspertów, a w tym przypadku również przez ekspertów wyznaczonych przez EAS. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne są akceptowane przez wszystkich ekspertów będących członkami grupy roboczej. Ostateczna wersja dokumentu zostaje zaakceptowana przez CPG i EAS do publikacji w czasopiśmie „European Heart Journal” i „Atherosclerosis”. Wytyczne opracowano po dokładnej analizie wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w czasie pracy nad tym dokumentem.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC i EAS obejmuje nie tylko podsumowanie wyników najnowszych badań naukowych, ale również stworzenie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania zaleceń. W celu ułatwienia rozpowszechniania wytycznych opracowuje się skrócone wersje kieszonkowe, podsumowujące zestawy przeźroczyste, broszury z głównymi przesłaniami, karty podsumowujące przeznaczone dla osób niebędących specjalistami w danej dziedzinie, a także wersje elektroniczne dla użytkowników urządzeń

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

cyfrowych (typu smartfony itd.). Są to wersje skrócone i w związku z tym w razie potrzeby należy zawsze odnosić się do pełnego tekstu wytycznych, dostępnego bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do propagowania, tłumaczenia oraz wdrażania wszystkich dokumentów CPG (wytycznych i stanowisk ekspertów). Należy podkreślić potrzebę programowego wprowadzania do praktyki klinicznej nowych zaleceń, ponieważ wykazano, że może to korzystnie wpływać na wyniki leczenia.

Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych. W ten sposób będzie można zamknąć obieg, na który składają się wyniki badań klinicznych, przygotowywane wytyczne, rozpowszechnianie ich oraz wprowadzanie w życie w ramach praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali niniejsze wytyczne ESC i EAS, kiedy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC i EAS nie zdejmują jednak w żaden sposób z pracowników opieki zdrowotnej indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych i przemyślanych decyzji w zależności od stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z nim, a jeżeli jest to wskazane i/lub konieczne, również z jego opiekunem. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

1. Czym jest prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego?

1.1. DEFINICJA I UZASADNIENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) zabijają każdego roku > 4 miliony osób w Europie. Liczba zgonów z tego powodu jest większa wśród kobiet (2,2 miliona; 55%) niż wśród mężczyzn (1,8 miliona; 45%), chociaż zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób przed ukończeniem 65 lat są częstsze wśród mężczyzn niż kobiet (490 000 vs. z 193 000) [1]. Prewencję definiuje się jako skoordynowany zestaw działań na poziomie populacyjnym lub ukierunkowanych na jednostkę, których celem jest eradykacja, eliminacja lub minimalizacja wpływu CVD i związanej z nimi niesprawności. Pomimo poprawy wyników leczenia CVD pozostają jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności. Więcej pacjentów przeżywa pierwszy incydent CVD i istnieje u nich duże ryzyko wystąpienia ponownego incydentu. Zwiększa się ponadto częstość występowania niektórych czynników ryzyka, a zwłaszcza cukrzycy i otyłości. Znaczenie prewencji CVD pozostaje niekwestionowane, a realizacja działań prewencyjnych powinna następować na różnych poziomach: 1) w populacji ogólnej poprzez promowanie zachowań składających się na zdrowy styl życia [2]; oraz 2) na poziomie indywidualnym u osób z umiarkowanym lub dużym ryzykiem CVD bądź rozpoznaną CVD poprzez przeciwdziałanie niezdrowemu stylowi życia (np. niewłaściwy sposób odżywiania się, brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu) oraz ograniczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak zwiększone stężenie lipidów lub ciśnienie tętnicze. Prewencja skutecznie zmniejsza wpływ CVD: eliminacja zachowań związanych z ryzykiem dla zdrowia umożliwiłaby zapobiegnięcie $\geq 80\%$ CVD i nawet 40% nowotworów, a więc miałyby dodatkową wartość również w odniesieniu do innych chorób przewlekłych [3, 4].

1.2. OPRACOWANIE WYTYCZNYCH WSPÓLNEJ GRUPY ROBOCZEJ

Niniejsze wytyczne wyrażają oparte na dowodach z badań naukowych wspólne stanowisko europejskiej Grupy Roboczej ESC i EAS.

Po przeprowadzeniu analizy obecnie dostępnych dowodów i zidentyfikowaniu pozostających luk w wiedzy dotyczącej prewencyjnego postępowania w zaburzeniach lipidowych Grupa Robocza sformułowała zalecenia, która mają ułatwić działania w celu zapobiegania CVD w praktyce klinicznej poprzez kontrolę nieprawidłowych parametrów lipidowych osocza. Podczas opracowywania wytycznych Grupa Robocza kierowała się kryteriami jakości, które są dostępne w internecie pod adresem: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>. Zalecenia

sklasyfikowano, posługując się kategoriami klas zaleceń (tab. 1) i poziomu dowodów z badań naukowych (tab. 2).

Niniejszy dokument opracowano dla specjalistycznego personelu opieki zdrowotnej w celu ułatwienia świadomego informowania pacjentów o ich ryzyku sercowo-naczyniowym oraz korzyściach z wprowadzenia i utrzymania zdrowego stylu życia, a także z wczesnej modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wytyczne dostarczają również personelowi opieki zdrowotnej narzędzi służących do propagowania współczesnych strategii interwencji, integrowania tych strategii z krajowymi lub regionalnymi ramowymi programami prewencji, a także realizowania ich w ramach lokalnej praktyki świadczeń zdrowotnych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w opracowaniu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) pt. „Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010” [5].

Na ryzyko sercowo-naczyniowe należy zwracać uwagę przez całe życie [6]. Oznacza to, że oprócz poprawy nawyków związanych ze stylem życia oraz zmniejszania poziomu czynników ryzyka u osób z rozpoznaną CVD oraz z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia CVD należy zachęcać do wprowadzenia i utrzymania zdrowego stylu życia również wszystkie zdrowe osoby niezależnie od wieku. Personel opieki zdrowotnej odgrywa ważną rolę w realizacji tego celu w ramach własnej praktyki klinicznej.

1.3. EFEKTYWNOŚĆ KOSZTOWA PREWENCJI

Ramka 1. Główne przesłania

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego, zarówno za pomocą zmian stylu życia, jak i leków, jest efektywna kosztowo w wielu sytuacjach, w tym w przypadku strategii populacyjnych, a także działań ukierunkowanych na osoby z grupy dużego ryzyka

Efektywność kosztowa zależy od kilku czynników, w tym początkowego ryzyka sercowo-naczyniowego, kosztu leków lub innych interwencji, procedur refundacji, a także upowszechnienia strategii prewencji

W 2009 roku koszty opieki zdrowotnej związane z CVD w Europie wyniosły 106 miliardów euro, co odpowiada mniej więcej 9% łącznych wydatków na opiekę zdrowotną w Unii Europejskiej [8]. W Stanach Zjednoczonych przewiduje się, że bezpośrednie roczne koszty związane z CVD potroją się w okresie od 2010 do 2030 roku [9]. CVD stanowią więc znaczne obciążenie ekonomiczne dla społeczeństwa, co wymaga skutecznego podejścia do ich prewencji. Eksperti opowiadają się zgodnie za podejściem łączącym strategię poprawy zdrowia w zakresie układu sercowo-naczyniowego w całej populacji, począwszy od dzieciństwa, z działaniami w celu poprawy zdrowia w zakresie układu sercowo-naczyniowego u osób z grupy zwiększonego ryzyka CVD lub z rozpoznaną CVD.

W większości badań, w których oceniano efektywność kosztową prewencji CVD, łączono dowody z badań kli-

Tabela 3. Wskazówki dotyczące wprowadzania zdrowego stylu życia

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Na poziomie całej populacji środki mające na celu wprowadzenie zdrowego stylu życia są bardziej efektywne kosztowo niż interwencje farmakologiczne	IIa	B	[7]

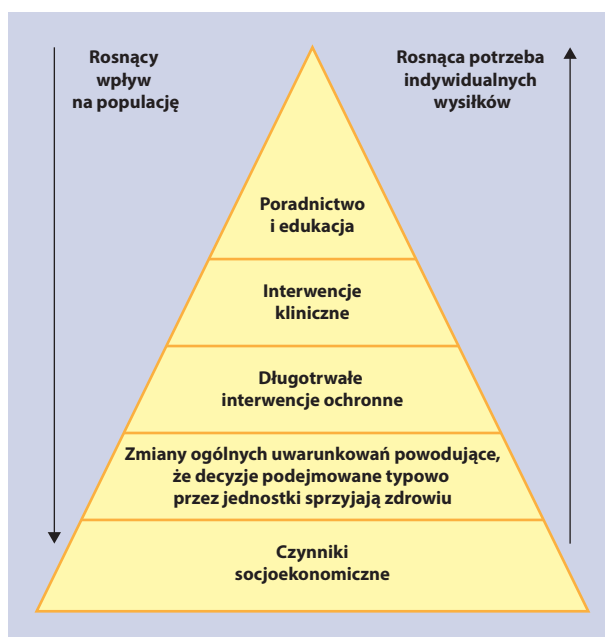
^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

nicznych z metodami symulacji, natomiast danych z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych (RCT) jest stosunkowo niewiele [7, 10, 11]. Wyniki analiz efektywności kosztowej zależą silnie od takich parametrów, jak wiek docelowej populacji, całkowite populacyjne ryzyko CVD oraz koszt interwencji. Wyniki uzyskane w jednym kraju mogą więc nie być ważne w innym. Co więcej, takie zmiany, jak wprowadzenie leków generycznych, mogą znacznie zmieniać efektywność kosztową [12]. Zasadniczo rzecz biorąc, na poziomie populacyjnym zmiany stylu życia mogą być bardziej efektywne kosztowo niż farmakoterapia (tab. 3).

W ponad połowie zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich trzech dekad wiąże się z populacyjnymi zmianami czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie zmniejszeniem stężenia cholesterolu, ciśnienia tętniczego i rozpowszechnienia palenia tytoniu [13–16]. Ten korzystny trend jest częściowo równoważony przez tendencje wzrostowe dotyczące innych głównych czynników ryzyka, takich jak otyłość i cukrzyca typu 2 [13–16]. Starzenie się populacji również przyczynia się do wzrostu bezwzględnej liczby incydentów CVD [17].

Kilka interwencji na poziomie populacyjnym okazało się skutecznie wpływać na styl życia poszczególnych osób, co zaowocowało sukcesem: świadomość i wiedza dotyczące tego, w jaki sposób czynniki ryzyka związane ze stylem życia prowadzą do CVD, zwiększyły się w ostatnich dziesięcioleciach i niewątpliwie przyczyniły się do zmniejszenia liczby palących oraz stężenia cholesterolu. Również rozwiązania prawne sprzyjające zdrowemu stylowi życia, takie jak ograniczanie spożycia soli i zakazy palenia tytoniu, są efektywnymi kosztowo sposobami zapobiegania CVD [18–22].

Zmniejszanie stężenia cholesterolu za pomocą statyn [10, 11, 23–25] oraz poprawa kontroli ciśnienia tętniczego również są efektywne kosztowo [26, 27]. Trzeba jednak zauważyć, że wiele osób otrzymujących leki hipolipemizujące lub hipotensyjne nie przyjmuje ich we właściwy sposób lub nie osiąga celów terapeutycznych [28, 29], co ma konsekwencje kliniczne i ekonomiczne [30]. Ponawianie poradnictwa potwierdzającego zasadność stosowania zaleconego leczenia, mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, jest efektywne kosztowo [31, 32].

**Rycina 1.** Piramida wpływu na zdrowie

Wysunięto również przypuszczenie, że przepisywanie całej populacji osób w wieku powyżej 55 lat pojedynczej tabletki zawierającej kombinację leków wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe (*polypill*) mogłoby zapobiegać nawet 80% incydentów CVD [33] i byłoby efektywne kosztowo [34]. Część tej efektywności kosztowej wynika z poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, ale to, jaka kombinacja leków jest najbardziej efektywna kosztowo i w jakiej populacji docelowej, wciąż wymaga oceny [35].

Wiele dowodów dotyczy względnego ilościowego udziału różnych działań i ich kosztów we wpływie na zdrowie. Działania te można przedstawić w postaci piramidy wpływu na zdrowie (ryc. 1), której podstawę tworzą interwencje o największym wpływie na populację, a wierzchołek — interwencje wywierające znaczny wpływ indywidualny [36].

Efektywność kosztową prewencji CVD obliczano w różnych kontekstach. Według WHO zmiany polityczne i środowiskowe mogłyby ograniczyć występowanie CVD we wszystkich krajach za mniej niż 1 dolar amerykański na osobę rocznie, natomiast interwencje na poziomie indywidualnym są znacznie droższe [37]. W raporcie brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) oszacowano, że ogólnokrajowy program zmniejszający populacyjne ryzyko sercowo-naczyniowe w Wielkiej Brytanii o 1% zapobiegłby 25 000 przypadkom CVD i przyniósłby oszczędności 40 milionów euro rocznie [38]. Umieralność z powodu choroby wieńcowej (CAD) można by zmniejszyć o połowę poprzez jedynie niewielkie zmniejszenie czynników ryzyka [39], a ponadto wyrażono pogląd, że już samo ukierunkowanie działań prewencyjnych na 8 priorytetów żywieniowych mogłoby zmniejszyć częstość zgonów z powodu CVD o połowę [40].

Wśród ekspertów panuje zgodność, że należy oddziaływać na wszystkie poziomy piramidy wpływu na zdrowie, ale szczególny nacisk należy kłaść na drugi poziom. Wpływanie na niższe poziomy piramidy będzie również oddziaływać na socjoekonomicznie uwarunkowane różnice zdrowia w zakresie układu sercowo-naczyniowego, które nie zmniejszyły się pomimo istotnego postępu w leczeniu CVD obserwowanego w ostatnich dziesięcioleciach [9, 10].

Ramka 2. Luki w dowodach

Większość badań dotyczących efektywności kosztowej opiera się na symulacjach. Potrzeba więcej danych, zwłaszcza z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych

Skuteczność preparatów typu *polypill* w prewencji pierwotnej wymaga dalszych badań

2. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe

2.1. SZACOWANIE CAŁKOWITEGO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W kontekście niniejszych wytycznych ryzyko sercowo-naczyniowe oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia u danej osoby w ciągu zdefiniowanego przedziału czasowego śmiertelnego lub nieprowadzącego do zgonu incydentu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej.

2.1.1. Uzasadnienie oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

We wszystkich obecnych wytycznych dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej zaleca się ocenę całkowitego ryzyka CAD lub ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ CVD o etiologii miażdżycowej są zwykle wypadkową różnych czynników ryzyka, a prewencja CVD u danej osoby powinna być dostosowana do jej całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego: im większe ryzyko, tym bardziej intensywne powinny być podejmowane działania.

Dostępnych jest wiele systemów oceny, które były przedmiotem wszechstronnych analiz, w tym różne modele oparte na badaniu z Framingham [41], skala *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE) [42], skala ASSIGN (model szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego opracowany przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) [43], algorytm Q-Risk [44], skala oparta na badaniu *Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM) [45], skala Reynoldsa [46, 47], skala z badania CUORE [48], równania Pooled Cohort [49] oraz skala Globorisk [50]. W większości wytycznych stosuje się jeden z tych systemów szacowania ryzyka [50–52].

Jedną z zalet systemu SCORE jest możliwość jego rekalkulacji w celu stosowania w różnych populacjach poprzez

uwzględnienie czasowych zmian umieralności z powodu CVD i częstości występowania czynników ryzyka. Takie skalibrowane wersje dla danego kraju istnieją dla Belgii, Cypru, Czech, Niemiec, Grecji, Polski, Słowacji, Hiszpanii, Szwajcarii i Szwecji, a elektroniczne wersje krajowe dla Bośni i Hercegowiny, Chorwacji, Estonii, Francji, Rumunii, Rosji i Turcji można znaleźć w internecie pod adresem <http://www.heartscore.org>. Inne systemy szacowania ryzyka również można rekalkulować, ale proces ten jest łatwiejszy dla umieralności niż łącznej częstości występowania incydentów. W europejskich wytycznych dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej (wersja z 2012 roku) [6] zalecono stosowanie systemu SCORE, ponieważ opiera się on na danych z dużych, reprezentatywnych kohort europejskich.

Celem skal ryzyka, takich jak SCORE, jest ułatwienie szacowania ryzyka u klinicznie zdrowych osób bez udokumentowanej CVD. U pacjentów, którzy przebyli incydent kliniczny, taki jak ostry zespół wieńcowy (ACS) lub udar mózgu, istnieje bardzo duże ryzyko ponownego incydentu i takie osoby automatycznie kwalifikują się do oceny czynników ryzyka i dalszego postępowania (tab. 6).

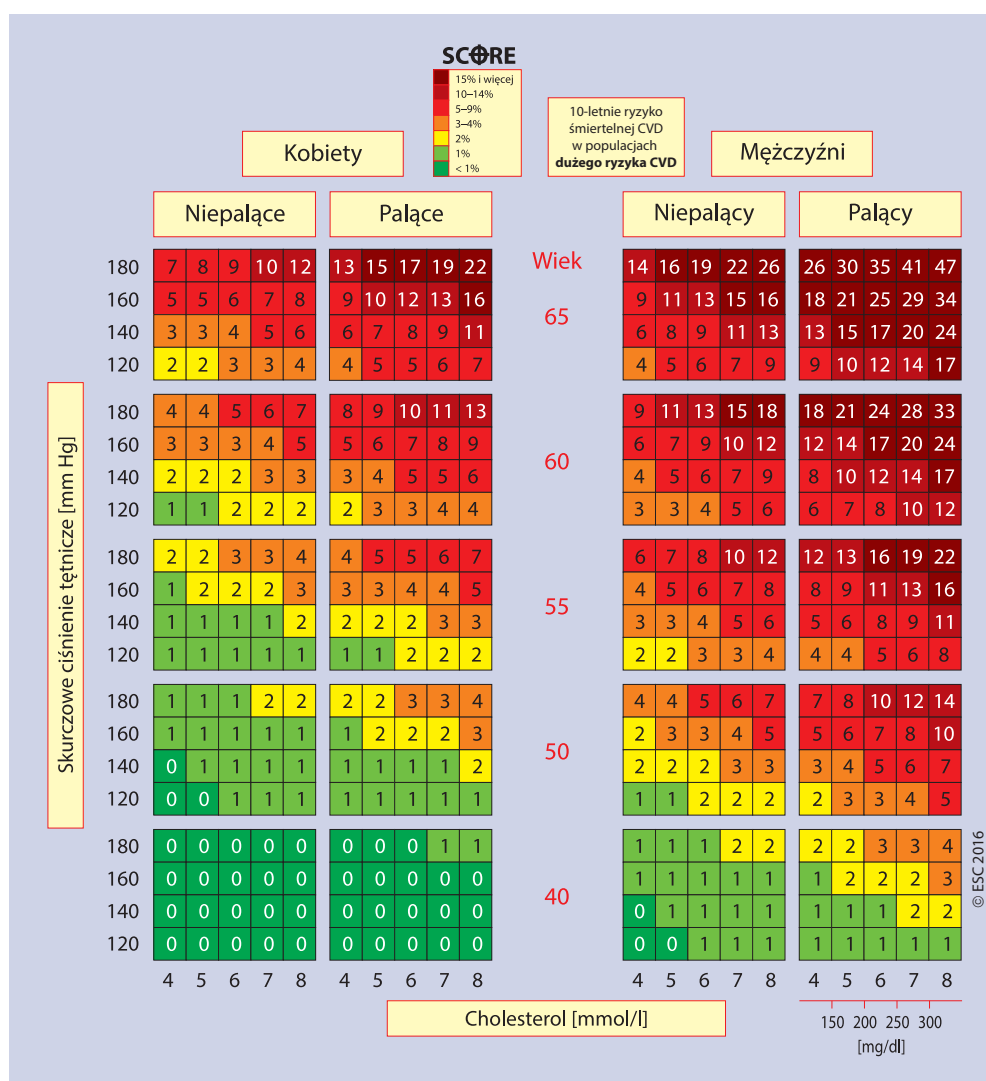
Podstawowe zasady oceny ryzyka, opracowane w niniejszych wytycznych, można zdefiniować następująco:

- 1) Osoby z:
 - udokumentowaną CVD;
 - cukrzycą typu 1 lub 2;
 - bardzo dużym nasileniem poszczególnych czynników ryzyka;
 - przewlekłą chorobą nerek (CKD) (patrz część 9.9)

są automatycznie przypisywane do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. W tych grupach nie ma potrzeby stosowania modeli szacowania ryzyka i wszystkie takie osoby wymagają aktywnej interwencji ukierunkowanej na wszystkie czynniki ryzyka.

- 2) U wszystkich pozostałych osób zaleca się stosowanie systemu szacowania ryzyka, takiego jak SCORE, w celu oszacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ u wielu z nich może występować kilka czynników ryzyka, które razem mogą być przyczyną nieoczekiwanej dużego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

System SCORE umożliwia oszacowanie 10-letniego całkowitego ryzyka pierwszego śmiertelnego incydentu o etiologii miażdżycowej, w tym zawału serca, udaru mózgu lub innego incydentu upośledzenia drożności tętnic, włącznie z nagłym zgonem sercowym. Skale oceny ryzyka opracowano w postaci kart dla regionów Europy o dużym lub małym ryzyku (ryc. 2 i 3). Uwzględniono wszystkie kody Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD), które odnoszą się do zgonów pochodzenia naczyniowego spowodowanych miażdżycą. W niektórych innych systemach szacuje się tylko ryzyko CAD.



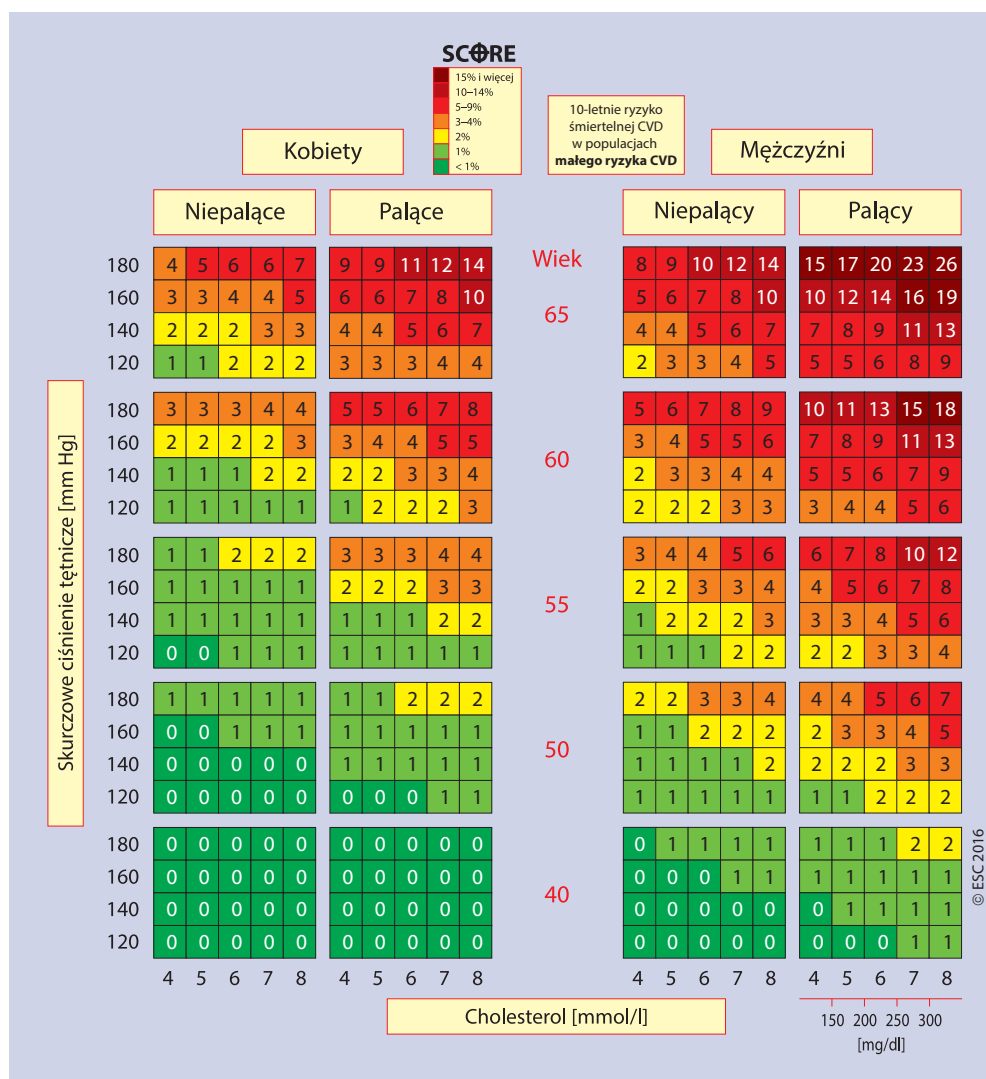
Rycina 2. Karta ryzyka SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation): 10-letnie ryzyko zgonu w przebiegu choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) w populacjach dużego ryzyka CVD, oszacowane na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i stężenie cholesterolu całkowitego. Aby przeliczyć ryzyko zgonu w przebiegu CVD na łączne ryzyko poważnych incydentów CVD (śmiertelnych + nieprowadzących do zgonu), podane wartości należy pomnożyć przez 3 u mężczyzn oraz 4 u kobiet (nieco mniej u osób starszych). Uwaga: karta ryzyka SCORE jest przeznaczona do stosowania u osób bez jawnej CVD, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, hipercholesterolemii rodzinnej ani bardzo dużego nasilenia pojedynczych czynników ryzyka, ponieważ w tych grupach ryzyko jest duże i takie osoby wymagają intensywnego poradnictwa dotyczącego czynników ryzyka

Przyczyną utrzymania systemu, który szacuje ryzyko tylko śmiertelnych incydentów, a nie łącznie incydentów śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu, jest to, że incydenty nieprowadzące do zgonu zależą od przyjętych definicji, rozwoju testów diagnostycznych i innych metod oceny, a wszystkie te czynniki mogą być zmienne, co powoduje duże różnice przeliczników między incydentami śmiertelnymi a wszystkimi incydentami. Ponadto skale uwzględniające wszystkie incydenty, w odróżnieniu od tych opartych na umieralności, nie mogą być łatwo rekalkulowane w celu dostosowania do różnych populacji.

Rzecz jasna, łączne ryzyko incydentów śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu jest większe i klinicyści często

pytają o ilościową ocenę tego ostatniego. Dane uzyskane podczas opracowywania skali SCORE wskazują, że u mężczyzn całkowite ryzyko incydentu CVD jest mniej więcej 3 razy większe niż ryzyko śmiertelnej CVD, a więc ryzyko w skali SCORE wynoszące 5% odpowiada całkowitemu ryzyku CVD (incydenty śmiertelne i nieprowadzące do zgonu) wynoszącemu mniej więcej 15%. Przelicznik u kobiet wynosi ok. 4, natomiast u osób starszych jest mniejszy.

Klinicyści często pytają również o wartości progowe, które powinny inicjować podejmowanie pewnych interwencji. Jest to problematyczne, ponieważ ryzyko ma charakter ciągły i nie ma jednej wartości progowej, powyżej której istniałoby, na



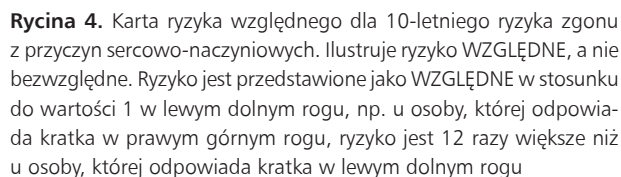
Rycina 3. Karta ryzyka SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation): 10-letnie ryzyko zgonu w przebiegu choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) w populacjach małego ryzyka CVD, oszacowane na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i stężenie cholesterolu całkowitego. Aby przeliczyć ryzyko zgonu w przebiegu CVD na łączne ryzyko poważnych incydentów CVD (śmiertelnych + nieprowadzących do zgonu), podane wartości należy pomnożyć przez 3 u mężczyzn oraz 4 u kobiet (nieco mniej u osób starszych). Uwaga: karta ryzyka SCORE jest przeznaczona do stosowania u osób bez jawnej CVD, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, hipercholesterolemii rodzinnej ani bardzo dużego nasilenia pojedynczych czynników ryzyka, ponieważ w tych grupach ryzyko jest duże i takie osoby wymagają intensywnego poradnictwa dotyczącego czynników ryzyka

przykład, automatyczne wskazania do zastosowania jakiegoś leku. Dotyczy to wszystkich czynników ryzyka o charakterze ciągłym, takich jak stężenie cholesterolu w osoczu lub skurczowe ciśnienie tętnicze. Cele terapeutyczne zaproponowane w niniejszym dokumencie odzwierciedlają to rozumowanie.

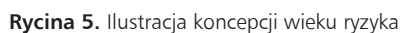
Szczególny problem dotyczy młodych osób z dużymi poziomami czynników ryzyka, ponieważ małe ryzyko bezwzględne może ukrywać bardzo duże ryzyko względne, które wymaga intensywnego poradnictwa dotyczącego stylu życia. W celu umotywowania młodych ludzi do tego, aby nie opóźniali zmian swojego niezdrowego stylu życia, pomocna może być skala ryzyka względnego, która ukazuje, że modyfikacje

stylu życia mogą spowodować znaczne zmniejszenie ryzyka względnego (ryc. 4).

Innym podejściem do tego problemu u osób młodych jest posłużenie się koncepcją wieku ryzyka sercowo-naczyniowego (*cardiovascular risk age*). Wiek ryzyka u osoby z kilkoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego to wiek (starszej) osoby z takim samym ryzykiem, ale idealnymi wartościami czynników ryzyka. Na przykład, u 40-letniej osoby z dużym ryzykiem wiek ryzyka sercowo-naczyniowego może wynosić ≥ 60 lat. Koncepcja wieku ryzyka jest intuicyjnym i łatwym do zrozumienia sposobem zilustrowania prawdopodobnego zmniejszenia oczekiwanej długości życia u młodej osoby



Wykazano, że wiek ryzyka nie zależy od przyjętego sercowo-naczyniowego punktu końcowego [51, 52], co eliminuje dylemat, czy stosować system szacowania ryzyka oparty na umieralności z powodu CVD, czy atrakcyjniejszy, ale mniej wiarygodny punkt końcowy, jakim są wszystkie

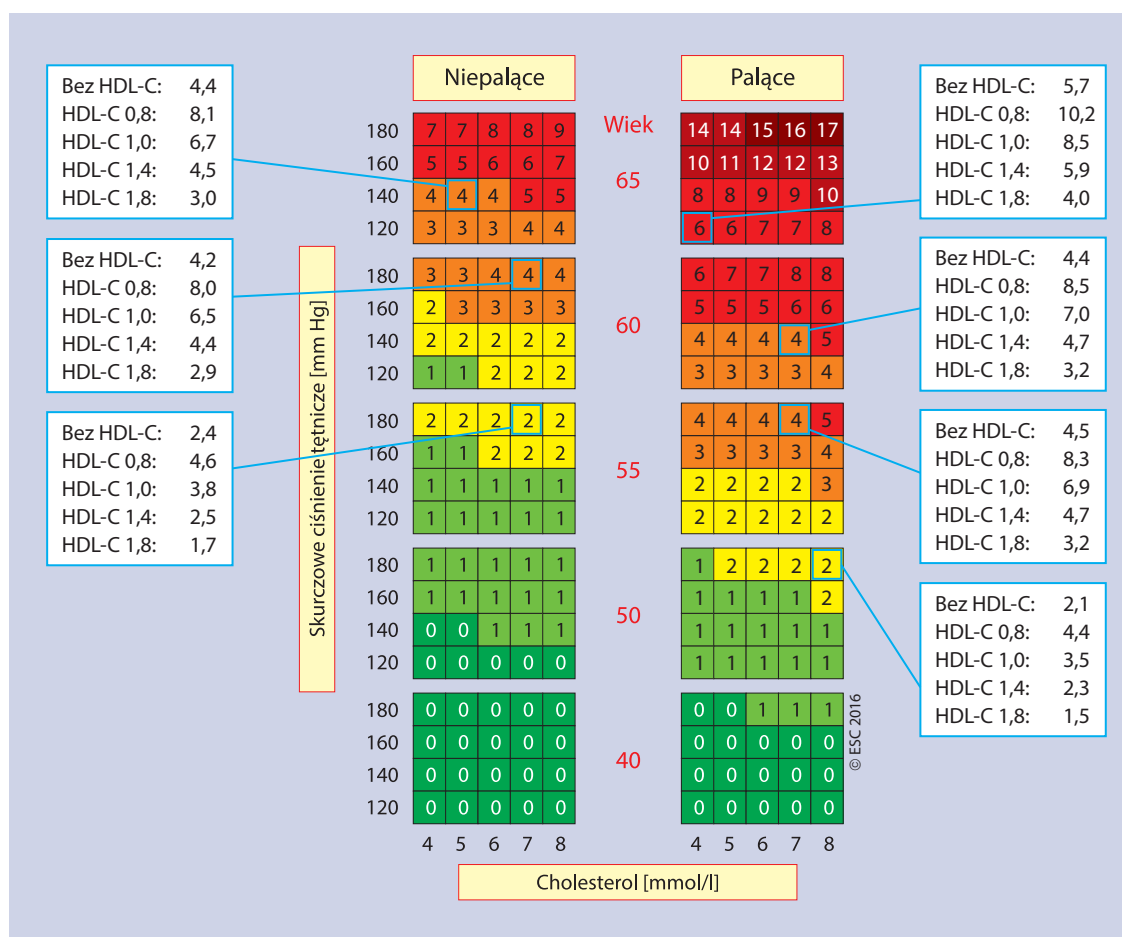


incydenty CVD. Koncepcją wieku ryzyka można posługiwać się w każdej populacji niezależnie od początkowego ryzyka i czasowych zmian umieralności, a więc unika się potrzeby rekalkulacji. Obecnie zaleca się posługiwanie koncepcją wieku ryzyka w celu ułatwienia informowania o ryzyku, zwłaszcza u młodszych osób z małym ryzykiem bezwzględnym, ale dużym względnym. Nie zaleca się natomiast podejmowania decyzji terapeutycznych na podstawie wieku ryzyka.

Innym podejściem do ilustrowania wpływu czynników ryzyka, które może być użyteczne u młodszych osób, jest koncepcja ryzyka dożywotniego (*lifetime risk*) [53]. Im większe jest obciążenie czynnikami ryzyka, tym większe ryzyko dożywotnie. To podejście daje większe wartości ryzyka u osób młodszych, ponieważ czas ekspozycji na działanie czynników ryzyka jest u nich większy. Jest to więc koncepcja bardziej użyteczna jako sposób ilustrowania ryzyka niż źródło wskazówek terapeutycznych, ponieważ próby kliniczne dotyczące leczenia opierają się na określonym okresie obserwacji, a nie ryzyku dożywotnim, i takie podejście prowadziłoby prawdopodobnie do nadmiernego stosowania leków u osób młodych.

Inny problem występuje u osób starszych. W niektórych kategoriach wieku oszacowane ryzyko zgonu z powodu CVD przekracza poziom 5–10% u większości osób, zwłaszcza mężczyzn, tylko na podstawie wieku (i płci), nawet jeżeli nasilenie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest stosunkowo małe. Mogłoby to prowadzić do nadmiernego stosowania leków u osób w podeszłym wieku, dlatego konieczna jest uważna ocena tej kwestii przez klinicystę. Niedawne analizy wykazały, że współczynniki beta zmieniają się z wiekiem i skala SCORE przeszacowuje ryzyko u osób starszych [54]. W cytowanym artykule zamieszczono ilustrujące to tabele ryzyka dla osób w wieku powyżej 65 lat. Mimo że takie osoby odnoszą korzyści z zaprzestania palenia tytoniu oraz kontroli nadciśnienia i hiperlipidemii, wymagana jest ocena kliniczna w celu uniknięcia działań niepożądanych spowodowanych nadmierną farmakoterapią.

Karty ryzyka SCORE opracowano zarówno dla stężenia TC, jak i stosunku stężenia TC do stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C). Późniejsze analizy bazy danych SCORE wykazały jednak, że stężenie HDL-C może w większym stopniu przyczyniać się do oszacowanego



Rycina 6. Karta ryzyka bez uwzględnienia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) u kobiet w populacjach dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, z przykładami ryzyka oszacowanego z uwzględnieniem różnych wartości stężenia HDL-C (w mmol/l)

ryzyka, jeżeli wprowadza się je do modelu jako oddzielną zmienną, a nie w postaci stosunku stężeń. Stwierdzono na przykład, że stężenie HDL-C modyfikuje ryzyko na każdym poziomie ryzyka oszacowanego za pomocą karty ryzyka SCORE dla stężenia TC [55]. Co więcej, ten efekt jest widoczny u obu płci i we wszystkich grupach wieku, włącznie ze starszymi kobietami. Jest to szczególnie ważne w przypadku ryzyka nieco < 5%, będącego wartością progową dla intensywnej modyfikacji ryzyka: wiele z tych osób kwalifikuje się do intensywnego poradnictwa, jeżeli stężenie HDL-C jest u nich małe. Tabele uwzględniające stężenie HDL-C są dostępne na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Dodatkowy wpływ stężenia HDL-C na szacowanie ryzyka przedstawiono na rycinach 6 i 7. Na tych kartach stężenie HDL-C zostało podzielone na kategorie. Elektroniczna wersja skali SCORE, wskaźnik HeartScore (<http://www.heartscore.org>), została zmodyfikowana z uwzględnieniem stężenia HDL-C jako zmiennej ciągłej, co jest jeszcze lepszym podejściem i zaleca się posługiwanie się nim w celu zwiększenia dokładności szacowania ryzyka. W sumie stężenie HDL-C wywiera niewielki, ale użyteczny wpływ jako czynnik zwiększający dokładność szacowania ryzyka [56], ale efekt ten może nie być powszechny, ponieważ może nie występować w niektórych populacjach małego ryzyka, zwłaszcza w tych, w których średnie stężenie HDL-C jest stosunkowo duże [57].

Ramka 3. W jaki sposób posługiwać się kartami ryzyka?

Aby oszacować 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD u danej osoby, należy odnaleźć kartę ryzyka odpowiadającą płci, statusowi pod względem palenia oraz wiekowi. W tej karcie odnajduje się następnie komórkę odpowiadającą ciśnieniu tętniczemu i stężeniu TC. Oszacowane ryzyko powinno zostać skorygowane w górę w miarę zbliżania się do następnej kategorii wieku

Ryzyko ocenia się początkowo na podstawie stężenia TC i skróconego ciśnienia tętniczego przed leczeniem, jeżeli te parametry są znane. Im dłuższe i bardziej skuteczne jest leczenie, tym większe zmniejszenie ryzyka, ale zasadniczo nie przekracza ono 1/3 początkowego ryzyka. Na przykład u osoby poddanej farmakoterapii hipotensyjnej, u której ciśnienie tętnicze przed leczeniem nie jest znane, a łączne ryzyko w skali SCORE wynosi 6%, łączne ryzyko przed leczeniem mogło wynosić 9%

Osobom z grupy małego ryzyka można oferować poradnictwo w celu utrzymania statusu małego ryzyka. Mimo że żadna wartość progowa nie może być uniwersalnie stosowana, intensywność poradnictwa powinna zwiększać się wraz ze wzrostem ryzyka

Karty ryzyka mogą również dostarczać pewnych wskazówek na temat efektów zmniejszenia czynników ryzyka, z uwzględnieniem tego, że musi upłynąć pewien czas, zanim nastąpi zmniejszenie ryzyka, oraz że lepszych danych na temat korzyści dostarczają zwykle wyniki randomizowanych prób klinicznych. Zasadniczo rzecz biorąc, u osób, które przestaną palić, łączne ryzyko szybko zmniejsza się o połowę

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; TC — cholesterol całkowity

2.1.2. W jaki sposób należy się posługiwać kartami ryzyka?

Jeżeli chodzi o kraje europejskie, a także inne kraje, których towarzystwa kardiologiczne należą do ESC, stosowanie kart dla populacji (krajów) o małym ryzyku należy rozważyć w przypadku następujących krajów: Austria, Belgia, Cypr, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Grecja, Islandia, Irlandia, Izrael, Luksemburg, Malta, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Czechy, San Marino, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania oraz Włochy. Mimo że każda wartość progowa jest arbitralna i może być przedmiotem dyskusji, wartości progowe wykorzystane w niniejszych wytycznych, aby zaliczyć dany kraj do populacji małego ryzyka, są oparte na danych z 2012 roku dotyczących umieralności z powodu CVD skorygowanej względem wieku (< 225/100 000 u mężczyzn i < 175/100 000 u kobiet) (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>).

W pozostałych krajach należy rozważyć stosowanie kart dla populacji (krajów) o dużym ryzyku. W niektórych z tych krajów ryzyko jest bardzo duże i karty dla populacji (krajów) o dużym ryzyku mogą niedoszacowywać ryzyko w tych krajach. Są to kraje, w których umieralność z powodu CVD według statystyk WHO z 2012 roku była dwukrotnie większa od wartości progowej definiującej kraje o małym ryzyku ($\geq 450/100\,000$ u mężczyzn i $\geq 350/100\,000$ u kobiet; <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>). Dotyczy to Albanii, Algierii, Armenii, Azerbejdżanu, Białorusi, Bułgarii, Egiptu, Gruzji, Kazachstanu, Kirgistanu, Łotwy, Macedonii, Mołdowy, Rosji, Syryjskiej Republiki Arabskiej, Tadżykistanu, Turkmenistanu, Ukrainy i Uzbekistanu. Pozostałymi krajami o dużym ryzyku są: Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Estonia, Węgry, Litwa,

Ramka 4. Kwalifikatory ryzyka

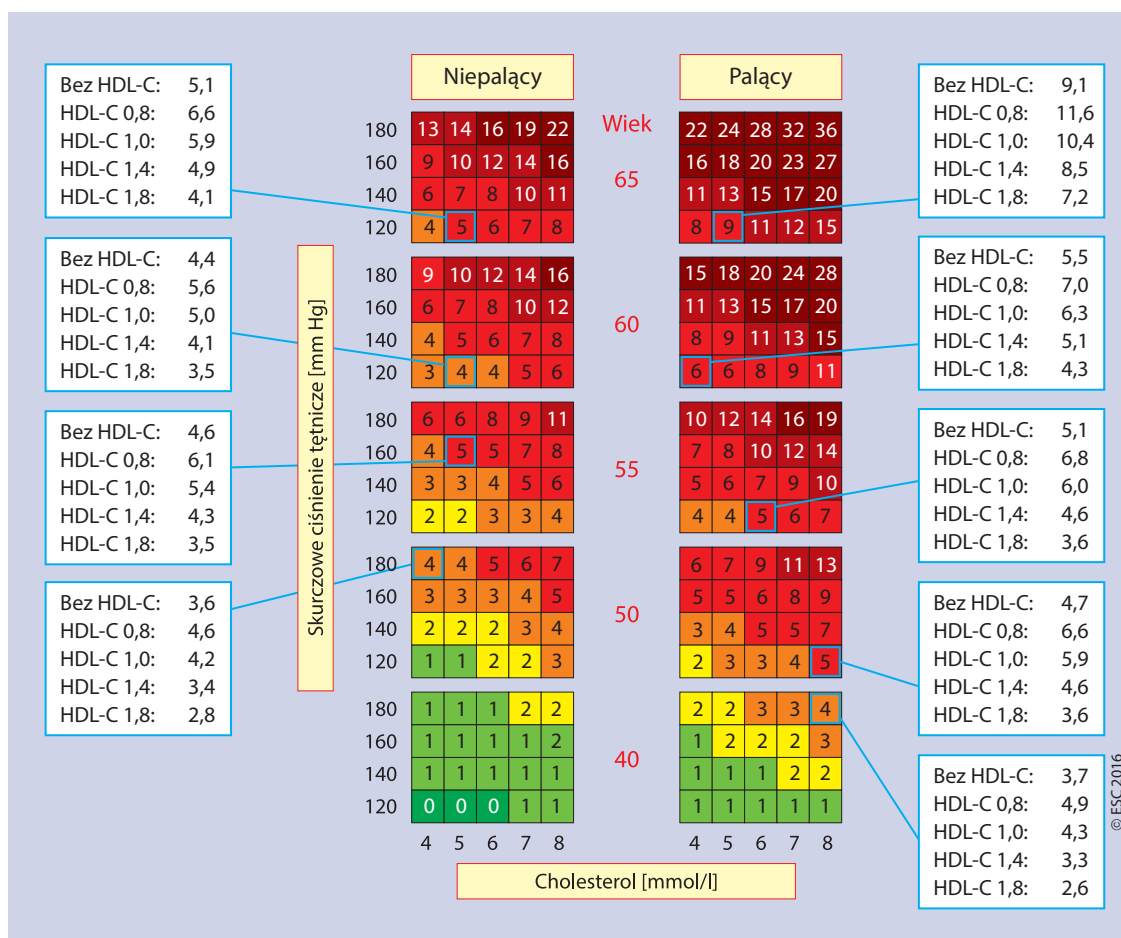
Karty ryzyka mogą ułatwiać ocenę ryzyka i postępowanie, ale muszą być interpretowane w świetle wiedzy i doświadczenia klinicysty, a także z uwzględnieniem prawdopodobieństwa CVD przed testem u danego pacjenta

Ryzyko będzie przeszacowane w krajach, w których umieralność z powodu CVD zmniejsza się, natomiast niedoszacowane w krajach, w których umieralność ulega zwiększeniu. Temu problemowi można zaradzić poprzez rekaliibrację (www.heartscore.org)

Oszacowane ryzyko wydaje się mniejsze u kobiet niż u mężczyzn. W rzeczywistości jednak ryzyko u kobiet jest tylko odroczone: ryzyko u 60-letniej kobiety jest podobne jak u 50-letniego mężczyzny. Ostatecznie z powodu CVD umiera więcej kobiet niż mężczyzn

U młodych osób ryzyko względne może być nieoczekiwanie duże, nawet jeżeli ryzyko bezwzględne jest małe. W celu identyfikacji takich osób i prowadzenia u nich poradnictwa pomocne mogą być karta ryzyka względnego (ryc. 4) oraz oszacowany wiek ryzyka (ryc. 5)

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego



Rycina 7. Karta ryzyka bez uwzględnienia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) u mężczyzn w populacjach dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, z przykładami ryzyka oszacowanego z uwzględnieniem różnych wartości stężenia HDL-C (w mmol/l)

Czarnogóra, Maroko, Polska, Rumunia, Serbia, Słowacja, Tunezja i Turcja. Należy zwrócić uwagę na to, że w niektórych krajach dokonano krajowej rekalkulacji tych kart w celu uwzględnienia trendów czasowych dotyczących umieralności i rozkładu czynników ryzyka. Takie karty prawdopodobnie lepiej odzwierciedlają obecny poziom ryzyka.

Deprywacja społeczna i stres psychospołeczny stwarzają warunki do wzrostu ryzyka [57]. U osób z grupy pośredniego ryzyka inne czynniki, w tym czynniki metaboliczne, takie jak zwiększone stężenie apolipoproteiny (apo) B, lipoproteiny (a) [Lp(a)], triglicerydów (TG) lub białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o dużej czułości (hs-CRP), a także występowanie albuminurii, mogą poprawiać klasyfikację ryzyka. Wiele innych biomarkerów również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD, chociaż tylko w przypadku niewielu z nich wykazano istotny udział w reklasifikacji ryzyka. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe będzie również większe, niż wynikałoby to z kart ryzyka SCORE, u bezobjawowych osób z nieprawidłowymi wskaźnikami subklinicznego miażdżycowego uszkodzenia naczyń, wykrywanymi na podstawie oceny

Ramka 5. Czynniki modyfikujące ryzyko oszacowane za pomocą skali SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation)

Deprywacja społeczna — podłoże wielu przyczyn CVD
Otyłość i otyłość centralna, mierzone odpowiednio wskaźnikiem masy ciała i obwodem pasa
Brak aktywności fizycznej
Stres psychospołeczny, w tym wyczerpanie sił życiowych
Przedwczesna CVD w wywiadach rodzinnych (mężczyźni: < 55 lat; kobiety: < 60 lat)
Choroby autoimmunologiczne i inne choroby zapalne
Poważne choroby psychiczne
Leczenie z powodu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)
Migotanie przedsionków
Przerost lewej komory
Przewlekła choroba nerek
Zespół obturacyjnego bezdechu sennego

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego

Ramka 6. Główne przesłania

U osób z pozoru zdrowych ryzyko CVD jest najczęściej wypadkową wielu czynników ryzyka, które wchodzić we wzajemne interakcje. Jest to podstawa szacowania łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz postępowania w celu jego zmniejszenia
Przesiewową ocenę czynników ryzyka, w tym ocenę profilu lipidowego, należy rozważać u mężczyzn w wieku > 40 lat oraz u kobiet w wieku > 50 lat lub po menopauzie
System szacowania ryzyka, taki jak skala SCORE, może ułatwić podejmowanie logicznych decyzji terapeutycznych, a także unikanie zarówno niedostatecznej, jak i nadmiernie intensywnego leczenia
U niektórych osób ryzyko CVD uznaje się za duże lub bardzo duże bez potrzeby jego szacowania i takie osoby wymagają natychmiastowego zwrócenia uwagi na wszystkie czynniki ryzyka
Dotyczy to pacjentów z udokumentowaną CVD, cukrzycą lub CKD
Wszystkie systemy szacowania ryzyka są stosunkowo niedokładne i wymagają zwracania uwagi na dodatkowe kwalifikatory ryzyka
Dodatkowe czynniki wpływające na ryzyko mogą zostać uwzględnione w elektronicznych systemach szacowania ryzyka, takich jak wskaźnik HeartScore (www.heartscore.org)
Strategia oceny łącznego ryzyka zapewnia elastyczność — jeżeli nie można uzyskać doskonałego efektu w odniesieniu do danego czynnika ryzyka, ryzyko wciąż można zmniejszyć, podejmując więcej działań dotyczących innych czynników ryzyka

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; CKD — przewlekła choroba nerek

zwapnień w tętnicach wieńcowych, wskaźnika kostka–ramię (ABI), prędkości fali tętna lub ultrasonografii tętnic szyjnych. W badaniach, w których porównywano te wskaźniki, największą zdolnością reklasifikacji ryzyka charakteryzowały się zwapnienia w tętnicach wieńcowych [58–60].

Osobami, w przypadku których potrzebna jest reklasifikacja ryzyka, są te należące do grupy pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego też wykorzystywanie metod wykrywania powyższych wskaźników powinno budzić zainteresowanie w tej grupie (zalecenie klasy IIa, poziom dowodów B). Wartości progowe tych wskaźników, kiedy rozważa się je jako modyfikatory całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, są następujące: wskaźnik zwapnień w tętnicach wieńcowych > 400 j. Agatston, ABI < 0,9 lub > 1,40, prędkość fali tętna w aorcie 10 m/s lub obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Niektóre czynniki, takie jak duże stężenie HDL-C lub apoA1 bądź długowieczność w wywiadach rodzinnych, mogą zmniejszać ryzyko.

2.2. KATEGORIE RYZYKA

Oszacowane całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest częścią pewnego kontinuum. Wartości progowe wykorzystywane do definiowania dużego ryzyka są częściowo arbitralne i oparte na poziomach ryzyka, przy których w próbach klinicznych ujawniają się korzyści. W praktyce klinicznej należy zwracać

uwagę na kwestie praktyczne odnoszące się do lokalnych systemów opieki zdrowotnej i ubezpieczenia zdrowotnego. Należy nie tylko identyfikować i leczyć osoby z grupy dużego ryzyka, ale również oferować profesjonalne poradnictwo dotyczące zmian stylu życia osobom z grupy umiarkowanego ryzyka; w niektórych przypadkach w celu kontroli stężenia lipidów we krwi konieczna będzie u nich również farmakoterapia.

U tych osób można realnie:

- zapobiec dalszemu wzrostowi całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- zwiększyć świadomość zagrożeń wynikających ze zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- poprawić przekazywanie informacji o ryzyku;
- propagować działania z zakresu prewencji pierwotnej.

U osób z grupy małego ryzyka należy prowadzić poradnictwo, które ułatwi im utrzymanie tego statusu. Intensywność działań prewencyjnych powinna więc być dostosowana do całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta. Najsilniejszym wyznacznikiem tego ryzyka jest wiek, który można traktować jako długość okresu ekspozycji na działanie czynników ryzyka. Wynika z tego, że większość osób starszych w krajach o dużym ryzyku, które palą, to kandydaci do leczenia hipolipemizującego, nawet jeżeli wysokość ciśnienia tętniczego jest u nich zadowalająca. Zdecydowanie zaleca się, aby klinicyści posługiwali się oceną kliniczną, podejmując decyzje terapeutyczne u osób starszych, ze zdecydowanym naciskiem na wprowadzanie przede wszystkim zmian stylu życia, takich jak zaprzestanie palenia tytoniu.

Na podstawie powyższych rozważań i uwarunkowań w tabeli 4 zaproponowano kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

2.2.1. Strategie interwencji w zależności od ryzyka

W tabeli 5 przedstawiono proponowane strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C). To skategoryzowane podejście jest oparte na dowodach z wielu metaanaliz i poszczególnych RCT, które dowodzą zgodnego i proporcjonalnego zmniejszenia ryzyka CVD w odpowiedzi na zmniejszenie stężenia TC i LDL-C [61–71]. W tych próbach klinicznych zgodnie wykazano, że im większe jest początkowo stężenie LDL-C, tym większe bezwzględne zmniejszenie ryzyka, natomiast względne zmniejszenie ryzyka pozostaje stałe niezależnie od początkowego stężenia LDL-C. Wskazówki dotyczące stosowania poszczególnych leków przedstawiono w części 6.

3. Laboratoryjna ocena lipidów i lipoprotein

Przesiewowe wykrywanie CVD jest zawsze wskazane u osób z jej klinicznymi przejawami, w stanach klinicznych związanych ze zwiększonym ryzykiem CVD oraz zawsze

Tabela 4. Kategorie ryzyka

Bardzo duże ryzyko	Osoby obciążone dowolnym czynnikiem z niżej wymienionych: • udokumentowana CVD — klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych. Udokumentowana CVD obejmuje przebyte zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzację wieńcową (PCI lub CABG) i inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar mózgu/TIA oraz chorobę tętnic obwodowych. Kategoria CVD udokumentowanej jednoznacznie w badaniach obrazowych obejmuje stany, dla których wykazano, że sprzyjają one silnie występowaniu incydentów klinicznych, takie jak istotne blaszki miażdżycowe w koronarografii lub ultrasonografii tętnic szyjnych • cukrzyca z powikłaniami narządowymi, takimi jak białkomocz, lub w połączeniu z innym głównym czynnikiem ryzyka, takim jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze lub zaburzenia lipidowe • Ciężka CKD (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) • 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 10%
Duże ryzyko	Osoby obciążone dowolnym czynnikiem z niżej wymienionych: • znaczne nasilenie pojedynczych czynników ryzyka, zwłaszcza stężenie cholesterolu > 8 mmol/l (310 mg/dl) (np. w hipercholesterolemii rodzinnej) lub ciśnienie tętnicze ≥ 180/110 mm Hg • większość pacjentów z cukrzycą, którzy nie spełniają kryteriów bardzo dużego ryzyka (u niektórych młodych osób z cukrzycą typu 1 ryzyko może być małe lub umiarkowane) • umiarkowana CKD (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 5% oraz < 10%
Umiarkowane ryzyko	10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 1% oraz < 5%
Małe ryzyko	10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE < 1%

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; GFR — współczynnik przesączania kłębuszkowego; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; SCORE — *Systematic Coronary Risk Estimation*; TIA — przemijający atak niedokrwienny

Tabela 5. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C)

Całkowite ryzyko CV (SCORE) (%)	Stężenie LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 do < 100 mg/dl 1,8 do < 2,6 mmol/l	100 do < 155 mg/dl 2,6 do < 4 mmol/l	155 do < 190 mg/dl 4 do < 4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli
Klasa ^a /Poziom ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 do < 5	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli
Klasa ^a /Poziom ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 do < 10 lub duże ryzyko	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
Klasa ^a /Poziom ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 lub bardzo duże ryzyko	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
Klasa ^a /Poziom ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

SCORE — *Systematic Coronary Risk Estimation*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cU pacjentów z zawałem serca rozważyć leczenie statyną niezależnie od stężenia cholesterolu całkowitego

Tabela 6. Zalecenia dotyczące oceny ryzyka

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Ocenę łącznego ryzyka za pomocą systemu szacowania ryzyka, takiego jak SCORE, zaleca się u bezobjawowych osób dorosłych w wieku > 40 lat bez CVD, cukrzycy, CKD ani hipercholesterolemii rodzinnej	I	C
Osoby z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka można zidentyfikować na podstawie udokumentowanej CVD, cukrzycy, umiarkowanej lub ciężkiej choroby nerek, bardzo dużych wartości poszczególnych czynników ryzyka, hipercholesterolemii rodzinnej lub dużego ryzyka w skali SCORE; osoby te wymagają priorytetowego poradnictwa dotyczącego wszystkich czynników ryzyka	I	C

CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; SCORE — *Systematic Coronary Risk Estimation*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

wtedy, kiedy rozważa się przesiewową ocenę czynników ryzyka. W kilku stanach klinicznych zaburzenia lipidowe mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka rozwoju CVD. Przewlekłe autoimmunologiczne choroby zapalne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy oraz łuszczyca, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem CVD i dyslipidemii. Wskaźnikami ryzyka u kobiet są cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze podczas ciąży, a u mężczyzn zaburzenia erekcji. U pacjentów z CKD również występuje zwiększone ryzyko incydentów CVD i należy w tej grupie przesiewowo wykrywać zaburzenia lipidowe. Należy poszukiwać klinicznych objawów genetycznie uwarunkowanych zaburzeń lipidowych, w tym kępek żółtych, żółtaków powiek i przedwcześnie występującego rąbka starczego rogówki (w wieku < 45 lat), ponieważ mogą one wskazywać na występowanie ciężkich zaburzeń lipoprotein, a zwłaszcza rodzinnej hipercholesterolemii (FH), która jest najczęstszą chorobą monogenową związaną z przedwczesnym występowaniem CVD. Leczenie antyretrowirusowe może wiązać się z przyspieszoną miażdżycą. Przesiewowe poszukiwanie zaburzeń lipidowych jest również wskazane u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (PAD) lub w przypadku zwiększonej grubości błony wewnętrznej i środkowej (IMT) bądź obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych.

Przesiewowe wykrywanie zaburzeń lipidowych należy rozważyć u wszystkich mężczyzn w wieku ≥ 40 lat i kobiet w wieku ≥ 50 lat lub po menopauzie, zwłaszcza w przypadku obecności innych czynników ryzyka (patrz część 2.2). Wskazane są również badania przesiewowe u potomstwa osób z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi i objęcie ich obserwacją w wyspecjalizowanych przychodniach w przypadku stwierdzenia choroby. Zaleca się także przesiewowe wykrywanie

Tabela 7. Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych w celu oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Stężenie TC powinno być wykorzystywane do szacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą systemu SCORE	I	C
Stężenie LDL-C jest zalecane jako główny parametr lipidowy dla potrzeb badań przesiewowych, szacowania ryzyka, rozpoznania i leczenia. Stężenie HDL-C jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka, którego wykorzystywanie zaleca się w ramach algorytmu HeartScore	I	C
Stężenie TG dostarcza dodatkowych informacji na temat ryzyka i jego ocena jest wskazana w celu szacowania ryzyka	I	C
Stężenie nie-HDL-C jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka i powinno być rozważane jako wskaźnik ryzyka, zwłaszcza u osób z dużym stężeniem TG	I	C
Stężenie apoB powinno być rozważane jako alternatywny wskaźnik ryzyka, zwłaszcza u osób z dużym stężeniem TG	IIa	C
Stężenie Lp(a) powinno być brane pod uwagę w wybranych przypadkach dużego ryzyka, u pacjentów z przedwczesną CVD w wywiadach rodzinnych, a także w celu rekasyfikacji u osób z granicznym ryzykiem	IIa	C
Stosunek stężeń apoB/apoA1 może być rozważany jako alternatywny parametr podczas szacowania ryzyka	IIb	C
Stosunek stężeń nie-HDL-C/HDL-C może być rozważany jako alternatywny parametr, ale stężenie HDL-C uwzględnione w algorytmie HeartScore pozwala lepiej szacować ryzyko	IIb	C

apo — apolipoproteina; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Lp(a) — lipoproteina (a); SCORE — *Systematic Coronary Risk Estimation*; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

istotnych zaburzeń lipoprotein u członków rodzin pacjentów z przedwczesną CVD (patrz część 10) (tab. 7).

Proponowane oznaczenia w celu początkowej oceny parametrów lipidowych obejmują stężenie TC, TG, HDL-C, LDL-C obliczane za pomocą wzoru Friedewalda, jeżeli stężenie TG nie jest znacznie zwiększone (> 4,5 mmol/l, czyli > 400 mg/dl), lub oznaczane metodą bezpośrednią, a także stężenie cholesterolu pozostałych frakcji oprócz HDL (nie-HDL-C). Jeżeli te oznaczenia są dostępne, można rozważyć ocenę stężenia apoB jako równoważnika stężenia nie-HDL-C. Do dodatkowych parametrów lipidowych osocza, których ocenę można rozważać, należą stężenie Lp(a), stosu-

Tabela 8. Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych w celu scharakteryzowania zaburzeń lipidowych przed leczeniem

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Jako główny parametr lipidowy należy wykorzystywać stężenie LDL-C	I	C
Zaleca się ocenę stężenia HDL-C przed leczeniem	I	C
Stężenie TG dostarcza dodatkowych informacji na temat ryzyka i jego oznaczanie jest wskazane w celu ustalenia rozpoznania oraz wyboru leczenia	I	C
Zaleca się obliczanie stężenia nie-HDL-C, zwłaszcza u osób z dużym stężeniem TG	I	C
Stężenie apoB powinno być wykorzystywane jako parametr alternatywny w stosunku do stężenia nie-HDL-C, jeżeli to oznaczenie jest dostępne	IIa	C
Ocenę stężenia Lp(a) należy zalecać w wybranych przypadkach dużego ryzyka w celu rekasyfikacji u osób z granicznym ryzykiem, a także u pacjentów z przedwczesną CVD w wywiadach rodzinnych (patrz ramka 7)	IIa	C
Można rozważyć ocenę stężenia TC, ale zwykle nie wystarcza ono do scharakteryzowania zaburzeń lipidowych przed rozpoczęciem leczenia	IIb	C

apo — apolipoproteina; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Lp(a) — lipoproteina (a); TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

nek stężenia apoB do stężenia apoA1 oraz stosunek stężenia nie-HDL-C do stężenia HDL-C (tab. 7 i 8).

Bezpośrednie metody oznaczania HDL-C i LDL-C są obecnie powszechnie stosowane i wiarygodne u pacjentów z prawidłowym stężeniem lipidów [72]. Stwierdzono natomiast, że te metody są niemiarodajne w hipertriglicerydemii, ponieważ uzyskuje się zmienne wyniki i obserwuje zmienność między różnymi komercyjnie dostępnymi metodami. W tych warunkach wyniki uzyskane metodami bezpośrednimi mogą więc być zawyżone lub zaniżone w stosunku do rzeczywistego stężenia LDL-C i HDL-C. Część z tych problemów można rozwiązać, posługując się stężeniem nie-HDL-C, ale wciąż zależy ono od dokładnego oznaczenia stężenia HDL-C. Rozwiązaniem alternatywnym w stosunku do oceny stężenia nie-HDL-C może być oznaczanie stężenia apoB. Ocena stężenia apoB jest dokładna, charakteryzuje się małą zmiennością i jest zalecana jako alternatywna metoda, jeżeli jest dostępna. Dostępne są również oznaczenia w miejscu przebywania pacjenta („przy łóżku chorego”) metodami suchej chemii. Mogą one pozwalać na przybliżoną ocenę, ale powinny być

weryfikowane za pomocą oznaczeń w tradycyjnym certyfikowanym laboratorium.

3.1. OZNACZANIE NA CZCZO CZY NIE?

Tradycyjnie próbki krwi w celu oceny lipidów pobiera się na czczo. Jak jednak ostatnio wykazano, oznaczenia w próbkach pobieranych na czczo i nie na czczo dają podobne wyniki stężenia TC, LDL-C i HDL-C. Spożycie pokarmów wywiera wpływ na TG, których stężenie w osoczu jest przeciętnie o 0,3 mmol/l (27 mg/dl) większe, zależnie od składu ostatniego posiłku oraz czasu, który upłynął od jego spożycia. Dla potrzeb szacowania ryzyka oznaczenia nie na czczo mają podobną wartość predykcyjną jak oznaczenia na czczo i stężenia oznaczone nie na czczo mogą być wykorzystywane do przesiewowej oceny, a także w celu ogólnego szacowania ryzyka [73–76]. Należy jednak podkreślić, że ryzyko może zostać w ten sposób zaniżone u pacjentów z cukrzycą, ponieważ w jednym badaniu stężenie LDL-C w próbkach pobranych nie na czczo u pacjentów z cukrzycą było nawet o 0,6 mmol/l mniejsze [77]. Co więcej, w celu dokładniejszego scharakteryzowania ciężkich zaburzeń lipidowych oraz dalszej obserwacji pacjentów z hipertriglicerydemią zaleca się oznaczenia na czczo.

3.2. ZMIENNOŚĆ WEWNĄTRZOSOBNICZA

Obserwuje się istotną wewnątrzosobniczą zmienność stężenia lipidów w osoczu. Donoszono o zmienności stężenia TC rzędu 5–10% oraz zmienności stężenia TG > 20%, zwłaszcza u pacjentów z hipertriglicerydemią. Wynika to częściowo ze zmienności analitycznej, ale również z wpływu czynników środowiskowych, takich jak sposób odżywiania się i aktywność fizyczna, a także ze zmienności sezonowej, z większymi stężeniami TC i HDL-C podczas zimy [78].

3.3. OCENA POSZCZEGÓLNYCH LIPIDÓW I LIPOPROTEIN

Na potrzeby rozważań w tej części należy podkreślić, że większość systemów szacowania ryzyka oraz niemal wszystkie próby kliniczne, w których oceniano leki, opierają się na stężeniu TC i LDL-C, a korzyści kliniczne z wykorzystywania innych parametrów, w tym stężenia apoB, nie-HDL-C oraz różnych stosunków stężeń, wynikają głównie z analiz *post hoc*. Posługiwanie się stężeniem nie-HDL-C zaproponowano ostatnio w lokalnie opracowanych wytycznych, takich jak wytyczne NICE, z wykorzystaniem kalkulatora ryzyka QRISK2 [79, 80]. Mimo że rola alternatywnych parametrów jest przedmiotem ocen, tradycyjne wskaźniki ryzyka, takie jak stężenie TC, LDL-C i HDL-C, pozostają dobrze udokumentowane i potwierdzone przez większość dowodów z badań naukowych. Co więcej, w wielu próbach klinicznych wykazano ponad wszelką wątpliwość, że przynajmniej u osób z grupy dużego ryzyka zmniejszenie stężenia TC lub LDL-C wiąże się ze statystycznie i klinicznie istotnym zmniejszeniem częstości występowania

incydentów sercowo-naczyniowych i umieralności. Z tego powodu stężenia TC i LDL-C pozostają głównymi celami terapeutycznymi zalecanymi w niniejszych wytycznych. Z kilku powodów jako dodatkowe cele terapeutyczne zaleca się jednak stężenia nie-HDL-C i apoB. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG pozwala to na uwzględnienie dodatkowego ryzyka związanego z lipoproteinami o dużej zawartości TG. Ponadto można w ten sposób ograniczyć problemy metodologiczne związane z bezpośrednimi metodami oznaczania HDL-C i LDL-C.

3.3.1. Cholesterol całkowity

Zaleca się wykorzystywanie stężenia TC do szacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą systemu SCORE. W indywidualnych przypadkach stężenie TC może być jednak mylące. Dotyczy to zwłaszcza kobiet, u których stężenie HDL-C jest często większe, a także osób z cukrzycą lub dużym stężeniem TG, u których stężenie HDL-C jest często małe. W celu odpowiedniego określenia ryzyka należy ocenić co najmniej stężenie LDL-C i HDL-C. Należy zauważyć, że ocena całkowitego ryzyka nie jest wymagana u osób z rodzinną hiperlipidemią (w tym FH) oraz osób ze stężeniem TC > 7,5 mmol/l (290 mg/dl). U tych pacjentów ryzyko jest zawsze duże i wymagają oni szczególnej uwagi.

3.3.2. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

W większości badań klinicznych stężenie LDL-C oblicza się na podstawie wzoru Friedewalda.

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

Obliczona wartość stężenia LDL-C opiera się na kilku założeniach:

- Błędy metodologiczne mogą ulec akumulacji, ponieważ wzór wymaga trzech oddzielnych oznaczeń stężenia TC, TG i HDL-C.
- Zakłada się stały stosunek zawartości cholesterolu do TG w lipoproteinach o bardzo małej gęstości (VLDL). Wzoru tego nie można stosować w przypadku dużego stężenia TG (> 4,5 mmol/l, czyli >400 mg/dl).
- Wzór Friedewalda może być niemiernodajny, jeżeli krew do oznaczeń pobierze się nie na czczo. W takich warunkach można określać stężenie nie-HDL-C.

Pomimo tych ograniczeń obliczane stężenie LDL-C jest wciąż często stosowane. W przypadku bardzo małego stężenia LDL-C lub u pacjentów z dużym stężeniem TG wzór Friedewalda może zaniżać stężenie LDL-C, a nawet dawać ujemne wartości. Dostępne są bezpośrednie metody oznaczania stężenia LDL-C, które są obecnie powszechnie wykorzystywane. W porównaniach obliczanego i bezpośrednio oznaczanego stężenia LDL-C wykazywano zasadniczo dobrą zgodność obu metod [81]. Metody bezpośredniego oznaczania stężenia

LDL-C mogą pozwolić na przewyższenie niektórych ograniczeń wzoru Friedewalda. Stwierdzono jednak, że są one niemiernodajne u pacjentów z hipertriglicerydemią i w takich przypadkach powinno się je stosować ostrożnie [72]. Mogą one również dawać zaniżone wartości w przypadku bardzo małego stężenia LDL-C. W takich okolicznościach jako alternatywne parametry należy rozważać stężenie nie-HDL-C lub stężenie apoB.

3.3.3. Cholesterol frakcji innej niż lipoproteiny o dużej gęstości

Stężenie nie-HDL-C wykorzystuje się jako wskaźnik łącznej ilości aterogennych lipoprotein w osoczu (VLDL, remnanty VLDL, lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL), LDL oraz Lp(a)), dobrze związany ze stężeniem apoB. Stężenie nie-HDL-C oblicza się łatwo jako różnicę między stężeniem TC a stężeniem HDL-C. W niektórych niedawnych wytycznych wskazuje się na stężenie nie-HDL-C jako lepszy wskaźnik ryzyka niż stężenie LDL-C [82].

Opublikowano kilka analiz porównujących te parametry w algorytmach oceny ryzyka, ale uzyskane dane są niekonkluzywne. W niektórych doniesieniach stężenie nie-HDL-C miało przewagę, ale w innych stwierdzano, że stężenia LDL-C i nie-HDL-C dostarczają podobnych informacji [83–85].

Wykazano, że stężenie nie-HDL-C ma dużą wartość predykcyjną i chociaż potwierdzające dowody naukowe z randomizowanych prób klinicznych są słabsze, należy zwrócić uwagę na praktyczne aspekty posługiwania się stężeniem nie-HDL-C zamiast LDL-C w pewnych sytuacjach. Stężenie nie-HDL-C jest łatwe do obliczenia i nie wymaga dodatkowych oznaczeń. Zarówno wzór Friedewalda, jak i bezpośrednie oznaczanie stężenia LDL-C mają ograniczenia u osób z hipertriglicerydemią lub bardzo małym stężeniem LDL-C. Stężenie nie-HDL-C uwzględnia również aterogenne lipoproteiny o dużej zawartości TG (VLDL, IDL oraz remnanty), co jest niezbędne, biorąc pod uwagę najnowsze informacje z badań asocjacji w obrębie całego genomu i badań z randomizacją mendelowską [76, 86–89], które przemawiają za rolą TG i cząsteczek remnantów jako czynników przyczynowych w aterogenezie.

Ponieważ we wszystkich próbach klinicznych wykorzystywano stężenie LDL-C, wciąż zaleca się je jako główny cel terapeutyczny. Stężenie nie-HDL-C powinno być jednak dodatkowym celem leczenia, kiedy osiągnięte zostanie docelowe stężenie LDL-C. Wartości docelowe stężenia nie-HDL-C oblicza się łatwo jako wartości docelowe stężenia LDL-C plus 0,8 mmol/l (30 mg/dl).

3.3.4. Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

W kilku badaniach wykazano, że małe stężenie HDL-C jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka, który został uwzględniony w większości dostępnych narzędzi do sz-

cowania ryzyka, włącznie ze wskaźnikiem HeartScore. Nie wykazano zgodnie, aby bardzo duże stężenie HDL-C wiązało się z ochroną przed rozwojem miażdżycy [90]. Na podstawie danych epidemiologicznych stężenie HDL-C związane ze zwiększonym ryzykiem wynosi $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn oraz $< 1,2$ mmol/l (48 mg/dl) u kobiet. Przyczynową rolę HDL-C w ochronie przed CVD zakwestionowano w kilku badaniach z wykorzystaniem randomizacji mendelowskiej [87, 89, 91, 92]. Najnowsze badania wskazują, że HDL odgrywają złożoną rolę w aterogenezie, a dla rozwoju zmian miażdżycowych większe znaczenie może mieć obecność dysfunkcyjnych HDL niż samo stężenie HDL-C [93–95]. Większość dostępnych testów diagnostycznych jest wysokiej jakości, ale stosowana metoda powinna zostać oceniona w porównaniu z dostępnymi metodami referencyjnymi i objęta kontrolą w ramach międzynarodowych programów kontroli jakości. Należy również brać pod uwagę to, że hipertriglicerydemia może interferować z bezpośrednim oznaczaniem stężenia HDL-C [72].

3.3.5. Triglicerydy

Triglicerydy oznacza się dokładną metodą enzymatyczną. Do rzadkich błędów dochodzi u pacjentów z hiperglicerolemią, u których fałszywie stwierdza się bardzo duże stężenia TG.

Duże stężenie TG wiąże się często z małym stężeniem HDL-C i dużym stężeniem małych gęstych cząsteczek LDL. W wielu metaanalizach stwierdzono, że stężenie TG jest niezależnym czynnikiem ryzyka [96, 97]. Co więcej, najnowsze dane genetyczne przemawiają za słuszością poglądu, że zwiększone stężenie TG jest jedną z bezpośrednich przyczyn CVD [76, 88].

Najnowsze badania wskazują, że stężenie TG oznaczane nie na czczo może dostarczać informacji na temat remnantów lipoprotein związanych ze zwiększonym ryzykiem [76, 86, 98, 99]. Na potrzeby ogólnych badań przesiewowych i oceny ryzyka można posługiwać się oznaczeniami stężenia TG nie na czczo.

3.3.6. Apolipoproteiny

Z technicznego punktu widzenia oznaczanie stężenia apoA i apoA1 ma pewne zalety. Dostępne są dobre metody immunochemiczne, które można łatwo stosować w konwencjonalnych autoanalyzerach. Sprawność analityczna jest dobra, a te metody nie wymagają pobierania krwi na czczo i są niewrażliwe na znacznie zwiększone stężenie TG.

Apolipoproteina B. ApoB jest główną apolipoproteiną rodziny aterogennych lipoprotein (VLDL, IDL i LDL). Stężenie apoB jest dobrym wskaźnikiem liczby tych cząsteczek w osoczu. To może mieć szczególne znaczenie w przypadku wysokich stężeń małych, gęstych LDL. W kilku prospektywnych badaniach wykazano, że stężenie apoB ma taką samą wartość jako predyktor ryzyka jak stężenie LDL-C i nie-HDL-C. Stężenie apoB

nie było oceniane jako główny cel terapeutyczny w próbach klinicznych, ale kilka analiz *post hoc* w próbach klinicznych wskazuje, że stężenie apoB może być nie tylko wskaźnikiem ryzyka, ale również celem terapeutycznym [100]. Główną wadą apoB jest to, że jej stężenie nie jest uwzględnione w algorytmach służących do obliczania globalnego ryzyka i nie było ono zdefiniowanym *a priori* celem terapeutycznym w kontrolowanych próbach klinicznych. Niedawne dane z metaanalizy [83, 90] wskazują, że apoB nie przynosi dodatkowych korzyści wykraczających poza to, co wynika z oceny stężenia nie-HDL-C lub tradycyjnych stosunków stężeń lipidów [101]. Nie wykazano również dodatkowych korzyści z oceny apoB wykraczających poza wartość tradycyjnych wskaźników lipidowych u pacjentów z cukrzycą uczestniczących w badaniu *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) [102]. Natomiast w innej metaanalizie obejmującej LDL-C, nie-HDL-C i apoB ten ostatni parametr miał przewagę jako wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego [103]. Stężenie apoB można wykorzystywać jako dodatkowy cel terapeutyczny analogicznie jak stężenie nie-HDL-C, jeżeli oznaczanie tego parametru jest dostępne.

Apolipoproteina A1. ApoA1 jest głównym białkiem HDL i umożliwia zadowalające szacowanie stężenia HDL-C. Każda cząsteczka HDL może jednak zawierać 1–5 cząsteczek apoA1. Stężenie apoA1 wynoszące < 120 mg/dl u mężczyzn i < 140 mg/dl u kobiet odpowiada w przybliżeniu temu, co uważa się za małe stężenie HDL-C.

Stosunki stężenia apoB do stężenia apoA1, stężenia TC do stężenia HDL-C oraz stężenia nie-HDL-C do stężenia HDL-C. Stosunki stężenia aterogennych lipoprotein i HDL-C lub apoA1 (TC:HDL-C, nie-HDL-C:HDL-C, apoB:apoA1) są przydatne do szacowania ryzyka, ale nie do rozpoznawania zaburzeń lipidowych lub jako cele terapeutyczne. Poszczególne elementy składowe tych stosunków muszą być rozpatrywane oddzielnie.

Apolipoproteina CIII. ApoCIII została zidentyfikowana jako potencjalnie ważny nowy czynnik ryzyka [104–106]. Jest ona jednym z kluczowych regulatorów metabolizmu TG, a duże stężenie apoCIII w osoczu wiąże się z dużym stężeniem VLDL i TG w osoczu. Co więcej, mutacje utraty funkcji genu *APOC3* wiążą się z małym stężeniem TG, a także zmniejszonym ryzykiem CVD [106, 107]. Stężenie apoCIII zidentyfikowano jako nowy potencjalny cel terapeutyczny, który jest obecnie przedmiotem badań, ale nie wiadomo, czy odegra ono rolę w praktyce klinicznej i obecnie nie zachęca się do rutynowego oznaczania tego parametru [108].

3.3.7. Lipoproteina (a)

W kilku badaniach stwierdzono, że stężenie Lp(a) jest dodatkowym niezależnym wskaźnikiem ryzyka, a dane genetyczne dowodzą, że odgrywa rolę przyczynową w patofizjologii miażdżycowych chorób naczyń i stenozy aortalnej [109–111]. Lipoproteina (a) ma pewne wspólne właściwości z LDL, ale zawiera również unikatowe białko, apolipoproteinę (a) [apo(a)],

Ramka 7. Osoby, u których należy rozważyć przesiewową ocenę stężenia lipoproteiny (a)

Osoby z:
• przedwczesną CVD
• hipercholesterolemią rodzinną
• przedwczesną CVD i/lub zwiększonym stężeniem lipoproteiny (a) w wywiadach rodzinnych
• nawracającymi incydentami CVD pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego
• 10-letnim ryzykiem śmiertelnej CVD w skali SCORE $\geq 5\%$

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego

która jest strukturalnym homologiem plazminogenu. Stężenie Lp(a) w osoczu jest w znacznym stopniu uwarunkowane genetycznie. Dostępnych jest kilka metod oznaczania stężenia Lp(a), ale potrzebna jest standaryzacja między poszczególnymi testami diagnostycznymi [112]. Mierzone stężenie Lp(a) jest szczególnie stabilne w czasie. Oznaczeń stężenia Lp(a) w osoczu nie zaleca się w celu przesiewowej oceny ryzyka w populacji ogólnej, natomiast należy je systematycznie rozważać u osób z dużym ryzykiem CVD lub silnie obciążającymi wywiadami rodzinnymi w kierunku przedwczesnej choroby miażdżycowo-zakrzepowej (ramka 7) [109]. Ryzyko uważa się za istotne, jeżeli stężenie Lp(a) przekracza 80. centyl (50 mg/dl) [109]. Wykazano, że uwzględnienie stężenia Lp(a) w ocenie ryzyka pozwala je właściwie zreklasifikować [113, 114] i należy to rozważać u pacjentów z ryzykiem na pograniczu dużego i umiarkowanego.

Wykazano, że kilka nowych leków hipolipemizujących powoduje zmniejszenie stężenia Lp(a). Inhibitory konwertazy proproteinowej typu 9 z rodziny subtilizyny/keksyny (PCSK9) oraz kwas nikotynowy zmniejszają stężenie Lp(a) o ok. 30% [115–117]. Nie wykazano, aby leczenie ukierunkowane na Lp(a) wpływało na incydenty CVD. Leki antysensowne działające na gen Lp(a) zmniejszają stężenie krążącego białka nawet o 80%. Rozsądnym rozwiązaniem u pacjentów z grupy ryzyka z dużym stężeniem Lp(a) jest intensyfikacja leczenia poddających się modyfikacji czynników ryzyka, w tym stężenia LDL-C.

3.3.8. Wielkość cząsteczek lipoprotein

Lipoproteiny są niejednorodne, a dostępne dane wskazują, że podklasy LDL i HDL mogą w różny sposób przyczyniać się do szacowanego ryzyka CVD [118]. Związek przyczynowy poszczególnych podklas z miażdżycą jest jednak niejasny. Małe gęste LDL można traktować jako nowy czynnik ryzyka i ich oznaczanie może znaleźć takie zastosowanie w przyszłości, ale nie jest obecnie zalecane w celu szacowania ryzyka [119].

3.3.9. Genotypowanie

Pewne geny wykazują związek z CVD. Opublikowano duże badania asocjacji w obrębie całego genomu dla CAD, a także związanych z nią biomarkerów i czynników ryzyka.

Obecnie nie zaleca się wykorzystania genotypowania do szacowania ryzyka, ponieważ znane *loci* odpowiadają tylko za niewielką część ryzyka [120]. W celu rozpoznawania określonych genetycznie uwarunkowanych hiperlipidemii należy rozważać genotypowanie apoE oraz genów związanych z FH [receptory LDL (LDLR), apoB oraz PCSK9]. W przypadku FH rozpoznanie genetyczne jest ważne dla badań przesiewowych u członków rodziny w celu ustalenia rozpoznania u osób z granicznym stężeniem LDL-C oraz poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [121].

Apolipoproteina E występuje w postaci trzech izoform (apoE2, apoE3 i apoE4). Genotypowanie apoE wykorzystuje się głównie do rozpoznawania dysbetalipoproteinemii (homozygoty apoE2) i jest ono wskazane w przypadkach ciężkiej hiperlipidemii mieszanej. Wraz z rozwojem wiedzy na temat częstych polimorfizmów i lipoprotein zwiększa się znaczenie wielogenowego podłoża rodzinnych hiperlipidemii [67, 122].

W tabeli 7 wymieniono zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych w celu szacowania ryzyka CVD, w tabeli 8 — zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych w celu scharakteryzowania zaburzeń lipidowych przed leczeniem, a w tabeli 9 — zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych jako celów terapeutycznych w ramach prewencji CVD.

4. Cele terapeutyczne

Zarówno w wytycznych EAS/ESC z 2011 roku dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych [125], jak i wytycznych *American Heart Association* (AHA) i *American College of Cardiology* (ACC) dotyczących leczenia hipercholesterolemii w celu zmniejszenia ryzyka miażdżycowych incydentów sercowo-naczyniowych u osób dorosłych [71] zdecydowanie podkreślono znaczenie zmniejszania stężenia LDL-C w celu zapobiegania CVD. Aby to osiągnąć, proponuje się różne podejścia. Grupa robocza, której powierzono zadanie opracowania uaktualnionych wytycznych EAS/ESC dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych na 2016 rok, przeanalizowała dokładnie tę kwestię. Odnotowano, że zespół ekspertów amerykańskich postanowił ograniczyć się do prostych, „twardych” źródeł dowodów w postaci wyników RCT. Nie przeprowadzono jednak żadnej RCT, która potwierdziłaby słuszność zalecenia zawartego w wytycznych AHA/ACC, aby stosować statyny w dużych dawkach u wszystkich osób z grupy dużego ryzyka niezależnie od początkowego stężenia LDL-C. Europejska grupa robocza uznała, że zawężenie uwzględnianego zakresu obecnej wiedzy na temat prewencji CVD tylko do wyników RCT ogranicza możliwości wykorzystania całego dostępnego potencjału, aby zapobiegać CVD. To właśnie zgodność wniosków płynących z różnych źródeł (nauki podstawowe, obserwacje kliniczne, genetyka, epidemiologia, RCT itd.) przyczynia się do poznania przyczyn CVD oraz potencjału prewencji. Niniejsza grupa robocza zdaje sobie sprawę

Tabela 9. Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych jako celów terapeutycznych w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się stężenie LDL-C jako główny cel terapeutyczny	I	A	[64, 68]
Stężenie TC należy rozważać jako cel terapeutyczny, jeżeli inne parametry lipidowe nie są dostępne	IIa	A	[64, 123]
Stężenie nie-HDL-C należy rozważać jako dodatkowy cel terapeutyczny	IIa	B	[103]
Stężenie apoB należy rozważać jako dodatkowy cel terapeutyczny, jeżeli to oznaczenie jest dostępne	IIa	B	[103, 124]
Nie zaleca się wykorzystywania stężenia HDL-C jako celu terapeutycznego	III	A	[92, 93]
Nie zaleca się wykorzystywania stosunków stężeń apoB/apoA1 i nie-HDL-C/HDL-C jako celów terapeutycznych	III	B	[103]

apo — apolipoproteina; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TC — cholesterol całkowity

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

z ograniczeń niektórych źródeł dowodów, a także przyjmuje do wiadomości, że różne docelowe stężenia LDL-C nie zostały systematycznie zbadane w RCT, ale uznała, że właściwe jest, aby uwzględnić całość dostępnych dowodów. Grupa robocza zgadza się również, że wybór każdego określonego docelowego stężenia LDL-C może być przedmiotem dyskusji, biorąc pod uwagę ciągle charakter zależności między zmniejszeniem stężenia LDL-C a zmniejszeniem ryzyka. Szczególną wagę przywiązano do wyników przeglądów systematycznych, w których potwierdzono zależne od dawki zmniejszanie się ryzyka CVD wraz ze spadkiem stężenia LDL-C: im większe jest zmniejszenie stężenia LDL-C, tym większa redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego [65, 66]. Korzyści związane ze zmniejszaniem stężenia LDL-C nie są ograniczone tylko do leczenia statynami [63]. Nie zidentyfikowano żadnego poziomu stężenia LDL-C, poniżej którego leczenie przestaje przynosić korzyści lub wywołuje szkody.

Obserwuje się znaczną indywidualną zmienność odpowiedzi stężenia LDL-C na leczenie żywieniowe i farmakoterapię [61], co tradycyjnie uznaje się za argument na rzecz indywidualnego doboru właściwego postępowania. Zmniejszenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego powinno

być indywidualizowane, co może być precyzyjniejsze, jeżeli zdefiniuje się cele terapeutyczne. Posługiwanie się takimi celami może również ułatwić komunikację pacjent-lekarz. Uważa się za prawdopodobne, że podejście oparte na wyznaczaniu celów terapeutycznych może ułatwić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, chociaż ten pogląd ekspertów nie został w pełni zbadany. Z tych wszystkich powodów europejska grupa robocza zachowuje podejście do leczenia zaburzeń lipidowych oparte na wyznaczaniu celów terapeutycznych i w niniejszym dokumencie zdefiniowano takie cele dostosowane do poziomu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Uzyskano również dane wskazujące na to, że zmniejszanie stężenia LDL-C poniżej celów wyznaczonych w poprzednich wytycznych EAS/ESC wiąże się ze zmniejszeniem liczby incydentów CVD [126]. Wydaje się więc właściwe, aby stężenie LDL-C zmniejszać do jak najniższych wartości, przynajmniej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Docelowe parametry lipidowe są częścią wszechstronnej strategii zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego, którą podsumowano w tabeli 10. Uzasadnienie nielipidowych celów leczenia przedstawiono w najnowszej edycji wspólnych wytycznych ESC i innych towarzystw dotyczących prewencji CVD (na rok 2016) [485].

Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest zmniejszenie stężenia LDL-C. U pacjentów z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Należy również uzyskać zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości początkowej (jeżeli wynosi ona > 1,8 mmol/l). U osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Należy również uzyskać zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości początkowej [jeżeli wynosi ona > 2,6 mmol/l (100 mg/dl)]. U osób z umiarkowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C < 3 mmol/l (115 mg/dl) (tab. 11).

Kiedy wykorzystuje się dodatkowe cele terapeutyczne, zalecane są następujące wartości:

- stężenie nie-HDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) u osób z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) u osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym (zalecenie klasy IIa, poziom dowodów B) [100, 130];
- stężenie apoB < 80 mg/dl u osób z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz < 100 mg/dl u osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym (zalecenie klasy IIa, poziom dowodów B) [100, 131].

Dodatkowe cele terapeutyczne zdefiniowano przez inferencję dla stężeń nie-HDL-C i apoB. Klasa tych zaleceń jest mniejsza, ponieważ te cele nie zostały dokładnie zbadane w RCT. Klinicyści, którzy w swojej praktyce posługują się

Tabela 10. Cele terapeutyczne i wartości docelowe w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego

Palenie tytoniu	Bez ekspozycji na tytoń w jakiegokolwiek postaci
Sposób odżywiania się	Zdrowa dieta o małej zawartości tłuszczów, z naciskiem na spożycie produktów pełnoziarnistych, warzyw, owoców i ryb
Aktywność fizyczna	2,5–5 h umiarkowanie intensywniej aktywności fizycznej tygodniowo lub 30–60 min w większość dni
Masa ciała	BMI 20–25 kg/m ² , obwód pasa < 94 cm (mężczyźni), < 80 cm (kobiety)
Ciepłota ciała	< 38,0 °C
Parametry lipidowe — głównym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C^b	Grupa bardzo dużego ryzyka: LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub zmniejszenie o $\geq 50\%$, jeżeli wartość początkowa^b wynosi 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl) Grupa dużego ryzyka: LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) lub zmniejszenie o $\geq 50\%$, jeżeli wartość początkowa^b wynosi 2,6–5,2 mmol/l (100–200 mg/dl) Grupa małego lub umiarkowanego ryzyka: LDL-C < 3,0 mmol/l (115 mg/dl) Stężenie nie-HDL-C: dodatkowe cele terapeutyczne w grupach bardzo dużego, dużego i umiarkowanego ryzyka wynoszą odpowiednio < 2,6 mmol/l (100 mg/dl), < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) i < 3,8 mmol/l (145 mg/dl) Stężenie HDL-C: nie jest celem terapeutycznym, ale stężenie > 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i > 1,2 mmol/l (48 mg/dl) u kobiet wskazuje na mniejsze ryzyko Stężenie TG: nie jest celem terapeutycznym, ale stężenie < 1,7 mmol/l (150 mg/dl) wskazuje na mniejsze ryzyko, a większe stężenie wskazuje na potrzebę zwrócenia uwagi na inne czynniki ryzyka
Cukrzyca	Stężenie HbA _{1c} < 7% (< 53 mmol/mol)

BMI — wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TG — triglicerydy

^aDocelowe ciśnienie tętnicze może być mniejsze u niektórych pacjentów z cukrzycą typu 2 [127] oraz u niektórych pacjentów z grupy dużego ryzyka bez cukrzycy, którzy tolerują podawanie wielu leków hipotensyjnych [70]

^bOkreślenie „początkowe stężenie LDL-C” odnosi się do stężenia LDL-C u osoby nieprzyjmującej żadnych leków hipolipemizujących

Ramka 8. Zalecenia dotyczące docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) — przykłady

Pacjent A	Bardzo duże ryzyko, LDL-C > 1,8 mmol/l (70 mg/dl) podczas stosowania statyny: docelowe stężenie LDL-C wynosi nadal < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)
Pacjent B	Duże ryzyko, LDL-C > 2,6 mmol/l (100 mg/dl) podczas stosowania statyny: docelowe stężenie LDL-C wynosi nadal < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
Pacjent C	Bardzo duże ryzyko, LDL-C 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl) bez farmakoterapii: celem jest zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$
Pacjent D	Duże ryzyko, LDL-C 2,6–5,2 mmol/l (100–200 mg/dl) bez farmakoterapii: celem jest zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$
Pacjent E	Bardzo duże ryzyko, LDL-C > 3,5 mmol/l (135 mg/dl) bez farmakoterapii: docelowe stężenie LDL-C wynosi < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)
Pacjent F	Duże ryzyko, LDL-C > 5,2 mmol/l (200 mg/dl) bez farmakoterapii: docelowe stężenie LDL-C wynosi < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)

oznaczeniami stężenia apoB, mogą przyjmować jako wartości docelowe stężenie < 100 mg/dl i < 80 mg/dl, odpowiednio u osób z grupy dużego lub bardzo dużego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Docelowe stężenie nie-HDL-C powinno być o 0,8 mmol/l (30 mg/dl) większe niż odpowiadające mu docelowe stężenie LDL-C. Modyfikowanie leczenia

hipolipemizującego w celu osiągnięcia tych drugorzędowych celów leczenia można rozważyć po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, chociaż przewaga takiego postępowania pod względem klinicznych wyników leczenia wciąż wymaga wykazania. W próbach klinicznych nie określono dotychczas docelowego stężenia HDL-C i TG, chociaż wzrost stężenia HDL-C pozwala przewidywać regresję zmian miażdżycowych, a małe stężenie HDL-C wiąże się z częstszym występowaniem incydentów i większą umieralnością wśród pacjentów z CAD, nawet jeżeli stężenie LDL-C wynosi < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Nie ma jednak dowodów z prób klinicznych, że interwencje wpływające na te parametry lipidowe powodują dalsze zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Klinicyści powinni opierać się na osądzie klinicznym, rozważając dalszą intensyfikację leczenia u pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

5. Modyfikacje stylu życia w celu poprawy profilu lipidowego osocza

Rola żywienia w prewencji CVD była tematem szeroko zakrojonych badań przeglądowych [132–134]. Uzyskano silne dowody, że czynniki żywieniowe mogą wpływać na aterosclerozę bezpośrednio lub poprzez wpływ na tradycyjne

Tabela 11. Zalecenia dotyczące docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z grupy BARDZO DUŻEGO ryzyka sercowo-naczyniowego ^d zaleca się docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub jego zmniejszenie o ≥ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL-C ^e wynosi 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl)	I	B	[61, 62, 65, 68, 69, 128]
U pacjentów z grupy DUŻEGO ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) lub jego zmniejszenie o ≥ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL-C ^e wynosi 2,6–5,2 mmol/l (100–200 mg/dl)	I	B	[65, 129]
U pacjentów z grupy MAŁEGO lub UMIARKOWANEGO ryzyka sercowo-naczyniowego ^d należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C < 3,0 mmol/l (115 mg/dl)	Ila	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia^dDefinicje: patrz część 2.2^eOkreślenie „początkowe stężenie LDL-C” odnosi się do stężenia LDL-C u osoby nieprzyjmującej żadnych leków hipolipemizujących

czynniki ryzyka, takie jak stężenia lipidów w osoczu, ciśnienie tętnicze lub stężenie glukozy.

Dokonano przeglądu wyników RCT oceniających zależność między sposobem odżywiania się a CVD [132]. Niektóre interwencje w istotny sposób zapobiegały CVD, natomiast inne nie. W celu oszacowania łącznego wpływu modyfikacji sposobu odżywiania się na ryzyko sercowo-naczyniowe przeprowadzono różne metaanalizy, czasami uzyskując niespójne rezultaty [135, 136]. Wynika to nie tylko z problemów metodologicznych, a zwłaszcza zbyt małej liczby ocenianych grup lub krótkiego czasu trwania wielu prób klinicznych uwzględnionych w przeglądach systematycznych, ale również z trudności z oceną wpływu pojedynczych czynników żywieniowych niezależnie od innych zmian sposobu odżywiania się. Takie badania rzadko pozwalają na przypisanie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego jakiemuś pojedynczemu składnikowi pożywienia. Te ograniczenia wskazują, że należy zachować ostrożność, interpretując wyniki metaanaliz RCT w odniesieniu do wpływu pojedynczych zmian sposobu odżywiania się na CVD, zwłaszcza jeżeli takie wyniki są sprzeczne z całokształtem dowodów z badań naukowych, w tym badań klinicznych dotyczących czynników ryzyka oraz obserwacji epidemiologicznych. Pod

tym względem istotne jest, że metaanaliza zależności między poprawą profilu lipoprotein osocza a częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych wykazała, że zmniejszenie stężenia nie-HDL-C prowadzi do ograniczenia ryzyka niezależnie od mechanizmu uzyskania tego efektu (stosowanie statyn lub żywic, modyfikacja sposobu odżywiania się lub operacja wyłączająca jelito kręte) [131].

Podsumowując, dostępne dowody z RCT dotyczące tego, w jaki sposób modyfikować zwykły sposób odżywiania się w celu przyczynienia się do prewencji CVD, wskazują, że dwoma dietami poddanymi dokładniejszej ocenie są dieta z badania *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), zwłaszcza w odniesieniu do kontroli ciśnienia tętniczego, oraz dieta śródziemnomorska. Wykazano, że obie te diety skutecznie zmniejszają nasilenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i być może przyczyniają się do prewencji CVD [133]. Charakteryzują się one dużym spożyciem owoców, warzyw i pełnoziarnistych produktów zbożowych, częstym spożywaniem roślin strączkowych, orzechów, ryb, drobiu i ubogotłuszczowych produktów mlecznych, a także ograniczeniem spożycia słodczy, słodzonych napojów i czerwonego mięsa. W diecie DASH i diecie śródziemnomorskiej duża część spożycia tłuszczów pochodzi z nietropikalnych tłuszczów roślinnych zamiast źródeł zwierzęcych, a największą różnicą między nimi jest nacisk na spożycie oliwy z pierwszego tłoczenia w diecie śródziemnomorskiej. W przeprowadzonych RCT wykazano, że ta ostatnia dieta skutecznie ogranicza występowanie CVD w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej [137, 138]. W szczególności w badaniu PREDIMED, wieloosrodkowym randomizowanym badaniu interwencyjnym przeprowadzonym w Hiszpanii, oceniono wpływ diety typu śródziemnomorskiego, uzupełnionej oliwą z pierwszego tłoczenia lub różnymi orzechami, na częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) u osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, ale bez CVD w momencie włączenia do badania. Dieta śródziemnomorska uzupełniona oliwą z pierwszego tłoczenia lub orzechami powodowała istotne zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o prawie 30% [137]. Pomimo tych silnych argumentów na rzecz zmian stylu życia w celu zapobiegania CVD, pochodzących z badania PREDIMED i innych badań interwencyjnych z oceną sercowo-naczyniowych punktów końcowych, większość dowodów wiążących żywienie z CVD pochodzi jednak z badań obserwacyjnych oraz badań wpływu zmian sposobu odżywiania się na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wpływ zmian stylu życia i żywności funkcjonalnej na lipoproteiny podsumowano w tabeli 12. Wielkość efektów przedstawionych w tej tabeli oraz klasy dowodów odnoszą się do wpływu modyfikacji sposobu odżywiania się na poszczególne klasy lipoprotein, a nie sercowo-naczyniowe punkty końcowe.

Tabela 12. Wpływ poszczególnych zmian stylu życia na stężenie lipidów

	Wielkość efektu	Poziom dowodów	Piśmiennictwo
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zmniejszenia stężeń TC i LDL-C			
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A	[136, 139]
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A	[136, 137]
Zwiększenie spożycia błonnika	++	A	[140, 141]
Spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami	++	A	[142, 143]
Stosowanie suplementów zawierających czerwony fermentowany ryż	++	A	[144–146]
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A	[147, 148]
Zmniejszenie spożycia cholesterolu	+	B	[149]
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+	B	[150]
Spożywanie produktów zawierających białko sojowe	±	B	[151]
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zmniejszenia stężenia lipoprotein o dużej zawartości TG			
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	+++	A	[147, 148]
Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A	[152, 153]
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	++	A	[150, 154]
Zmniejszenie łącznego spożycia węglowodanów	++	A	[148, 155]
Stosowanie suplementów zawierających wielonienasycone tłuszcze z grupy omega-3	++	A	[156, 157]
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	++	B	[158, 159]
Zastępowanie tłuszczów nasyconych tłuszczami jedno- i wielonienasyconymi	+	B	[136, 137]
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zwiększenia stężenia HDL-C			
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A	[136, 160]
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+++	A	[150, 161]
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A	[147, 148]
Zmniejszenie spożycia węglowodanów i zastępowanie ich tłuszczami nienasyconymi	++	A	[148, 162]
Niewielkie spożycie alkoholu może być kontynuowane	++	B	[152]
Zaprzestanie palenia tytoniu	+	B	[163]
Pośród produktów o dużej zawartości węglowodanów należy preferować charakteryzujące się małym wskaźnikiem glikemicznym i dużą zawartością błonnika	±	C	[164]
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	±	C	[158, 159]

HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy
Wielkość efektu (+++: znaczny efekt; ++: mniej nasilony efekt; +: niewielki efekt; -: brak wpływu) i poziom dowodów odnoszą się do wpływu danej modyfikacji stylu życia na stężenie danej klasy lipoprotein w osoczu

5.1. WPŁYW STYLU ŻYCIA NA STĘŻENIE CHOLESTEROLU CAŁKOWITEGO I STĘŻENIE CHOLESTEROLU FRAKCJI LIPOPROTEIN O MAŁEJ GĘSTOŚCI

Czynnikiem żywieniowym o największym wpływie na stężenie LDL-C są nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) (wzrost stężenia LDL-C o 0,02–0,04 mmol/l, czyli 0,8–1,6 mg/dl na każdy dodatkowy 1% energii pochodzący z tłuszczów nasyconych) [165]. Kwas stearynowy, w przeciwieństwie do innych SFA (kwasy laurynowy, mirystynowy i palmitynowy), nie zwiększa stężenia TC. Nienasycone kwasy tłuszczowe trans występują w niewielkich ilościach (zwykle < 5% łącznej zawartości tłuszczu) w produktach mlecznych i mięsie przeżuwaczy.

Głównym źródłem kwasów tłuszczowych trans w pożywieniu są częściowo uwodornione kwasy tłuszczowe pochodzenia przemysłowego, których spożycie w różnych populacjach wynosi 0,2–6,5% łącznej wartości energetycznej pożywienia [166]. Pod względem ilościowym kwasy tłuszczowe trans powodują podobny wzrost stężenia LDL-C jak SFA, jednak SFA wpływają również na zwiększenie stężenia HDL-C, natomiast kwasy tłuszczowe trans zmniejszają stężenie HDL-C [137]. Jeżeli 1% łącznej wartości energetycznej pożywienia pochodzącej z SFA zastąpi się wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (PUFA) z grupy omega-6, stężenie LDL-C zmniejsza się o 0,051 mmol/l (2,0 mg/dl); w przypadku zastąpienia SFA jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (MUFA) spadek

stężenia LDL-C wynosi 0,041 mmol/l (1,6 mg/dl), a przy zastąpieniu węglowodanami — 0,032 mmol/l (1,2 mg/dl). Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 nie zmniejszają stężeń cholesterolu; odwrotnie, jeżeli stosuje się je w dużych dawkach (> 3 g/d.), to wpływ na stężenie LDL-C jest neutralny lub następuje jego niewielki wzrost [zwłaszcza w przypadku spożycia kwasu dokozaheksaenowego (DHA)], a jednocześnie zmniejsza się stężenie TG [165].

Istnieje dodatnia korelacja między spożyciem cholesterolu a umieralnością z powodu CAD, która jest częściowo niezależna od stężeń TC. W kilku badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych u ludzi oceniono wpływ cholesterolu zawartego w pożywieniu na wchłanianie cholesterolu i metabolizm lipidów, stwierdzając znaczną indywidualną zmienność tych parametrów [167, 168]. Węglowodany zawarte w pożywieniu są neutralne, jeżeli chodzi o wpływ na stężenie LDL-C, a więc stosowanie produktów o dużej zawartości węglowodanów jest jedną z możliwości zastępowania tłuszczów nasyconych w pożywieniu. Ważną wadą nadmiernego spożycia węglowodanów jest jednak ich niekorzystny wpływ na stężenie TG i HDL-C w osoczu [165]. Błonnik, zwłaszcza rozpuszczalny, który jest zawarty w roślinach strączkowych, owocach, warzywach i pełnoziarnistych produktach zbożowych (owies, jęczmień), wywiera bezpośrednie działanie zmniejszające stężenie cholesterolu. Produkty o dużej zawartości węglowodanów i błonnika są więc dobrym żywieniowym zamiennikiem tłuszczów nasyconych stosowanym w celu zmaksymalizowania wpływu pożywienia na stężenie LDL-C i zminimalizowania niekorzystnego wpływu diety o dużej zawartości węglowodanów na inne lipoproteiny [140]. Nie należy natomiast zalecać spożycia produktów i napojów zawierających rafinowane węglowodany zamiast tłuszczów nasyconych, ponieważ mogą one przyczyniać się do wzrostu stężeń TG i spadku stężeń HDL-C w osoczu.

Redukcja masy ciała również wpływa na stężenie TC i LDL-C, ale wielkość tego efektu jest dość mała. U osób z otyłością olbrzymią obserwuje się zmniejszenie stężeń LDL-C o ok. 0,2 mmol/l (8 mg/dl) na każde zmniejszenie masy ciała o 10 kg; zmniejszenie stężeń LDL-C jest większe, jeżeli redukcję masy ciała uzyska się za pomocą diety o małej zawartości tłuszczów [147, 148]. Jeszcze mniejsze jest zmniejszenie stężeń LDL-C spowodowane systematycznym wysiłkiem fizycznym [150, 169]. Korzystny wpływ redukcji masy ciała i wysiłku fizycznego na profil ryzyka sercowo-naczyniowego wykracza jednak poza zmniejszenie stężeń LDL-C i obejmuje nie tylko inne klasy lipoprotein, ale również inne czynniki ryzyka.

Interwencje dotyczące stylu życia w celu zmniejszenia stężeń TC i LDL-C podsumowano w tabeli 13. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie kulturowe populacji europejskich, na podstawie tych zaleceń należy opracować praktyczne zachowania z uwzględnieniem miejscowych zwyczajów i czynników socjoekonomicznych.

5.2. WPŁYW STYLU ŻYCIA NA STĘŻENIE TRIGLICERYDÓW

Dieta o dużej zawartości tłuszczów jednonienasyconych istotnie zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę w porównaniu z dietą o dużej zawartości tłuszczów nasyconych [170]. Równolegle z tym następuje zmniejszenie stężeń TG, głównie w okresie popołudniowym [171]. Istotniejsze zmniejszenie stężeń TG obserwuje się, kiedy tłuszcze nasycone zostaną zastąpione przez PUFA z grupy omega-6. Znaczne zmniejszenie stężeń TG można również uzyskać, stosując dużą dawkę długołańcuchowych PUFA z grupy omega-3, jednak sposób odżywiania się oparty na naturalnych produktach rzadko pozwala osiągnąć spożycie wystarczające do uzyskania klinicznie istotnego efektu. W tym celu można stosować albo suplementy farmakologiczne, albo produkty sztucznie wzbogacone w PUFA z grupy omega-3 [172]. U osób z ciężką hipertriglicerydemią, u których chylomikrony występują w takich samych ilościach również na czczo, właściwe jest jak największe zmniejszenie spożycia tłuszczów (do < 30 g dziennie). U tych pacjentów można rozważyć stosowanie średniołańcuchowych TG (C6–C12), co pozwala uniknąć tworzenia się chylomikronów, ponieważ te TG są bezpośrednio transportowane żyłą wrotną do wątroby i tam metabolizowane.

Metabolizm glukozy i lipidów jest ściśle powiązany i każde zaburzenie metabolizmu węglowodanów wywołane przez ich dużą zawartość w pożywieniu prowadzi również do wzrostu stężeń TG [148, 165]. Im większe i szybciej wywołane są te zaburzenia, tym bardziej nasilone są ich konsekwencje metaboliczne. Większość szkodliwych efektów diety o dużej zawartości węglowodanów mogłaby zostać zminimalizowana, gdyby spowolnić trawienie i wchłanianie węglowodanów. Wskaźnik glikemiczny pozwala zidentyfikować produkty o dużej zawartości węglowodanów jako charakteryzujące się „szybkim” lub „wolnym” wchłanianiem. Niekorzystny wpływ diety o dużej zawartości węglowodanów na stężenie TG występuje głównie wtedy, kiedy spożywa się produkty o dużej zawartości rafinowanych węglowodanów, natomiast jest znacznie mniejszy, kiedy dieta opiera się głównie na produktach bogatych w błonnik, charakteryzujących się małym wskaźnikiem glikemicznym. Dotyczy to zwłaszcza osób z cukrzycą lub zespołem metabolicznym [173, 174].

Spożywanie istotnych ilości fruktozy (> 10% wartości energetycznej pożywienia) przyczynia się do wzrostu stężeń TG, zwłaszcza u osób z hipertriglicerydemią. Efekty te zależą od dawki: jeżeli zwykle spożycie fruktozy wynosi 15–20% wartości energetycznej pożywienia, stężenie TG w osoczu zwiększa się nawet o 30–40%. Ważnym źródłem fruktozy w pożywieniu jest sacharoza, dwucukier zawierający glukozę i fruktozę [158, 175].

Redukcja masy ciała poprawia wrażliwość tkanek na insulinę i zmniejsza stężenie TG. W wielu badaniach spadek stężeń TG spowodowany zmniejszeniem masy ciała wynosi 20–30%, a efekt ten zwykle utrzymuje się, jeżeli nie nastąpi

Tabela 13. Zalecenia żywieniowe w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości i poprawy ogólnego profilu lipoprotein

	Produkty, które należy preferować	Produkty, które należy spożywać w umiarkowanych ilościach	Produkty, które należy wybierać jedynie sporadycznie w ograniczonych ilościach
Produkty zbożowe	Produkty pełnoziarniste	Pieczywo z oczyszczonej mąki, ryż i makarony, herbatniki, płatki kukurydziane	Croissanty i inne słodkie pieczywo, ciastka i ciasteczka
Warzywa	Surowe i gotowane warzywa	Ziemniaki	Warzywa przygotowane z masłem lub śmietaną
Rośliny strączkowe	Soczewica, fasola, bób, groch, ciecierzycza, soja		
Owoce	Świeże lub mrożone owoce	Suszone owoce, galaretki, dżemy, owoce puszkowane, sorbety, lody wodne (ang. <i>popsicles</i>), sok owocowy	
Słodycze i słodziki	Niekaloryczne słodziki	Sacharoza, miód, czekolada, cukierki	Ciasta, lody, fruktoza, słodzone napoje gazowane
Mięso i ryby	Chude i tłuste ryby, drób bez skóry	Chude kawałki wołowiny, jagnięciny, wieprzowiny lub cielęciny, owoce morza, skorupiaki	Kiełbasy, salami, bekon, żeberka, hot dogi, podroby
Produkty mleczne i jaja	Odtłuszczone mleko i jogurt	Ubogotłuszczowe mleko, ubogotłuszczowe sery i inne produkty mleczne, jaja	Zwykłe sery, śmietana, tłuste mleko i jogurt
Tłuszcze do gotowania i dressingi	Ocet, musztarda, dressingi bez tłuszczu	Oliwa, nietropikalne oleje roślinne, miękkie margaryny, dressingi do sałatek, majonez, ketchup	Tłuszcze trans i twarde margaryny (lepiej ich unikać), olej palmowy i kokosowy, masło, smalec, słonina
Orzechy/nasiona		Wszystkie niesolone (z wyjątkiem kokosowych)	Orzechy kokosowe
Metody przygotowywania potraw	Grillowanie, gotowanie w wodzie, gotowanie na parze	Krótkie smażenie, pieczenie	Smażenie

ponowny przyrost masy ciała. Systematyczne wysiłki fizyczne powodują zmniejszenie stężenia TG w osoczu w stopniu wykraczającym poza efekt zmniejszenia masy ciała [150, 169, 176].

Spożycie alkoholu wywiera ważny wpływ na stężenie TG. Podczas gdy u osób z hipertriglicydemią nawet małe ilości alkoholu mogą powodować dalszy wzrost stężenia TG, w populacji ogólnej alkohol oddziałuje niekorzystnie na stężenie TG tylko wtedy, kiedy jego spożycie jest nadmierne [152, 177].

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

Nasycone kwasy tłuszczowe zwiększają stężenie HDL-C równolegle ze wzrostem stężenia LDL-C, natomiast tłuszcze trans zmniejszają stężenie HDL-C [137]. Spożycie MUFA zamiast SFA nie wywiera prawie żadnego wpływu na stężenie HDL-C, natomiast PUFA z grupy omega-6 powodują niewielkie zmniejszenie stężenia HDL-C. Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 zasadniczo wpływają jedynie w niewielkim stopniu (< 5%) lub w ogóle na stężenie HDL-C [156, 172].

Zwiększenie spożycia węglowodanów zastępujących tłuszcze w sposób izokaloryczny wiąże się z istotnym zmniejszeniem stężenia HDL-C (o 0,01 mmol/l, czyli 0,4 mg/dl na każdy 1% wartości energetycznej pożywienia pochodzącej z węglowodanów zamiast tłuszczów). Wydaje się, że istotnej roli nie odgrywają pod tym względem ani wskaźnik glikemiczny, ani zawartość błonnika [178, 179]. Wydaje się, że wpływ spożycia fruktozy/sacharozy na stężenie HDL-C nie różni się od wpływu innych rafinowanych węglowodanów [158, 159]. Umiarkowane spożycie alkoholu wiąże się ze wzrostem stężenia HDL-C w porównaniu z abstynencją, a efekt ten ma charakter zależności dawka–reakcja. Redukcja masy ciała korzystnie wpływa na stężenie HDL-C: obserwuje się wzrost stężenia HDL-C o 0,01 mmol/l (0,4 mg/dl) na każdy kilogram zmniejszenia masy ciała po uzyskaniu jej stabilizacji. Aerobowa aktywność fizyczna odpowiadająca łącznemu wydatkowi energetycznemu 1500–2000 kcal na tydzień, na przykład 25–30 km szybkiego chodu tygodniowo (lub dowolna równoważna aktywność), może zwiększać stężenie HDL-C o 0,08–0,15 mmol/l (3,1–6 mg/dl) [176]. Zaprzestanie palenia tytoniu również może przyczyniać się

do wzrostu stężenia HDL-C, pod warunkiem że uniknie się przyrostu masy ciała; efekt ten obserwuje się często wkrótce po zaprzestaniu palenia [163].

5.4. ZALECENIA DOTYCZĄCE STYLU ŻYCIA W CELU POPRAWY PROFILU LIPIDOWEGO OSOCZA

Głównym lipoproteinowym celem terapeutycznym przyczyniającym się do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego jest stężenie LDL-C, a więc zasługuje ono na szczególną uwagę, kiedy ocenia się działania z zakresu stylu życia użyteczne w prewencji CVD. Może być jednak właściwe, aby dieta zalecana w populacji ogólnej, a zwłaszcza u osób z grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, nie tylko zmniejszała stężenie LDL-C, ale również korzystnie wpływała na stężenie TG i HDL-C w osoczu (tab. 12). W niniejszej części skoncentrowano się na czynnikach żywieniowych i innych elementach stylu życia, które oddziałują na lipidy. Należy pamiętać o tym, że składniki pożywienia, inne elementy stylu życia oraz redukcja masy ciała mogą również przyczyniać się do zmniejszenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez wpływ na inne czynniki ryzyka, na przykład nadciśnienie tętnicze, subkliniczne zapalenie lub upośledzoną wrażliwość tkanek na insulinę.

5.4.1. Masa ciała i aktywność fizyczna

Ponieważ nadwaga, otyłość i otyłość brzuszna często przyczyniają się do zaburzeń lipidowych, wartość energetyczna pożywienia powinna być zmniejszona, a wydatkowanie energii zwiększone u osób z nadmierną masą ciała i/lub otyłością brzuszną. Nadwagę definiuje się jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 25 – 30 kg/m², a otyłość jako BMI ≥ 30 kg/m².

Otyłość brzuszną można łatwo wykrywać, mierząc obwód pasa. Pomiaru tego parametru należy dokonywać u wszystkich osób z nadwagą, hiperlipidemią lub zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Obwód pasa > 80 cm u kobiet niezależnie od ich pochodzenia etnicznego oraz > 94 cm u mężczyzn pochodzenia europejskiego i > 90 cm u mężczyzn pochodzenia azjatyckiego wskazuje na otyłość brzuszną, nawet u osób o prawidłowej masie ciała (tab. 14) [180]. Redukcja masy ciała, nawet niewielka (o 5–10% początkowej wartości), zmniejsza zaburzenia lipidowe i korzystnie wpływa na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego występujące często u osób z zaburzeniami lipidowymi [147]. Znacznie większą poprawę parametrów lipidowych obserwuje się w przypadku większej redukcji masy ciała, co widać u osób z ciężką otyłością poddanych operacji bariatrycznej. Wydaje się, że to ostatnie leczenie wywiera korzystny wpływ nie tylko na ogólny profil czynników ryzyka, ale również na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [181].

Redukcję masy ciała można osiągnąć poprzez zmniejszenie spożycia produktów o dużej gęstości energetycznej, wywołując deficyt energetyczny wynoszący 300–500 kcal

Tabela 14. Definicja otyłości centralnej

	Obwód pasa
Rasa kaukaska (europejska)	Mężczyźni ≥ 94 cm, kobiety ≥ 80 cm
Mieszkańcy południowej Azji, Chińczycy, Japończycy	Mężczyźni ≥ 90 cm, kobiety ≥ 80 cm
Mieszkańcy Ameryki Południowej i Środkowej	Stosować definicję dla mieszkańców południowej Azji, dopóki nie zostaną uzyskane bardziej szczegółowe dane
Mieszkańcy Afryki Subsaharyjskiej	Stosować definicję dla Europejczyków, dopóki nie zostaną uzyskane bardziej szczegółowe dane
Wschodnie wybrzeża Morza Śródziemnego i Bliski Wschód (populacja arabska)	Stosować definicję dla Europejczyków, dopóki nie zostaną uzyskane bardziej szczegółowe dane

dziennie. Aby to zalecenie było długoterminowo skuteczne, należy je wprowadzić w ramach usystematyzowanego, intensywnego programu edukacji dotyczącej stylu życia. W celu ułatwienia utrzymywania masy ciała blisko wartości docelowych zawsze właściwe jest doradzenie osobom z zaburzeniami lipidowymi, aby wykonywały systematyczne wysiłki fizyczne o umiarkowanej intensywności [150].

Niewielkie zmniejszenie masy ciała i systematyczne wysiłki fizyczne o umiarkowanej intensywności są bardzo skuteczne pod względem zapobiegania cukrzycy typu 2 oraz poprawy w zakresie wszystkich zaburzeń metabolicznych i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego łączących się z opornością na insulinę, które często wiążą się z otyłością brzuszną. Należy zachęcać do aktywności fizycznej, a celem powinny być systematyczne wysiłki fizyczne wykonywane przez co najmniej 30 minut dziennie [169].

5.4.2. Spożycie tłuszczów

Jednym z głównych sposobów prewencji CVD poprzez zmiany sposobu odżywiania się jest jak największe ograniczenie spożycia tłuszczów trans. Najbardziej skuteczną metodą zmniejszenia ich spożycia do $< 1\%$ łącznej wartości energetycznej pożywienia jest unikanie spożycia produktów przygotowanych z użyciem przetworzonych źródeł tłuszczów trans. Ponieważ kwasy tłuszczowe trans wyprodukowane podczas częściowego uwodornienia olejów roślinnych odpowiadają za 80% łącznego spożycia tłuszczów trans, przemysł spożywczy odgrywa ważną rolę w zmniejszeniu zawartości tych kwasów w dostępnych produktach żywnościowych. Jeżeli chodzi o tłuszcze nasycone, ich spożycie powinno wynosić $< 10\%$ łącznej wartości energetycznej pożywienia, a w przypadku hipercholesterolemii powinno być zmniejszone jeszcze bardziej (do $< 7\%$ łącznej wartości energetycznej pożywienia). U większości osób dopuszczalny jest szeroki zakres łącznego spożycia tłuszczów, które będzie zależeć od

indywidualnych preferencji i charakterystyki. Należy jednak zauważyć, że spożycie tłuszczów > 35% łącznej wartości energetycznej pożywienia wiąże się na ogół zarówno ze zwiększonym spożyciem tłuszczów nasyconych, jak i nadmierną wartością energetyczną pożywienia. Z kolei małe spożycie tłuszczów i olejów zwiększa ryzyko niedostatecznego spożycia witaminy E i niezbędnych kwasów tłuszczowych, a także może przyczyniać się do niekorzystnych zmian stężenia HDL-C [165].

Spożycie tłuszczów powinno pochodzić głównie ze źródeł MUFA oraz PUFA, zarówno z grupy omega-6, jak i omega-3. Spożycie PUFA z grupy omega-6 powinno być jednak ograniczone do < 10% łącznej wartości energetycznej pożywienia w celu zminimalizowania ryzyka peroksydacji lipidów zawartych w lipoproteinach osocza oraz uniknięcia klinicznie istotnego spadku stężenia HDL-C [182]. Nie ma wystarczających danych, aby sformułować zalecenie dotyczące optymalnego stosunku spożycia kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 do spożycia kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 [182, 183]. Spożycie cholesterolu powinno być zmniejszone (< 300 mg/d.), zwłaszcza u osób z dużym jego stężeniem w osoczu.

5.4.3. Spożycie węglowodanów i błonnika

Spożycie węglowodanów powinno wynosić 45–55% łącznej wartości energetycznej pożywienia. Należy szczególnie zachęcać do spożywania warzyw, roślin strączkowych, owoców, orzechów oraz pełnoziarnistych produktów zbożowych, wraz z wszystkimi innymi produktami o dużej zawartości błonnika i/lub o małym wskaźniku glikemicznym. Dieta o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów, która dostarcza łącznie 25–40 g błonnika, w tym ≥ 7–13 g rozpuszczalnego błonnika, jest dobrze tolerowana, skuteczna i zalecana w celu kontroli parametrów lipidowych osocza. Nie ma natomiast uzasadnienia dla stosowania diet o bardzo małej zawartości węglowodanów [164].

Spożycie cukrów nie powinno przekraczać 10% łącznej wartości energetycznej pożywienia (oprócz ilości występujących w naturalnych źródłach pożywienia, takich jak owoce i produkty mleczne). Bardziej restrykcyjne zalecenia dotyczące spożycia cukrów mogą być użyteczne u osób wymagających redukcji masy ciała lub z dużym stężeniem TG w osoczu, zespołem metabolicznym bądź cukrzycą. Słodzone napoje gazowane powinny być spożywane w ograniczonych ilościach przez populację ogólną, natomiast drastycznie ograniczone u osób ze zwiększonym stężeniem TG w osoczu [158, 159].

5.4.4. Alkohol

Umiarkowane spożycie alkoholu [do 20 g/d. (2 jednostki) u mężczyzn i 10 g/d. (1 jednostka) u kobiet] jest dopuszczalne u osób, które spożywają napoje alkoholowe, pod warunkiem że stężenie TG w osoczu nie jest zwiększone.

5.4.5. Palenie tytoniu

Zaprzestanie palenia tytoniu wpływa w sposób jednoznacznie korzystny na ryzyko sercowo-naczyniowe, a spośród parametrów lipidowych na stężenie HDL-C, ale szczególną uwagę należy zwracać na zapobieganie przyrostowi masy ciała u osób, które rzuciły palenie [163].

5.5. SUPLEMENTY DIETY I ŻYWNOŚĆ FUNKCJONALNA W LECZENIU ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Opracowano innowacyjne strategie żywieniowe w celu poprawy zaburzeń lipidowych. Opierają się one albo na zmianie niektórych składników pożywienia związanych z ryzykiem, albo na zachęcaniu do spożycia określonej „zdrowej” żywności funkcjonalnej i/lub suplementów diety; te tak zwane *nutraceuticals* mogą być stosowane zamiast leków hipolipemizujących lub w połączeniu z nimi [184]. Ocena żywności funkcjonalnej obejmuje nie tylko poszukiwanie klinicznych dowodów korzystnych efektów istotnych dla poprawy stanu zdrowia lub zmniejszenia ryzyka choroby, ale również wykazanie dobrej tolerancji oraz niewystępowania istotnych działań niepożądanych. Potwierdzenie postulowanych korzyści zdrowotnych dla każdego takiego produktu powinno się opierać na wynikach badań interwencyjnych u ludzi, które wykażą postulowane korzyści. W sumie dostępne dowody uzyskane dotychczas w tej dziedzinie dla żywności funkcjonalnej są niepełne, a główną luką w dowodach jest brak prób klinicznych interwencji opartych na zmianie sposobu odżywiania się, które trwałyby wystarczająco długo, aby było to istotne w kontekście historii naturalnej zaburzeń lipidowych i CVD.

5.5.1. Fitosterole

Głównymi fitosterolami są sitosterol, kampesterol i stigmasterol, występujące naturalnie w olejach roślinnych oraz w mniejszych ilościach w warzywach, świeżych owocach, kasztanach jadalnych, ziarnach i roślinach strączkowych. Spożycie steroli roślinnych w pożywieniu waha się od przeciętnie 250 mg/dobę w północnej Europie do ok. 500 mg/dobę w krajach śródziemnomorskich. Fitosterole konkurują z cholesterolem podczas wchłaniania w jelicie, modulując w ten sposób stężenie TC.

Fitosterole są dodawane do tłuszczów do smarowania i olejów roślinnych (funkcjonalna margaryna, masło i oleje roślinne), a także jogurtów i innych produktów żywnościowych. Wybór nośnika żywieniowego nie wpływa jednak istotnie na skuteczność zmniejszania stężenia cholesterolu przez fitosterole w równoważnych dawkach [142]. Spożycie 2 g fitosteroli dziennie może skutecznie zmniejszyć stężenie TC i LDL-C u ludzi o 7–10% (z pewną zmiennością osobniczą), natomiast oddziałuje jedynie w niewielkim stopniu lub w ogóle na stężenie HDL-C i TG [143]. Mimo że jednoznacznie wykazano wpływ spożycia steroli roślinnych na stężenie TC, nie przeprowadzono dotychczas żadnych badań dotyczących

wynikającego z tego wpływu na CVD. Metaanaliza, którą przeprowadzili Robinson i wsp. [131], wskazuje jednak, że zmniejszenie stężenia LDL-C korzystnie oddziałuje na ryzyko sercowo-naczyniowe niezależnie od mechanizmu uzyskania tego efektu. Potrzebny jest również długoterminowy nadzór w celu zagwarantowania bezpieczeństwa produktów wzbogaconych w fitosterole. Możliwemu zmniejszeniu stężenia karotenoidów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach przez sterole i stanole można zapobiegać, stosując zrównoważoną dietę bogatą w te składniki odżywcze [185]. Biorąc pod uwagę zmniejszenie stężenia LDL-C oraz brak sygnałów, które wskazywałyby na niekorzystne efekty, żywność funkcjonalną zawierającą sterole i stanole roślinne (co najmniej 2 g dziennie z głównym posiłkiem) można rozważać: 1) u osób z dużym stężeniem cholesterolu i pośrednim lub małym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, które nie kwalifikują się do farmakoterapii; 2) jako uzupełnienie farmakoterapii u pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C podczas leczenia statyną lub nie tolerują statyn; oraz 3) u osób dorosłych i dzieci (w wieku > 6 lat) z FH, zgodnie z obecnymi zaleceniami [142].

5.5.2. Monakolina i czerwony sfermentowany ryż

Czerwony sfermentowany ryż (ryż sfermentowany na czerwonych drożdżach *Monascus purpureus*; RYR, red yeast rice) jest źródłem pigmentu, który stosuje się od stuleci w Chinach jako barwnik żywności i wzmacniacz smaku. Zmniejszanie stężenia cholesterolu przez RYR wiąże się ze statynowym mechanizmem działania, czyli hamowaniem aktywności reduktazy hydroksymetyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) przez monakoliny, które są bioaktywnym składnikiem RYR. Komercyjnie dostępne preparaty RYR zawierają monakoliny w różnym stężeniu i powodują zmienne zmniejszenie stężenia TC i LDL-C [145], ale długoterminowe bezpieczeństwo systematycznego spożywania tych produktów nie zostało w pełni udokumentowane. U niektórych osób stosujących te nutraceutyki obserwowano jednak działania niepożądane podobne do obserwowanych podczas przyjmowania statyn. Co więcej, jakość tych produktów może być bardzo różna.

W jednej RCT przeprowadzonej w Chinach u pacjentów z CAD częściowo oczyszczony wyciąg z RYR spowodował zmniejszenie częstości występowania ponownych incydentów o 45% [144]. Nie przeprowadzono innych prób klinicznych w celu potwierdzenia tego wyniku. Klinicznie istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu (do 20%) obserwuje się w przypadku preparatów RYR dostarczających dawkę ok. 2,5–10 mg monakoliny K dziennie [146]. Podawanie nutraceutyków zawierających oczyszczony RYR można rozważać u osób ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w osoczu, które nie kwalifikują się do leczenia statynami ze względu na zbyt małe całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe.

5.5.3. Błonnik pokarmowy

Dostępne dane zgodnie dowodzą zmniejszania stężenia TC i LDL-C przez rozpuszczalny błonnik pokarmowy w postaci beta-glukanów owsa i jęczmienia. Wzbogacone w nie produkty są dobrze tolerowane, skuteczne i zalecane w celu zmniejszania stężenia LDL w dawce wynoszącej ≥ 3 g/dobę [186, 187].

5.5.4. Białko soi

Wskazywano, że białko soi może powodować niewielkie zmniejszenie stężenia LDL-C, kiedy zastępuje się nim produkty zawierające białko zwierzęce [151]. Nie zostało to jednak potwierdzone, kiedy wzięto pod uwagę jednocześnie następujące zmiany innych składników pożywienia.

5.5.5. Polikozanol i berberyna

Polikozanol jest naturalną mieszaniną długołańcuchowych alkoholi alifatycznych, uzyskiwaną głównie z wosku z trzciny cukrowej [188]. Przeprowadzone badania dowodzą, że polikozanol z trzciny cukrowej, ryżu lub kielków pszenicy nie wywiera istotnego wpływu na stężenie LDL-C, HDL-C, TG, apoB, Lp(a), homocysteiny, hs-CRP, fibrynogenu czy czynników krzepnięcia we krwi [189].

Jeżeli chodzi o berberynę, to w niedawnej metaanalizie oceniono jej wpływ na stężenie lipidów w osoczu u ludzi. Dostępnych było 6 prób klinicznych, w których grupy otrzymujące berberynę liczyły 229, a grupy kontrolne 222 pacjentów [190]. Wszystkie te badania, charakteryzujące się istotną niejednorodnością, przeprowadzono w Chinach u osób pochodzenia azjatyckiego. Porównanie berberyny z interwencją dotyczącą stylu życia lub placebo wykazało, że w grupie berberyny stężenie LDL-C i TG w osoczu zmniejszyło się bardziej niż w grupie kontrolnej, jednak ze względu na brak wysokiej jakości RCT skuteczność berberyny w leczeniu zaburzeń lipidowych wymaga dalszego potwierdzenia.

5.5.6. Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3

Dane obserwacyjne przemawiają za tym, że spożycie ryb (≥ 2 razy/tydz.) i stosowanie suplementów długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w małej dawce może zmniejszać ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów mózgu w prewencji pierwotnej, ale nie wpływa istotnie na metabolizm lipoprotein osocza [183]. Farmakologiczne dawki kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (2–3 g/d.) zmniejszają stężenie TG nawet o 30%, ale większa dawka może zwiększać stężenie LDL-C. Kwas alfa-linolenowy (średniołańcuchowy kwas tłuszczowy z grupy omega-3 występujący w kasztanach jadalnych, niektórych warzywach i olejach z niektórych nasion) w mniejszym stopniu oddziałuje na stężenie TG. Długołańcuchowe PUFA z grupy omega-3 zmniejszają również poposiłkowy wzrost lipemii [156, 172].

5.6. INNE CECHY ZDROWEGO SPOSOBU ODŻYWIANIA SIĘ PRZYZCYNIAJĄCE SIĘ DO PREWENCJI CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Wyniki badania PREDIMED jednoznacznie potwierdzają wartość sposobu odżywiania się zainspirowanego tradycyjną dietą śródziemnomorską jako skutecznego sposobu prewencji CVD za pomocą stylu życia. Ten typ diety charakteryzuje się systematycznym spożywaniem oliwy z pierwszego tłoczenia, owoców, orzechów, warzyw i produktów zbożowych, umiarkowanym spożyciem ryb i drobiu oraz małym spożyciem produktów mlecznych, czerwonego mięsa, przetworzonych mięs i słodczy; wino jest spożywane w umiarkowanych ilościach podczas posiłków [137]. Wybory żywieniowe zainspirowane tym modelem powinny się zalecać w ramach zarówno pierwotnej, jak i wtórnej prewencji CVD.

Jedną z ważnych cech tego rodzaju diety jest spożywanie dużych ilości owoców i warzyw różnych rodzajów, dostarczających odpowiednich ilości różnych substancji mineralnych, witamin i przeciwutleniaczy, a zwłaszcza polifenoli. Uzyskiwane są nowe dane na temat możliwego korzystnego wpływu tych związków, które występują w oliwie, czerwonym winie, kawie, herbacie i kakao, na subkliniczne zapalenie i czynność śródbłonna, a także ich korzystnego wpływu na stężenie TG w osoczu zarówno na czczo, jak i zwłaszcza po posiłkach.

Jeżeli chodzi o spożycie ryb, w populacji ogólnej zaleca się co najmniej dwie porcje tygodniowo w celu zapobiegania CVD w połączeniu z systematycznym spożywaniem innych produktów będących źródłem PUFA z grupy omega-3 (orzechy, soja i olej lniany). Nie zaleca już stosowania suplementów PUFA z grupy omega-3 we wtórnej prewencji CVD ze względu na najnowsze dane dowodzące braku korzystnego wpływu takiej suplementacji na CVD u osób, które przebyły już incydent sercowo-naczyniowy. Wcześniejsze RCT, w których suplementacja kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 była korzystna, były niezaślepiene lub charakteryzowały się małą częstością stosowania standardowych leków wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe, takich jak statyny.

Spożycie soli powinno być ograniczone do < 5 g/dobę, nie tylko poprzez ograniczanie ilości soli dodawanej podczas przygotowywania potraw, ale zwłaszcza poprzez zmniejszenie spożycia produktów konserwowanych przez dodanie soli. To zalecenie powinno być bardziej rygorystyczne u osób z nadciśnieniem lub zespołem metabolicznym [132–134].

Wybory żywieniowe zalecane w celu zmniejszenia stężenia TC i LDL-C podsumowano w tabeli 13. W ramce 9 wymieniono zmiany stylu życia i zdrowe wybory żywieniowe podejmowane w celu zmniejszenia łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego. Poradnictwo dotyczące stylu życia związanego z mniejszym ryzykiem CVD należy prowadzić u wszystkich osób. U osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza jeżeli występują u nich zaburzenia lipidowe, wskazane jest specjalistyczne poradnictwo żywieniowe, jeżeli jest to możliwe.

Ramka 9. Podsumowanie interwencji dotyczących stylu życia i zdrowych wyborów żywieniowych w celu zmniejszenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

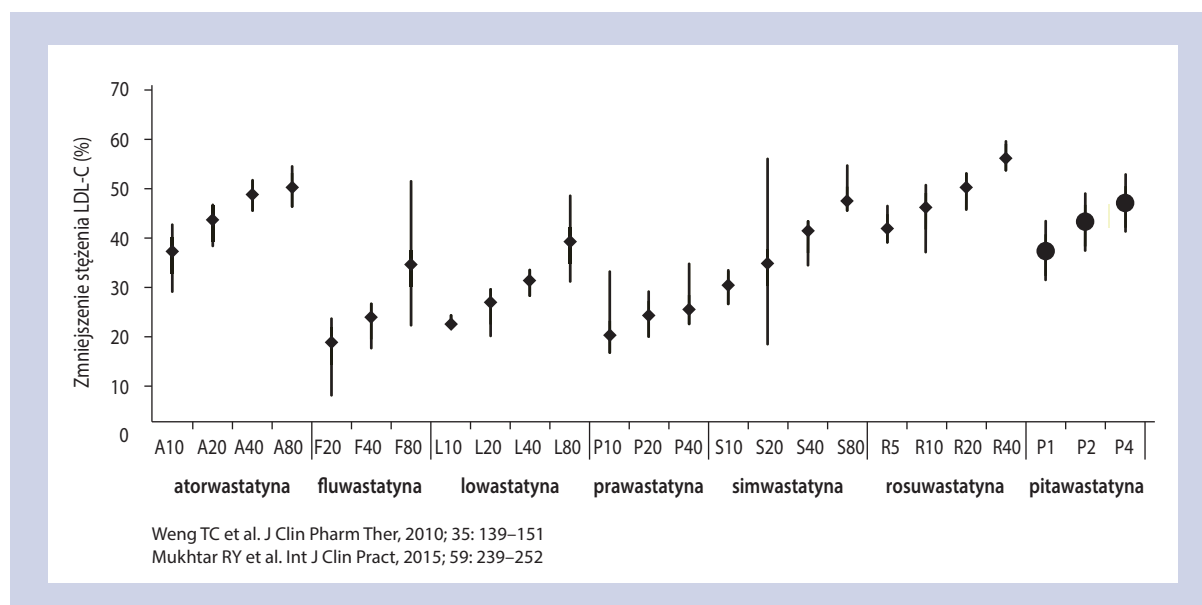
Zalecenia żywieniowe powinny zawsze uwzględniać miejscowe zwyczaje, jednak należy propagować zainteresowanie zdrowymi wyborami żywieniowymi innych kultur
Należy spożywać różnorodne produkty. Spożycie energii powinno być dostosowane do jej wydatkowania w celu zapobiegania nadwadze i otyłości
Należy zachęcać do spożywania owoców, warzyw, roślin strączkowych, orzechów, pełnoziarnistych produktów zbożowych oraz ryb (zwłaszcza tłustych)
Produkty o dużej zawartości tłuszczów trans lub nasyconych (twarda margaryna, oleje tropikalne, tłuste lub przetworzone mięsa, słodczy, śmietana, masło, pełnotłuste sery powinny być zastępowane zalecanymi produktami wymienionymi wyżej, a także tłuszczami jednonienasyconymi (oliwa z pierwszego tłoczenia) i wielonienasyconymi (nietropikalne oleje roślinne) w celu zmniejszenia spożycia tłuszczów trans do < 1,0% łącznej wartości energetycznej pożywienia, a spożycia tłuszczów nasyconych do < 10% łącznej wartości energetycznej pożywienia (< 7% w przypadku dużego stężenia cholesterolu w osoczu)
Spożycie soli kuchennej powinno być ograniczone do < 5 g dziennie poprzez unikanie jej stosowania przy stole i ograniczanie użycia podczas gotowania, a także poprzez wybieranie świeżych lub mrożonych niesolonych produktów; wiele produktów przetworzonych i gotowych, w tym pieczywo, zawiera dużo soli
Osobom, które piją napoje alkoholowe, należy doradzać ograniczenie ich spożycia (do < 10 g/d. u kobiet i < 20 g/d. u mężczyzn), a pacjenci z hipertriglicerydemią powinni powstrzymać się od spożywania alkoholu
Spożycie napojów i produktów z dodatkiem cukrów, zwłaszcza słodzonych napojów gazowanych, należy ograniczać, szczególnie u osób z nadwagą, hipertriglicerydemią, zespołem metabolicznym lub cukrzycą
Należy zachęcać do aktywności fizycznej, a celem powinny być systematyczne wysiłki fizyczne przez ≥ 30 min każdego dnia
Należy unikać stosowania produktów tytoniowych i ekspozycji na nie

6. Leki stosowane w leczeniu hipercholesterolemii

6.1. STATYNY

6.1.1. Mechanizm działania

Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie poprzez kompetycyjne hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu wywołuje wzrost ekspresji LDLR na powierzchni hepatocytów, co zwiększa wychwyt LDL z krwi i powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C oraz innych lipoprotein zawierających apoB, w tym cząsteczek o dużej zawartości TG.



Uzupełniająca rycina A. Przegląd systematyczny i metaanaliza terapeutycznej równoważności statyn; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

Uzupełniająca tabela A. Procentowe zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) wymagane do uzyskania wartości docelowych w zależności od początkowego stężenia

Początkowe stężenie LDL-C		Zmniejszenie wymagane do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C (%)		
[mmol/l]	[mg/dl]	< 1,8 mmol/l (ok. 70 mg/dl)	< 2,6 mmol/l (ok. 100 mg/dl)	< 3 mmol/l (ok. 115 mg/dl)
> 6,2	> 240	> 70	> 60	> 55
5,2–6,2	200–240	65–70	50–60	40–55
4,4–5,2	170–200	60–65	40–50	30–45
3,9–4,4	150–170	55–60	35–40	25–30
3,4–3,9	130–150	45–55	25–35	10–25
2,9–3,4	110–130	35–45	10–25	< 10
2,3–2,9	90–110	22–35	< 10	–
1,8–2,3	70–90	< 22	–	–

Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C zależy od dawki i różni się między poszczególnymi statynami (uzupełniająca ryc. A i uzupełniająca tab. A) [191]. Obserwuje się również znaczną osobniczą zmienność zmniejszania stężenia LDL-C przez tę samą dawkę leku [61]. Słaba odpowiedź na leczenie statynami w badaniach klinicznych wynika częściowo z nieprzyjmowania zaleconych leków, ale można ją również wytłumaczyć podłożem genetycznym, w tym zmiennością genów regulujących zarówno metabolizm cholesterolu, jak i wychwyt oraz metabolizm statyn w wątrobie [192, 193]. Należy również brać pod uwagę stany będące przyczyną dużego stężenia cholesterolu (np. niedoczynność tarczycy). Ta osobnicza zmienność odpowiedzi na leczenie statynami uzasadnia monitorowanie indywidualnej odpowiedzi na lek po rozpoczęciu jego podawania.

6.1.2. Skuteczność zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego w badaniach klinicznych

Statyny należą do najlepiej zbadanych leków w prewencji CVD i omówienie poszczególnych badań wykracza poza zakres niniejszych wytycznych. W wielu dużych próbach klinicznych wykazano, że statyny znacznie zmniejszają chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej u obu płci oraz we wszystkich grupach wieku. Wykazano również, że leki te spowalniają progresję lub nawet sprzyjają regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Metaanalizy. Przeprowadzono wiele metaanaliz w celu oceny efektów stosowania statyn w większych populacjach oraz ich podgrupach [64–66, 68, 129, 194–200]. W dużej metaanalizie *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) uwzględ-

niono dane uzyskane w 26 RCT z użyciem statyn u ponad 170 000 uczestników [64]. Stwierdzono proporcjonalne zmniejszenie umieralności ogólnej o 10% oraz umieralności z powodu CAD o 20% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (40 mg/dl). Ryzyko poważnych incydentów wieńcowych zmniejszyło się o 23%, a ryzyko udaru mózgu o 17% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (40 mg/dl). Korzyści z leczenia były podobne we wszystkich przeanalizowanych podgrupach. Były one istotne w ciągu pierwszego roku, ale większe w późniejszych latach. Wśród osób otrzymujących statyny nie stwierdzono wzrostu ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny innej niż CVD, włącznie z nowotworami. Inne metaanalizy potwierdzają te wyniki i prowadzą do zasadniczo tych samych wniosków. Większość metaanaliz obejmuje zarówno badania w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Bezwzględne korzyści z leczenia statynami mogą być mniejsze u pacjentów, u których prowadzi się prewencję pierwotną, ponieważ ryzyko u takich osób jest typowo mniejsze. W kilku metaanalizach uwzględniono tylko badania w ramach prewencji pierwotnej [66, 68, 199]. Największa z nich została opublikowana jako przegląd danych z bazy Cochrane w 2013 roku [200]. Objęła ona 19 badań z użyciem różnych statyn, w których posłużono się nieco odmiennymi kryteriami włączenia. W tej analizie umieralność ogólna zmniejszyła się o 14%, częstość występowania incydentów CVD o 27%, śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów wieńcowych o 27%, a udaru mózgu o 22% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (40 mg/dl). Względne zmniejszenie ryzyka w prewencji pierwotnej jest mniej więcej takie samo jak w prewencji wtórnej. Podobne wyniki uzyskano również w analizach dotyczących leczenia statynami u osób z małym ryzykiem choroby naczyń [66]. Trzeba jednak podkreślić, że u osób z mniejszym ryzykiem bezwzględne ograniczenie ryzyka również jest mniejsze.

Obecnie dostępne dowody z metaanaliz wskazują, że korzyść kliniczna jest w znacznym stopniu niezależna od rodzaju statyny, ale zależy od wielkości zmniejszenia stężenia LDL-C, a więc rodzaj zastosowanej statyny powinien odzwierciedlać docelowe stężenie LDL-C u danego pacjenta.

Można zaproponować następujący schemat postępowania:

- ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe u danej osoby;
- zaangażować pacjenta w decyzje dotyczące leczenia mającego na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego;
- określić docelowe stężenie LDL-C dla danego poziomu ryzyka;
- obliczyć procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wymagane do osiągnięcia tego stężenia docelowego;
- wybrać statynę w dawce, która przeciętnie może spowodować potrzebne zmniejszenie stężenia LDL-C;

- odpowiedź na leczenie statyną jest zmienna, a więc później konieczne może być zwiększenie dawki;
- jeżeli największa tolerowana dawka statyny nie pozwala na osiągnięcie celu leczenia, należy rozważyć kombinację leków;
- u osób z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego należy ponadto uzyskać zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$.

Są to oczywiście ogólne kryteria wyboru leku. Takie czynniki, jak stan kliniczny pacjenta, inne jednocześnie stosowane leki, tolerancja leków, lokalne tradycje leczenia oraz koszt leków, będą odgrywać ważną rolę w ostatecznym wyborze leku i jego dawki.

Inne działania statyn. Mimo że głównym efektem działania statyn jest zmniejszenie stężenia LDL-C, postuluje się wiele innych, potencjalnie ważnych działań (działania pleotropowe) [201, 202]. Do takich efektów, które są potencjalnie istotne w prewencji CVD, należą działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające. Efekty te wykazano w badaniach *in vitro* i w układach eksperymentalnych, ale ich kliniczne znaczenie pozostaje kontrowersyjne [203].

Oceniano również wpływ statyn na wiele innych stanów klinicznych, takich jak otyłość [204], stłuszczenie wątroby [205], nowotwory [206, 207], żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [208] oraz zespół policystycznych jajników [209]. Dostępne dane są kontrowersyjne i dotychczas nie wykazano klinicznie istotnego wpływu na te stany. Statyny zmniejszają również stężenie TG o 30–50% oraz mogą zwiększać stężenie HDL-C o 5–10%. Wskazania do stosowania statyn w hipertriglicerydemii omówiono w części 7.4.

Proponowany wpływ na chorobę Alzheimera ostatnio oceniono w analizie danych z bazy Cochrane, w której nie stwierdzono jednoznacznego korzystnego działania statyn. Jednocześnie kazuistyczne doniesienia o neuropoznawczych działaniach niepożądanych statyn nie zostały potwierdzone w analizach większych populacji pacjentów lub w metaanalizach [210].

6.1.3. Działania niepożądane statyn

Statyny różnią się wchłanianiem, dostępnością biologiczną, wiązaniem z białkami osocza, wydalaniem i rozpuszczalnością. Lowastatyna i simvastatyna są prolekami, natomiast inne dostępne statyny podaje się w postaci aktywnej. Ich wchłanianie waha się od 20% do 98%. Wiele statyn ulega istotnemu metabolizmowi wątrobowemu za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P450 (CYP), z wyjątkiem prawastatyny, rosuvastatyny i pitawastatyny. Te enzymy ulegają ekspresji głównie w wątrobie i ścianie jelita. Mimo że statyny są zasadniczo dobrze tolerowane, wywołują działania niepożądane, które trzeba brać pod uwagę, kiedy przepisuje się te leki.

Mięśnie. Objawy mięśniowe są najczęściej opisywanymi klinicznie istotnymi niepożądanymi efektami leczenia statyna-

mi [57]. Najcięższą postacią miopatii wywoływanej przez statyny jest rhabdomyoliza, charakteryzująca się nasilonym bólem mięśni, martwicą mięśni i mioglobinurią, która potencjalnie może prowadzić do niewydolności nerek i zgonu. W przypadku rhabdomyolizy aktywność kinazy kreatynowej (CK) jest zwiększona co najmniej 10-krotnie, często nawet do wartości przekraczających 40-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych [211]. Częstość występowania rhabdomyolizy oszacowano na 1–3 przypadki na 100 000 pacjentolat leczenia [212]. Częściej opisywaną postacią mięśniowego działania niepożądanego jest ból mięśni i ich bolesność uciskowa (mialgia) bez wzrostu aktywności CK ani istotnych zaburzeń czynnościowych. Rzeczywista częstość występowania tego działania niepożądanego jest jednak niejasna, a w różnych doniesieniach podawano różne odsetki. W metaanalizach RCT nie stwierdzono wzrostu częstości występowania bólów mięśniowych w grupach leczonych statynami [213, 214]. Z kolei częstość występowania podawana w badaniach obserwacyjnych wynosi 10–15% [215, 216]. Z jednego badania, zaprojektowanego specjalnie w celu oceny wpływu statyn na objawy mięśniowe, wynika, że częstość występowania dolegliwości dotyczących mięśni wynosi ok. 5% [217]. Rozpoznanie opiera się na obserwacji klinicznej, a także na tym, czy objawy ustąpią po przerwaniu podawania statyny i wystąpią powtórnie po ponownym zastosowaniu leku. Objawy są często niejasne, a związek z leczeniem statyną trudny do potwierdzenia. U pacjentów z grupy dużego ryzyka CVD potwierdzenie rozpoznania jest niezbędne, zanim pozostawi się pacjenta bez korzyści wynikających z leczenia statyną. Poznano czynniki ryzyka mięśniowych działań niepożądanych, wśród których należy zwłaszcza brać pod uwagę interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami (*patrz niżej*). Proponowane praktyczne postępowanie w przypadku objawów mięśniowych przedstawiono na uzupełniającej rycinie C. U pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka CVD należy rozważyć leczenie największą tolerowaną dawką statyny, połączenie tego leczenia z podawaniem inhibitora wchłaniania cholesterolu, a także zastosowanie inhibitora PCSK9, jeżeli lek ten jest dostępny [218, 219]. W kilku badaniach wykazano znaczne zmniejszenie stężenia LDL-C podczas alternatywnego dawkowania, na przykład podawania atorwastatyny lub rosuvastatyny co drugi dzień bądź dwa razy w tygodniu [57, 220]. Mimo że nie ma danych na temat klinicznych punktów końcowych, takie leczenie należy rozważyć u pacjentów z grupy dużego ryzyka CVD, którzy nie tolerują codziennych dawek statyny.

Wątroba. W celu oceny uszkodzenia komórek wątrobowych często wykorzystuje się aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) w osoczu. Niewielki wzrost aktywności AlAT następuje u 0,5–2,0% pacjentów leczonych statyną, częściej u osób otrzymujących silne statyny lub duże dawki tych leków. Często przyjmowaną definicją klinicznie istotnego wzrostu aktywności AlAT jest jej zwiększenie do wartości

przekraczających trzykrotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych przy dwóch pomiarach. Nie wykazano, aby niewielki wzrost aktywności AlAT wiązał się z rzeczywistą hepatotoksycznością lub zmianami czynności wątroby. Progresja do niewydolności wątroby jest niezwykle rzadka i dlatego nie zaleca się już rutynowego monitorowania aktywności AlAT podczas leczenia statyną [221]. Pacjentów z niewielkim wzrostem AlAT z powodu stłuszczenia wątroby badano podczas leczenia statyną i nie ma danych wskazujących, że leki te powodują jakiekolwiek nasilenie choroby wątroby [222–224].

Cukrzyca. Wykazano, że u pacjentów leczonych statyną występuje zwiększone ryzyko zaburzeń tolerancji glukozy i rozwoju cukrzycy typu 2. W metaanalizie obejmującej 91 140 osób względny wzrost ryzyka w porównaniu z placebo wyniósł 9%, natomiast ryzyko bezwzględne było zwiększone o 0,2%.

Zaobserwowano również niewielki, nieistotny klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Liczbę pacjentów, których trzeba leczyć, aby wystąpił jeden przypadek cukrzycy więcej, oszacowano na 255 osób leczonych przez 4 lata [225]. Ryzyko jest jednak większe w przypadku stosowania silniejszych statyn w dużych dawkach [226], u osób w podeszłym wieku, a także w przypadku występowania innych czynników ryzyka cukrzycy, takich jak nadwaga lub oporność na insulinę [227]. W sumie bezwzględne zmniejszenie ryzyka CVD u pacjentów z grupy dużego ryzyka przeważa nad możliwymi niekorzystnymi następstwami małego wzrostu zapadalności na cukrzycę.

Nerki. Wpływ statyn na czynność nerek jest wciąż przedmiotem dyskusji. W niedawnej analizie danych z bazy Cochrane nie stwierdzono korzystnego oddziaływania na czynność nerek w badaniach, w których dostępne były dane na temat klirensu kreatyniny, ale nie zaobserwowano również niekorzystnego wpływu [228]. Zwiększoną częstość występowania białkomoczu opisano dla wszystkich statyn, ale przeanalizowano ją dokładniej w przypadku rosuvastatyny, prawdopodobnie ze względu na dużą częstość występowania białkomoczu podczas stosowania dużej dawki tego leku (80 mg). Donoszono, że podczas przyjmowania dawki 80 mg częstość występowania białkomoczu wynosiła 12%. W przypadku stosowania zarejestrowanych dawek do 40 mg częstość występowania białkomoczu jest znacznie mniejsza i podobna jak podczas stosowania innych statyn. Białkomocz wywołowany przez statyny jest pochodzenia cewkowego i przypuszcza się, że wynika on ze zmniejszenia zwrotnego wchłaniania białka w cewkach nerkowych, a nie z dysfunkcji kłębuszków [229]. W układach eksperymentalnych wykazano zmniejszenie pinocytozy w komórkach nerek. Zmniejszenie pinocytozy wywoływane przez statyny wiąże się bezpośrednio z hamowaniem syntezy cholesterolu [230]. W próbach klinicznych częstość występowania białkomoczu jest na ogół mała, w większości przypadków nie większa niż w grupie placebo [231].

Tabela 15. Leki potencjalnie wchodzące w interakcje ze statynami metabolizowanymi przez CYP3A4, co prowadzi do zwiększonego ryzyka miopatii i rhabdmiolizy

Leki przeciwinfekcyjne	Antagoniści wapnia	Inne
itakonazol	werapamil	cyklosporyna
ketokonazol	diltiazem	danazol
posakonazol	amlodipina	amiodaron
erytromycyna		ranolazyna
klarytromycyna		sok grejpfrutowy
telitromycyna		nefazodon
inhibitory proteazy HIV		gemfibrozil

CYP3A4 — izoforma 3A4 cytochromu P450; HIV — ludzki wirus upośledzenia odporności
Zaadaptowane z: Egan i Colman [232] oraz Wiklund i wsp. [233]

6.1.4. Interakcje

Opisano wiele ważnych interakcji lekowych statyn, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Inhibitory i induktory szlaków enzymatycznych uczestniczących w metabolizmie statyn zestawiono w tabeli 15. Wszystkie obecnie dostępne statyny z wyjątkiem prawastatyny, rosuvastatyny i pitawastatyny podlegają istotnemu metabolizmowi wątrobowemu za pośrednictwem CYP. Te izoenzymy ulegają ekspresji głównie w wątrobie i jelicie. Prawastatyna nie podlega metabolizmowi przez układ CYP, ale jest metabolizowana poprzez sulfatację i sprzęganie. W największych ilościach występują izoenzymy CYP3A, ale inne izoenzymy, takie jak CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, również często uczestniczą w metabolizmie statyn. Inne farmakologiczne substraty CYP mogą więc interferować z metabolizmem statyn, a z kolei statyny mogą interferować z katabolizmem innych leków metabolizowanych przez ten sam układ enzymatyczny.

Łączenie statyn z fibratami może zwiększać ryzyko miopatii. Ryzyko to jest największe w przypadku gemfibrozilu, a więc należy unikać łączenia tego leku ze statynami. Wzrost ryzyka miopatii w przypadku połączenia statyny z innymi fibratami, takimi jak fenofibrat, bezafibrat lub ciprofibrat, wydaje się mały [234, 235].

Rozważano również zwiększone ryzyko miopatii podczas stosowania kwasu nikotynowego, ale w niedawnych przeglądach nie zostało potwierdzone [236, 237].

6.2. LEKI WIĄŻĄCE KWASY ŻÓŁCIOWE

6.2.1. Mechanizm działania

Kwasy żółciowe są syntetyzowane w wątrobie z cholesterolu i uwalniane do światła jelita, ale większość powraca do wątroby w następstwie aktywnego wchłaniania w końcowym odcinku jelita krętego. Dwa starsze leki wiążące kwasy żółciowe, cholestyramina i kolestipol, są żywicami jonowymiennymi. Ostatnio wprowadzono też syntetyczny lek z tej grupy, kolesewelam. Leki wiążące kwasy żółciowe

nie są wchłaniane do krążenia ukladowego ani zmieniane przez enzymy trawienne, a więc ich korzystne efekty kliniczne mają charakter pośredni. Poprzez wiązanie kwasów żółciowych zapobiegają ich zwrotnemu wchłanianiu do krwi, usuwając w ten sposób znaczną ich część z krążenia jelitowo-wątrobowego. Pozbawiona żółci wątroba wytwarza jej więcej z wątrobowych zapasów cholesterolu. Zmniejszenie powrotu kwasów żółciowych do wątroby prowadzi do wzrostu ekspresji głównych enzymów odpowiedzialnych za syntezę kwasów żółciowych z cholesterolu, w tym zwłaszcza CYP7A1. Zwiększenie przemiany cholesterolu w kwasy żółciowe powoduje kompensacyjny wzrost wątrobowej aktywności LDLR, co usuwa LDL z krążenia i w ten sposób zmniejsza stężenie LDL-C w osoczu. Te leki zmniejszają również stężenie glukozy u pacjentów z hiperglikemią. W niedawnym przeglądzie danych z bazy Cochrane stwierdzono, że kolesewelam dołączony do innych leków przeciwcukrzycowych istotnie wpływał na kontrolę glikemii, jednak potrzeba więcej badań na temat oddziaływania na ryzyko sercowo-naczyniowe [238].

6.2.2. Skuteczność w badaniach klinicznych

Podczas stosowania maksymalnych dawek 24 g cholestyraminy, 20 g kolestipolu lub 4,5 g kolesewelamu obserwuje się zmniejszenie stężenia LDL-C o 18–25%. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenie HDL-C, natomiast stężenie TG może się zwiększyć u niektórych pacjentów.

W próbach klinicznych leki wiążące kwasy żółciowe przyczyniły się w znacznym stopniu do wykazania skuteczności zmniejszania stężenia LDL-C jako interwencji zmniejszającej częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią, z korzyścią proporcjonalną do stopnia zmniejszenia stężenia LDL-C. Te badania przeprowadzono jednak przed wprowadzeniem wielu współcześnie stosowanych leków [239–241].

6.2.3. Działania niepożądane i interakcje

Podczas przyjmowania leków wiążących kwasy żółciowe, nawet w małych dawkach, często występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej wzdęcie, zaparcie, dyspepsja i nudności), co ogranicza możliwości ich stosowania w praktyce. Te działania niepożądane można zmniejszyć, rozpoczynając leczenie od małych dawek i podając lek z dużymi ilościami płynów. Dawka powinna być zwiększana stopniowo. Donoszono o zmniejszeniu wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. U niektórych pacjentów leki te mogą również zwiększać stężenie krążących TG.

Leki wiążące kwasy żółciowe wchodzą w ważne interakcje z wieloma często przepisywanymi lekami i w związku z tym powinny być podawane albo 4 h po innych lekach, albo godzinę przed nimi. Kolesewelam jest nowszą postacią leku wiążącego kwasu żółciowego, która może być lepiej tolerowana niż cholestyramina. Kolesewelam wchodzi w mniej

interakcji z innymi lekami i może być przyjmowany razem ze statynami i kilkoma innymi lekami [242].

6.3. INHIBITORY WCHŁANIANIA CHOLESTEROLU

6.3.1. Mechanizm działania

Ezetimib jest pierwszym lekiem hipolipemizującym, który hamuje wchłanianie cholesterolu pochodzącego z pożywienia lub żółci, nie wpływając na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Hamując wchłanianie cholesterolu na poziomie rąbka szczoteczkowego jelita [poprzez interakcję z białkiem typu 1 podobnym do białka Niemann-Picka C1 (NPC1L1)], ezetimib zmniejsza ilość cholesterolu docierającego do wątroby. W odpowiedzi na zmniejszony dowóz cholesterolu wątroba zwiększa ekspresję LDLR, co z kolei prowadzi do zwiększonego usuwania LDL-C z krwi.

6.3.2. Skuteczność w badaniach klinicznych

W badaniach klinicznych monoterapia ezetimibem zmniejsza stężenie LDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią o 15–22%. Skojarzone leczenie ezetimibem i statyną powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 15–20%. Skuteczność ezetimibu w połączeniu z simwastatyną oceniono u osób ze stenozą aortalną w badaniu *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS) [243] oraz u pacjentów z CKD w badaniu *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) (patrz części 9.7.3 i 9.9.2). Zarówno w badaniu SEAS, jak i w badaniu SHARP wykazano zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w grupie chorych przyjmujących simwastatynę i ezetimib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [243, 244].

W badaniu *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) ezetimib dołączono do simwastatyny (w dawce 40 mg) u pacjentów po ACS [63]. Randomizacją objęto łącznie 18 144 osoby, a w ciągu 7 lat obserwacji incydent CVD wystąpił u 5314 z nich. W grupie przyjmującej simwastatynę i ezetimib odnotowano o 170 incydentów mniej (32,7% vs. z 34,7%; $p = 0,016$). Przeciętne stężenie LDL-C podczas badania wyniosło 1,8 mmol/l w grupie stosującej simwastatynę i 1,4 mmol/l u pacjentów przyjmujących simwastatynę i ezetimib. W tej próbie klinicznej stwierdzono również zmniejszenie częstości występowania udaru niedokrwinnego o 21% ($p = 0,008$). Nie uzyskano danych wskazujących na szkodliwość dalszego zmniejszenia stężenia LDL-C. W tej grupie pacjentów leczonych już statyną, u których osiągnięto standardowy cel terapeutyczny, bezwzględne korzyści z dołączenia ezetimibu były małe, chociaż istotne. To badanie przemawia jednak za słusznością koncepcji, że zmniejszanie stężenia LDL-C innymi sposobami niż za pomocą statyn jest korzystne i może zostać osiągnięte bez wywoływania działań niepożądanych. Za korzystnym wpływem ezetimibu przemawiają również wyniki badań genetycznych dotyczących

mutacji NPC1L1. Stwierdzono, że naturalnie występujące mutacje inaktywujące to białko wiążą się ze zmniejszeniem stężenia LDL-C w osoczu i ograniczeniem ryzyka CAD [245].

W połączeniu z wynikami innych badań, takich jak PRECISE-IVUS [246], w badaniu IMPROVE-IT potwierdzono propozycję, że ezetimib powinno się stosować jako lek drugiego rzutu w połączeniu ze statynami, kiedy cel terapeutyczny nie został osiągnięty pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub u pacjentów nietolerujących statyn bądź z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków.

6.3.3. Działania niepożądane i interakcje

Ezetimib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu metabolizowany do farmakologicznie aktywnego glukuronidu ezetimibu. Zalecana dawka 10 mg ezetimibu dziennie może być przyjmowana rano lub wieczorem, zarówno z posiłkiem, jak i bez. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku, płci ani rasy na farmakokinetykę ezetimibu i nie ma potrzeby modyfikowania jego dawki u pacjentów z niewielkim upośledzeniem czynności wątroby lub niewielką bądź umiarkowaną dysfunkcją nerek. Ezetimib może być podawany jednocześnie z dowolną dawką każdej statyny. Nie donoszono o żadnych poważnych działaniach niepożądanych, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi są umiarkowany wzrost aktywności enzymów wątrobowych i bóle mięśniowe.

6.4. INHIBITORY PCSK9

6.4.1. Mechanizm działania

Ostatnio wprowadzono nową klasę leków, inhibitory PCSK9, które działają na białko (PCSK9) uczestniczące w kontroli LDLR [247]. Zwiększenie stężenia/czynności tego białka w osoczu zmniejsza ekspresję LDLR, ponieważ po związaniu z LDLR białko PCSK9 sprzyja lizosomalnemu katabolizmowi tych receptorów, co powoduje zwiększenie stężenia LDL-C w osoczu, natomiast zmniejszenie stężenia/czynności PCSK9 wiąże się ze zmniejszeniem tego stężenia [248]. Strategie terapeutyczne opracowano głównie z użyciem przeciwciał monoklonalnych, które zmniejszają stężenie LDL-C o ok. 60% niezależnie od innego stosowanego leczenia hipolipemizującego. Mechanizm działania wiąże się ze zmniejszeniem osoczkowego stężenia PCSK9, które w związku z tym nie jest dostępne w celu wiązania się z LDLR. Ponieważ ta interakcja inicjuje wewnątrzkomórkową degradację LDLR, mniejsze stężenie krążącego PCSK9 prowadzi do wzrostu ekspresji LDLR na powierzchni komórek, co powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C w osoczu [248].

6.4.2. Skuteczność w badaniach klinicznych

European Medicines Agency (EMA) i amerykańska Food and Drug Administration (FDA) zarejestrowały ostatnio dwa przeciwciała monoklonalne do kontroli zwiększonego stężenia LDL-C w osoczu. Podczas leczenia stężenie LDL-C zmniejsza się o ok. 50–70% niezależnie od innego jednocześnie

stosowanego leczenia hipolipemizującego (statyny, ezetimib itd.). Wstępne dane z prób klinicznych III fazy wskazują na zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych zgodne z uzyskanym zmniejszeniem stężenia LDL-C [115, 116]. Niedawna metaanaliza potwierdziła te wyniki [249]. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenie HDL-C ani TG w osoczu. Brak wpływu na stężenie TG trzeba jednak jeszcze potwierdzić w populacjach z większym początkowym stężeniem TG w osoczu.

Ze względu na swój mechanizm działania te leki skutecznie zmniejszają stężenie LDL-C u wszystkich pacjentów, u których następuje ekspresja LDLR w wątrobie. Ta strategia farmakoterapii jest więc skuteczna u zdecydowanej większości pacjentów, włącznie z osobami z heterozygotyczną FH oraz, chociaż w mniejszym stopniu, osobami z homozygotyczną FH z rezydualną ekspresją LDLR. Osoby z homozygotyczną FH pozbawione LDLR słabo odpowiadają na to leczenie.

Odpowiednimi kandydatami do stosowania tych leków są osoby z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym i osoby z heterozygotyczną FH (oraz niektóre z homozygotyczną FH) otrzymujące maksymalne tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone afe-rezami, a także te, które nie tolerują statyn, jeżeli utrzymuje się u nich duże stężenie LDL-C.

6.4.3. Działania niepożądane i interakcje

Przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9 są wstrzykiwane podskórnie, zwykle co 2 tygodnie, w dawkach do 150 mg. Nie występuje potencjał interakcji z lekami podawanymi doustnie, ponieważ nie ma interferencji farmakokinetycznej ani farmakodynamicznej. Przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9 nie modulują szlaków uczestniczących w biotransformacji lub wychwycie leków przez komórki bądź wydalaniu leków z komórek. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą pieczenie w miejscu wstrzyknięcia oraz objawy grypopodobne. W niektórych badaniach opisano, zgłaszane przez pacjentów, pogorszenie funkcji neuropoznawczych. Ta obserwacja wymaga dalszych badań [250].

6.5. KWAS NIKOTYNOWY

Kwas nikotynowy (niacyna) ma szerokie działanie modulujące stężenia lipidów, zwiększając stężenie HDL-C w sposób zależny od dawki nawet o 25%, a także zmniejszając stężenie LDL-C o 15–18%, a stężenie TG o 20–40% podczas stosowania dawki 2 g/dobę. Kwas nikotynowy wywiera również unikatowy wpływ, zmniejszając w tej dawce stężenie Lp(a) nawet o 30%. Po tym, jak w dwóch dużych badaniach dotyczących kwasu nikotynowego, jednym z użyciem preparatu niacyny o przedłużonym uwalnianiu [251], a drugim z użyciem kombinacji niacyny z laropirantem [252], nie wykazano korzystnych efektów, w Europie nie jest obecnie zarejestrowany żaden lek zawierający kwas nikotynowy. Rolę niacyny w hipertriglicerydemii omówiono w części 7.6.

6.6. KOMBINACJE LEKÓW

Mimo że monoterapia umożliwia osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C u wielu chorych, istotny odsetek osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego lub z bardzo dużym stężeniem LDL-C wymaga dodatkowego leczenia. Ponadto niektórzy pacjenci nie tolerują statyn lub dużych dawek tych leków. W takich przypadkach należy rozważyć leczenie skojarzone (tab. 19). Więcej informacji na temat nietolerancji statyn przedstawiono na uzupełniającej rycinie C.

6.6.1. Statyny i inhibitory wchłaniania cholesterolu

Połączenie statyn z ezetimibem omówiono wyżej (patrz część 6.3.2).

6.6.2. Statyny i leki wiążące kwasy żółciowe

Połączenie statyny z cholestyraminą, kolestipolem lub kolesewelamem mogłoby być przydatne w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C. Dołączenie do statyny leku wiążącego kwasy żółciowe powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C przeciętnie o 10–20%. Nie opublikowano jednak żadnych badań z oceną klinicznych wyników leczenia, w których stosowano by albo konwencjonalne leki wiążące kwasy żółciowe, albo kolesewelam w połączeniu z innymi lekami. Stwierdzono, że taka kombinacja powoduje zmniejszenie nasilenia zmian miażdżycowych ocenianych w koronarografii [253].

6.6.3. Inne kombinacje

U pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak osoby z FH, a także w przypadkach nietolerancji statyn można rozważać inne kombinacje leków. Jednoczesne podawanie ezetimibu i leków wiążących kwasy żółciowe (kolesewelam, kolestipol lub cholestyramina) powodowało dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C bez żadnych dodatkowych działań niepożądanych w porównaniu ze stabilną terapią samym lekiem wiążącym kwasy żółciowe [254]. Nie przeprowadzono jednak badań, w których oceniono by kliniczne wyniki leczenia podczas stosowania tych kombinacji.

Żywność funkcjonalna zawierająca fitosterole oraz sterole roślinne w tabletkach powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 5–10% u pacjentów otrzymujących stabilną dawkę statyny, a ta kombinacja jest również dobrze tolerowana i bezpieczna [142, 255]. Fitosterole i sterole roślinne powinny być przyjmowane po posiłku. Wciąż jednak nie wiadomo, czy takie leczenie może zmniejszać ryzyko CVD, ponieważ nie ma żadnych badań z użyciem steroli lub stanoli roślinnych w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi, w których oceniono by kliniczne wyniki leczenia dotyczące CVD. Łączenie czerwonego sfermentowanego ryżu ze statynami nie jest zalecane.

U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z utrzymującym się dużym stężeniem LDL-C pomimo leczenia maksymalną dawką statyny w połączeniu

Tabela 16. Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipercholesterolemii

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Statyny należy przepisywać w dawkach zwiększanych aż do maksymalnych zalecanych lub największych tolerowanych w celu osiągnięcia celu terapeutycznego	I	A	[62, 64, 68]
W przypadku nietolerancji statyn należy rozważyć ezetimib, leki wiążące kwasy żółciowe lub połączenie tych leków	IIa	C	[239, 256, 257]
Jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego, należy rozważyć połączenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu	IIa	B	[63]
Jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego, można rozważyć połączenie statyny z lekiem wiążącym kwasy żółciowe	IIb	C	
U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z utrzymującym się dużym stężeniem LDL-C pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w połączeniu z ezetimibem, a także u pacjentów nietolerujących statyn można rozważyć inhibitor PCSK9	IIb	C	[115, 116]

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

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

z ezetimibem, a także u osób nietolerujących statyn można rozważyć inhibitor PCSK9.

Zalecenia dotyczące leczenia hipercholesterolemii przedstawiono w tabeli 16.

7. Leki stosowane w leczeniu hipertriglicerydemii

7.1. TRIGLICERYDY A RYZYKO CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Znaczenie TG jako czynnika ryzyka CVD było przedmiotem intensywnych dyskusji, jednak najnowsze dane przemawiają za rolą lipoprotein o dużej zawartości TG jako czynnika ryzyka CVD [87]. W dużych badaniach prospektywnych stwierdzono, że stężenie TG nie na czczo pozwala przewidywać ryzyko CAD lepiej niż stężenie TG na czczo

Tabela 17. Możliwe przyczyny hipertriglicerydemii

Predyspozycja genetyczna
Otyłość
Cukrzyca typu 2
Spożywanie alkoholu
Dieta o dużej zawartości cukrów prostych
Choroba nerek
Niedoczynność tarczycy
Ciąża (fizjologicznie stężenie triglicerydów podwaja się w trzecim trymestrze)
Paraproteinemia i choroby autoimmunologiczne, takie jak toczeń rumieniowaty układowy
Liczne leki, w tym: • kortykosteroidy • estrogeny, zwłaszcza przyjmowane doustnie • tamoksyfen • leki hipotensyjne: beta-adrenolityki (w różnym stopniu), tiazdy • izotretinoina • żywice wiążące kwasy żółciowe • cyklosporyna • leki antyretrowirusowe (inhibitory proteazy) • leki psychotropowe: pochodne fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji

[98, 99]. Najnowsze dane z badań genetycznych z wykorzystaniem randomizacji mendlowskiej zgodnie wiążą zarówno stężenie TG nie na czczo, jak i stężenie cholesterolu w remnantach lipoprotein ze zwiększonym ryzykiem incydentów CVD i umieralności ogólnej [86, 107]. Stężenie cholesterolu w remnantach było w tych badaniach parametrem obliczanym jako stężenie TC – (HDL-C + LDL-C). Te dane genetyczne umocniły pozycję cholesterolu w remnantach jako czynnika przyczynowego leżącego u podłoża miażdżycy i incydentów CVD [75]. Ostatnio okazało się, że stężenie cholesterolu w remnantach jest dobrym zastępczym wskaźnikiem TG i remnantów [90]. O obciążeniach wynikających z hipertriglicerydemii jako czynnika ryzyka CVD świadczy to, że u mniej więcej 1/3 osób dorosłych stężenie TG w osoczu > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) [258]. Hipertriglicerydemia może mieć różne przyczyny (tab. 17), wśród których najważniejsze w kontekście prewencji CVD jest jej wielogenowe podłoże.

7.2. DEFINICJA HIPERTRIGLICERYDEMII

Definicje różnych kategorii zwiększonego stężenia TG na czczo różnią się nieco między poszczególnymi wytycznymi i zaleceniami [67, 259]. W stanowisku ekspertów EAS hipertriglicerydemia niewielka do umiarkowanej została zdefiniowana jako stężenie TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl), ale < 10 mmol/l (880 mg/dl), natomiast stężenie TG > 10 mmol/l określono jako ciężką hipertriglicerydemie [260]. Czynnikiem modulującym stężenie TG w osoczu na poziomie populacyjnym są

wiek, płeć, rasa/pochodzenie etniczne oraz styl życia. W populacji ogólnej Kopenhagi stężenie TG > 1,7 mmol/l stwierdzono u ok. 27% osób [75]. Ciężka hipertriglicerydemia jest rzadka i typowo związana z mutacjami pojedynczych genów. Wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem zapalenia trzustki.

7.3. STRATEGIE KONTROLI STĘŻENIA TRIGLICERYDÓW W OSOCZU

Pożądane jest stężenie TG na czczo wynoszące ≤ 1,7 mmol/l (150 mg/dl). Pierwszym krokiem jest rozważenie możliwych przyczyn hipertriglicerydemii i ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Głównym celem jest osiągnięcie stężenia LDL-C zalecanego dla danego poziomu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. W porównaniu z przytłaczającymi dowodami korzyści ze obniżania stężenia LDL-C dowody korzyści ze zmniejszania stężenia TG są wciąż niewielkie i pochodzą głównie z analiz podgrup lub analiz *post hoc*. Najnowsze dowody roli TG jako czynnika przyczynowego mogą jednak zachęcić do obniżenia ich stężenia (tab. 18).

Mimo że ryzyko CVD jest zwiększone, jeżeli stężenie TG na czczo wynosi > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) [87], stosowanie leków w celu zmniejszenia tego stężenia można rozważać tylko u osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, jeżeli stężenie TG wynosi > 2,3 mmol/l (200 mg/dl) i nie może zostać zmniejszone poprzez interwencje dotyczące stylu życia. Dostępne interwencje farmakologiczne obejmują statyny, fibraty, inhibitory PCSK9 oraz PUFA z grupy omega-3.

Informacje na temat zmian stylu życia zamieszczono w części 5.

7.4. STATYNY

Ponieważ statyny wywierają istotny wpływ na umieralność, a także większość parametrów sercowo-naczyniowych wyników leczenia, są to leki pierwszego rzutu stosowane w celu zmniejszenia zarówno całkowitego ryzyka CVD, jak i umiarkowanie zwiększonego stężenia TG. Silniejsze statyny (atorwastatyna, rosuvastatyna i pitawastatyna) powodują znaczne zmniejszenie stężenia TG, zwłaszcza w dużych dawkach i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem TG. W analizach podgrup w próbach klinicznych z użyciem statyn zmniejszenie ryzyka u osób z hipertriglicerydemią było takie samo jak u osób z prawidłowym stężeniem TG.

7.5. FIBRATY

7.5.1. Mechanizm działania

Fibraty są agonistami receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu α (PPAR- α) i działają za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Poprzez interakcję z PPAR- α fibraty rekrutują różne kofaktory i regulują ekspresję genów. W rezultacie leki te skutecznie zmniejszają stężenie TG na czczo, a także poposilkowe stężenie TG i cząsteczek remnantów lipoprotein o dużej zawartości TG. Wzrost stężenia HDL-C pod wpływem fibratów jest niewielki [263].

7.5.2. Skuteczność w próbach klinicznych

Danych na temat klinicznych efektów działania fibratów dostarczyło przede wszystkim 5 prospektywnych RCT: badania *Helsinki Heart Study*, *Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT), *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) oraz *FIELD*, a także badanie *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), w którym fenofibrat dołączano do leczenia statyną [261, 262, 265–267].

Mimo że w badaniu *Helsinki Heart Study* stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka CVD pod wpływem gemfibrozilu, ani w badaniu *FIELD*, ani w badaniu *ACCORD* nie wykazano zmniejszenia łącznej częstości występowania incydentów CVD. Donoszono o zmniejszeniu częstości występowania zawałów serca nieprowadzących do zgonu, ale często był to wynik analiz *post hoc*. Korzyści z leczenia były najwyraźniejsze u osób ze zwiększonym stężeniem TG/małym stężeniem HDL-C. Dane na temat innych rodzajów incydentów pozostają jednak niejednoznaczne. Tylko w jednym badaniu, *ACCORD*, oceniano efekty dołączenia fibratu do statyny. W dwóch niedawnych metaanalizach nie stwierdzono łącznych korzyści z leczenia [268, 269]. Wyniki innych metaanaliz wskazują na zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów CVD u pacjentów z dużym stężeniem TG i małym stężeniem HDL-C leczonych fibratami, ale bez zmniejszenia umieralności z powodu

Tabela 18. Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipertriglicerydemii

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Farmakoterapię należy rozważać u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego ze stężeniem TG > 2,3 mmol/l (200 mg/dl)	Ila	B	[261, 262]
Jako lek pierwszego wyboru w celu zmniejszenia ryzyka CVD u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z hipertriglicerydemią można rozważyć statynę	Ilb	B	[263, 264]
U pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego ze stężeniem TG > 2,3 mmol/l (200 mg/dl) pomimo leczenia statyną można rozważyć zastosowanie fenofibratu w połączeniu ze statyną	Ilb	C	[261–264]

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; TG — triglicerydy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

CVD czy umieralności ogólnej [270–272]. Łączna skuteczność fibratów pod względem wpływu na CVD została więc znacznie gorzej wykazana niż statyn, a możliwe korzyści ze stosowania fibratów wymagają potwierdzenia.

7.5.3. Działania niepożądane i interakcje

Fibraty są zasadniczo dobrze tolerowane i wywołują na ogół jedynie łagodne działania niepożądane, w tym zaburzenia żołądkowo-jelitowe u < 5% pacjentów oraz wysypkę u 2% pacjentów [273]. Najlepiej znanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem fibratami są miopatia, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz kamica żółciowa [273]. W badaniu FIELD wśród pacjentów otrzymujących fenofibrat w porównaniu z grupą placebo stwierdzono niewielki, ale istotny wzrost częstości występowania zapalenia trzustki (0,8% vs. z 0,5%) i zatorowości płucnej (1,1% vs. z 0,7%), a także nieistotny trend w kierunku częstszego występowania zakrzepicy żył głębokich (1,4% vs. z 1,0%), co jest zgodne z danymi uzyskanymi w innych badaniach z użyciem fibratów [261]. Wzrost aktywności zarówno CK (> 5 razy powyżej górnej granicy zakresu wartości prawidłowych) i ALAT (> 3 razy powyżej górnej granicy zakresu wartości prawidłowych) stwierdzono częściej u osób otrzymujących fenofibrat niż u przyjmujących placebo, ale w obu grupach leczenia częstość występowania obu tych nieprawidłowości wynosiła < 1%. W badaniu FIELD odnotowano 1 przypadek rhabdomyolizy w grupie placebo oraz 3 przypadki w grupie leczonej fenofibratem [261]. Donoszono, że ryzyko miopatii podczas stosowania fibratów w monoterapii jest 5,5 razy większe niż podczas stosowania statyn. Ryzyko to jest większe u pacjentów z CKD, a ponadto jest różne w przypadku różnych fibratów oraz ich kombinacji ze statynami. Można to wyjaśnić farmakologiczną interakcją między poszczególnymi fibratami a glukuronizacją statyn. Gemfibrozil hamuje metabolizm statyn na drodze ich glukuronizacji, co prowadzi do znacznego wzrostu stężenia statyn w osoczu. Ponieważ fenofibrat nie ma takich samych właściwości farmakokinetycznych jak gemfibrozil, ryzyko miopatii podczas skojarzonego leczenia fenofibratem i statynami jest znacznie mniejsze [273].

Donoszono, że fibraty jako klasa zwiększają stężenie kreatyniny i homocysteiny w surowicy w zarówno krótko-terminowych, jak i długoterminowych badaniach. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy pod wpływem fibratu wydaje się w pełni odwracalny, kiedy przerwie się stosowanie leku. Dane z metaanaliz wskazują, że zmniejszenie oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) nie wiąże się w rzeczywistości z żadnym niekorzystnym wpływem na czynność nerek [274]. Zwiększanie stężenia homocysteiny przez fibraty uważa się za relatywnie niegroźne, jeżeli chodzi o ryzyko CVD. Może ono jednak powodować zmniejszenie wzrostu stężenia zarówno HDL-C, jak i apoA1, co może przyczyniać się do mniejszych niż przewidywane korzyści z leczenia fenofibratem, jeżeli chodzi o wpływ na kliniczne

wyniki leczenia [275]. Duże stężenie homocysteiny sprzyja również zakrzepicy, a zaobserwowany trend w kierunku częstszego występowania zakrzepicy żył głębokich w badaniu FIELD wykazywał związek ze stężeniem homocysteiny na początku obserwacji, ale nie stwierdzono interakcji między wzrostem stężenia homocysteiny pod wpływem fibratu a występowaniem incydentów żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej [276].

7.6. KWAS NIKOTYNOWY

7.6.1. Mechanizm działania

Donoszono, że kwas nikotynowy zmniejsza napływ kwasów tłuszczowych do wątroby i wydzielanie VLDL przez wątrobę. Wydaje się, że efekt ten częściowo zależy od działania lipazy hormonowrażliwej na tkankę tłuszczową. Głównymi miejscami działania kwasu nikotynowego są zarówno wątroba, jak i tkanka tłuszczowa. W wątrobie kwas nikotynowy hamuje aktywność acylotransferazy diacylogliceroli typu 2 (DGAT-2), co prowadzi do zmniejszenia wydzielania cząsteczek VLDL przez wątrobę i znajduje również odzwierciedlenie w zmniejszeniu stężenia zarówno cząsteczek IDL, jak i cząsteczek LDL [277]. Kwas nikotynowy zwiększa stężenie HDL-C i apoA1 głównie poprzez stymulowanie wytwarzania apoA1 w wątrobie [277]. Jego wpływ na lipolizę i mobilizację kwasów tłuszczowych w adipocytach został dobrze wykazany.

7.6.2. Skuteczność w próbach klinicznych

Kwas nikotynowy wywiera wpływ na stężenia wielu lipidów i lipoprotein osocza [277]. Powoduje on skuteczne zmniejszenie stężenia nie tylko TG, ale również LDL-C, co wynika z jego oddziaływania na wszystkie lipoproteiny zawierające apoB. Kwas nikotynowy zwiększa stężenie lipoprotein zawierających apoA1, co znajduje odzwierciedlenie we wzroście stężenia HDL-C i apoA1. W dawce dobowej 2 g zmniejsza stężenie TG o 20–40%, a stężenie LDL-C o 15–18% oraz zwiększa stężenie HDL-C o 15–35% [257, 277, 278]. Korzystny wpływ na parametry angiograficzne stwierdzono w badaniach *Familial Atherosclerosis Treatment Study* (FATS) i *HDL-Atherosclerosis Treatment Study* (HATS) [279].

W dwóch dużych RCT, badaniu *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH), w którym stosowano preparat kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu (*extended release*) w porównaniu z placebo u pacjentów leczonych simwastatiną, oraz badaniu *Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS2-THRIVE), w którym podawano preparat kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu z laropiprantem w porównaniu z placebo u pacjentów leczonych simwastatiną (oraz w razie potrzeby ezetimibem), nie stwierdzono korzystnego wpływu tego leczenia na sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Te badania podważyły znaczenie i korzyści ze stosowania niacyny w leczeniu zabu-

zeń lipidowych [251, 252]. Wykazano również zwiększoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach otrzymujących niacynę. Od czasu, kiedy EMA zawiesiła dotychczasową rejestrację preparatu kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu z laropiprantem, to leczenie jest niedostępne w Europie.

7.7. KWASY TŁUSZCZOWE Z GRUPY OMEGA-3

7.7.1. Mechanizm działania

Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 [kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz DHA] stosuje się w dawkach farmakologicznych w celu zmniejszenia stężenia TG. Podawane w dawce 2–4 g/dobę wpływają na stężenie lipidów i lipoprotein w surowicy, a zwłaszcza na stężenie VLDL. Mechanizm leżący u podłoża tego efektu został słabo poznany, chociaż może on przynajmniej częściowo wiązać się z interakcją kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 z PPAR oraz zmniejszeniem wydzielania apoB.

7.7.2. Skuteczność w próbach klinicznych

Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 zmniejszają stężenie TG, natomiast ich wpływ na inne lipoproteiny jest niewielki. Potrzeba więcej szczegółowych danych na temat klinicznych wyników leczenia, aby można było uzasadnić stosowanie preparatów kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 dostępnych na receptę (zarejestrowanych jako leki) [280]. Zalecane łączne dawki EPA i DHA stosowane w celu zmniejszenia stężenia TG wahają się od 2 do 4 g/dobę. W trzech niedawnych badaniach przeprowadzonych u osób z dużym stężeniem TG, u których stosowano EPA, stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia TG w surowicy nawet o 45% w sposób zależny od dawki [281–283]. Skuteczność kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 pod względem zmniejszania stężenia TG w surowicy oceniono również w metaanalizach [284]. W jednej z metaanaliz uwzględniono dane dotyczące 63 030 osób uczestniczących w 20 próbach klinicznych i nie stwierdzono łącznego wpływu kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 na łączną częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych [ryzyko względne (RR) 0,96; 95% przedział ufności (CI) 0,90–1,02; $p = 0,24$] ani umieralność ogólną (RR 0,95; 95% CI 0,86–1,04; $p = 0,28$). Głównym działaniem niepożądanym były zaburzenia żołądkowo-jelitowe [285]. *Food and Drug Administration* zaaprobowwała stosowanie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (zarejestrowanych jako produkty dostępne na receptę) jako uzupełnienia diety, jeżeli stężenie TG przekracza 5,6 mmol/l (496 mg/dl). Mimo że w niedawnym japońskim badaniu u pacjentów z hipercholesterolemią stwierdzono zmniejszenie częstości występowania incydentów CVD o 19% [286], dostępne dane pozostają niekonkluzywne, a skuteczność kliniczna kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 wydaje się związana z ich działaniami nielipidowymi [287, 288]. Obecnie prowadzone są dwie RCT z grupą kontrolną placebo, badania *Reduction of Cardiovascu-*

Tabela 19. Podsumowanie skuteczności kombinacji leków w terapii hiperlipidemii mieszanej

Można rozważać stosowanie kombinacji statyn i fibratów, monitorując pacjentów podczas takiego leczenia w związku z ryzykiem miopatii, natomiast należy unikać łączenia statyn z gemfibrozilem
Jeżeli nie uzyskano kontroli stężenia TG za pomocą statyny lub fibratu, w celu dalszego zmniejszenia stężenia TG można rozważyć preparaty kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 dostępne na receptę (zarejestrowane jako leki); te kombinacje są bezpieczne i dobrze tolerowane

TG — triglicerydy

lar Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) i *Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia* (STRENGTH). Do badania REDUCE-IT planuje się włączyć ok. 8000 osób, a do badania STRENGTH — 13 000 osób.

7.7.3. Bezpieczeństwo i interakcje

Podawanie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 wydaje się bezpieczne i pozbawione klinicznie istotnych interakcji. Ich efekt przeciwnie może jednak nasilać skłonność do krwawień, zwłaszcza w przypadku stosowania razem z kwasem acetylosalicylowym/klopidogrelem. Ostatnio w jednym z badań powiązано ryzyko raka prostaty z dużym spożyciem kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w pożywieniu [289].

8. Leki wpływające na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (tab. 20)

Małe stężenie HDL-C jest silnym, niezależnym, odwrotnie proporcjonalnym predyktorem ryzyka przedwczesnego rozwoju miażdżycy [83]. Zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego związane z małym stężeniem HDL-C jest szczególnie

Tabela 20. Zalecenia w przypadku rozważania farmakoterapii małego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Statyny i fibraty zwiększają stężenie HDL-C w podobnym stopniu i można rozważać stosowanie tych leków	IIb	B	[262, 292]
Skuteczność fibratów pod względem zwiększania stężenia HDL-C może być zmniejszona u osób z cukrzycą typu 2	IIb	B	[261, 262]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

duże w przypadku stężenia w przedziale 0,65–1,17 mmol/l (25–45 mg/dl) [260]. Wyniki metaanalizy 4 badań interwencyjnych, w których wykorzystano ultrasonografię wewnątrznaczyniową do oceny zmian objętości blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, wskazują, że minimalnym wymogiem w celu uzyskania regresji blaszek jest zwiększenie stężenia HDL-C o $\geq 7,5\%$ w połączeniu ze zmniejszeniem stężenia LDL-C do wartości docelowej $< 2,0$ mmol/l (80 mg/dl) [290].

Małe stężenie HDL-C w osoczu stwierdza się często u osób z cukrzycą typu 2, hiperlipidemią mieszaną, dysfunkcją nerek lub wątroby oraz chorobami autoimmunologicznymi. Oprócz małego stężenia HDL-C w tych stanach obserwuje się umiarkowaną lub znaczną hipertriglicerydemię. Wewnątrznaczyniowy metabolizm lipoprotein o dużej zawartości TG (głównie VLDL) jest ściśle powiązany z metabolizmem HDL. Wywołany przez leki wzrost stężenia HDL-C może prowadzić do zmniejszenia zawartości cholesterolu zarówno w VLDL, jak i w LDL. Stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji VLDL (VLDL-C) i stężenia LDL-C w takich okolicznościach wykazuje znaczne różnice w zależności od mechanizmu działania użytego środka farmakologicznego, a także zastosowanej dawki i początkowego fenotypu lipidowego. Co więcej, procentowe zwiększenie stężenia HDL-C w następstwie leczenia jest na ogół większe u osób z najmniejszym początkowym stężeniem HDL-C.

Dostępnych jest stosunkowo niewiele możliwości leczenia w celu zwiększenia małego stężenia HDL-C. Mimo że stężenie HDL-C może zostać zwiększone nawet o 10% w następstwie wprowadzenia terapeutycznych zmian stylu życia, obejmujących redukcję masy ciała, wysiłki fizyczne, zaprzestanie palenia tytoniu i ograniczenie spożycia alkoholu, wielu pacjentów będzie również wymagać interwencji farmakologicznej, jeżeli pożądane jest zwiększenie stężenia HDL-C. Dotychczas nie ma jednak jednoznacznych bezpośrednich dowodów, że zwiększanie stężenia HDL-C rzeczywiście zapobiega CVD. W niedawnych badaniach, w których oceniano tę hipotezę, nie udało się wykazać żadnych korzyści [ILLUMINATE (torcetrapib), dal-OUTCOMES (dalcetrapib), ACCELERATE (ewacetrapib), HPS2-THRIVE (kwas nikotynowy w połączeniu ze statyną), AIM-HIGH (kwas nikotynowy u pacjentów leczonych statyną)], chociaż dobór badanej populacji w dwóch ostatnich badaniach mógł nie być optymalny. Dalszych informacji dostarczy trwająca próba kliniczna z użyciem jeszcze jednego inhibitora białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP), badanie *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification* (REVEAL).

8.1. STATYNY

Statyny powodują niewielkie zwiększenie stężenia HDL-C. W metaanalizie [291] kilku badań interwencyjnych u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi wzrost stężenia HDL-C był zróżnicowany w zależności od dawki poszczególnych statyn, ale typowo obserwowano wzrost o 5–10%. Ponieważ statyny powodują znaczne zmniejszenie stężenia

aterogennych lipoprotein zawierających apoB, trudno ocenić, w jakim stopniu wpływ na stężenie HDL-C mógł przyczynić się do łącznego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowanego zgodnie w próbach klinicznych z użyciem statyn. Należy jednak zauważyć, że pomimo takiego efektu zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe związane swoiście z małym stężeniem HDL-C zostało jedynie częściowo skorygowane przez leczenie statyną w badaniu *Treating to New Targets* (TNT) [292].

8.2. FIBRATY

Fibraty jako klasa różnią się potencjałem modulowania aterogenego profilu lipidów, jednocześnie zmniejszając stężenie TG (nawet o 50%) oraz zwiększając stężenie HDL-C (do 10–15% w krótkoterminowych badaniach). Wzrost stężenia HDL-C był jednak wyraźnie mniejszy (o ok. 5%) w długoterminowych próbach klinicznych u osób z cukrzycą typu 2 [261, 262]. Wydaje się, że te różnice odzwierciedlają różną względną siłę wiązania z PPAR, a zwłaszcza z PPAR- α [293].

8.3. KWAS NIKOTYNOWY

Wydaje się, że kwas nikotynowy zwiększa stężenie HDL-C częściowo poprzez zmniejszanie katabolizmu HDL, a głównie poprzez zwiększanie syntezy apoA1 w wątrobie. Ten ostatni efekt uważa się za najważniejszy dla funkcji HDL [263]. Skuteczność kwasu nikotynowego w próbach klinicznych, jego działania niepożądane i interakcje lekowe omówiono w części 7.6.

8.4. INHIBITORY BIAŁKA PRZENOSZĄCEGO ESTRY CHOLESTEROLU

Dotychczas najskuteczniejszym farmakologicznym sposobem zwiększania małego stężenia HDL-C jest bezpośrednie hamowanie CEPT przez drobnocząsteczkowe inhibitory, które mogą powodować wzrost stężenia HDL-C o $\geq 100\%$ w sposób zależny od dawki. Spośród 3 pierwotnie opracowanych inhibitorów CETP (torcetrapib, dalcetrapib i anacetrapib) torcetrapib został wycofany w następstwie wzrostu umieralności w grupie otrzymującej ten lek w badaniu *Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events* (ILLUMINATE) [294]. Badanie *Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition With Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes* (ACCELERATE), w którym oceniano ewacetrapib u pacjentów z ACS leczonych statynami, zostało przerwane z powodu bezcelowości jego kontynuacji.

Retrospektywnie wydaje się, że niekorzystne efekty działania torcetrapibu wynikały głównie z pobocznej szkodliwości związanej z aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron. Wyniki badania *Dalcetrapib Outcomes* (dal-OUTCOMES) z użyciem dalcetrapibu wykazały brak korzyści u pacjentów z ACS. Trwają próby kliniczne III fazy z użyciem anacetrapibu (badanie REVEAL).

8.5. PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Jesteśmy blisko ważnych osiągnięć w poszukiwaniu skutecznych leków zwiększających stężenie HDL-C i apoA1, a także wpływających korzystnie na miażdżycę i występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Wśród nich duże zainteresowanie budzą peptydy naśladujące apoA1, które są aktywne nie tylko w transporcie cholesterolu na zewnątrz komórek, ale również mogą wykazywać wiele aktywności biologicznych, w tym działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Badania genetyczne wskazujące, że małe stężenie HDL-C nie jest czynnikiem przyczynowym w CVD, mogą jednak podważyć zasadność tych sposobów leczenia.

9. Leczenie zaburzeń lipidowych w różnych sytuacjach klinicznych

9.1. RODZINNE DYSLIPIDEMIE

Stężenie lipidów w osoczu jest w bardzo dużym stopniu determinowane przez czynniki genetyczne. W najskrajniejszych postaciach manifestuje się to jako hiperlipidemia rodzinna. Poznano wiele jednogenowych zaburzeń lipidowych, z których najczęstsza i najsilniej związana z CVD jest FH. U pacjentów z zaburzeniami lipidowymi charakteru dziedziczenia zwykle nie wskazuje na występowanie istotnego zaburzenia dotyczącego pojedynczego genu (postać jednogenowa) będącego przyczyną obserwowanych nieprawidłowości. Zaburzenia lipidowe wynikają wtedy z odziedziczenia więcej niż jednego wariantu genów lipoprotein, z których każdy oddzielnie może wywierać stosunkowo niewielki wpływ, ale w połączeniu z innym lub innymi wariantami wpływa w większym stopniu na stężenie TC, TG lub HDL-C. Takie dziedziczenie ma charakter wielogenowy [295]. Często stwierdza się, że duże stężenie LDL-C, duże stężenie TG lub małe stężenie HDL-C występuje u kilku członków rodziny.

9.1.1. Rodzinna hiperlipidemia mieszana

Rodzinna hiperlipidemia mieszana (FCH) jest bardzo częstym zaburzeniem lipidowym (1:100) i ważną przyczyną przedwczesnej CAD. Charakteryzuje się zwiększonym stężeniem LDL-C, TG lub obu tych parametrów. Fenotyp jest zmienny nawet wśród członków tej samej rodziny. Rodzinna hiperlipidemia mieszaną cechuje znaczne nakładanie się fenotypu z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym. Jest to złożona choroba, a jej fenotyp zależy od interakcji wielu genów podatności i czynników środowiskowych. Nawet w obrębie danej rodziny obserwuje się dużą między- i wewnątrzosobniczą zmienność parametrów lipidowych (TG, LDL-C, HDL-C i apoB). To rozpoznanie zostaje więc często przeoczone w praktyce klinicznej. W celu identyfikacji osób,

u których najprawdopodobniej występuje FCH, można wykorzystać kombinację stężenia apoB > 120 mg/dl i stężenia TG > 1,5 mmol/l (133 mg/dl) w połączeniu z przedwczesną CVD w wywiadach rodzinnych [296]. Trwają badania mające zdefiniować markery genetyczne i można mieć nadzieję, że w przyszłości takie podejście ułatwi rozpoznawanie tej częstej genetycznie uwarunkowanej postaci zaburzeń lipidowych.

Koncepcja FCH jest również cenna klinicznie podczas oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Podkreśla ona znaczenie zarówno uwzględniania wywiadów rodzinnych podczas podejmowania decyzji co do intensywności leczenia zaburzeń lipidowych, jak i tego, że zwiększone stężenie LDL-C wiąże się z większym ryzykiem, jeżeli jednocześnie występuje hipertriglicerydemia. Leczenie statynami powoduje takie samo względne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z hipertriglicerydemią lub bez hipertriglicerydemii. Ponieważ jednak ryzyko bezwzględne jest często większe u osób z hipertriglicerydemią, mogą one odnosić duże korzyści z leczenia zmniejszającego stężenie cholesterolu.

9.1.2. Hipercholesterolemia rodzinna

9.1.2.1. Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna jest częstym jednogenowym zaburzeniem lipidowym będącym przyczyną przedwczesnej CVD z powodu utrzymującego się przez całe życie zwiększonego stężenia LDL-C w osoczu. Jeżeli stan ten pozostanie nieleczone, u mężczyzn z heterozygotyczną FH choroba wieńcowa rozwija się typowo przed ukończeniem 55 lat, a u kobiet przed ukończeniem 60 lat. Jeżeli jednak rozpoznanie nastąpi wcześniej i zastosuje się właściwe leczenie, to ryzyko CAD może się znacznie zmniejszyć, a niektóre badania wskazują nawet na prawidłową oczekiwaną długość życia.

Częstość występowania heterozygotycznej FH oceniano dawniej na 1/500, jednak niedawne badania przeprowadzone w dużych populacjach wskazują, że jest ona większa i w niektórych populacjach wynosi nawet 1/137 [297]. Na podstawie ekstrapolacji dostępnych danych częstość występowania heterozygotycznej FH można oszacować na 1/200–1/250, co dawałoby łączną liczbę przypadków na całym świecie wynoszącą 14–34 milionów [121, 298]. Tylko u niewielkiego odsetka tych osób choroba zostaje wykryta i jest właściwie leczona. Ocenia się, że ryzyko CAD u osób z pewną lub prawdopodobną heterozygotyczną FH jest zwiększone co najmniej 10-krotnie.

Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą jednogenową spowodowaną mutacjami utraty funkcji w genie *LDLR* lub *apoB* bądź mutacją nabycia funkcji w genie *PCSK9*, przy czym 95% przypadków FH jest spowodowanych mutacjami genu *LDLR*. Poznano ponad 1000 różnych mutacji genu *LDLR* będących przyczyną FH. Różne mutacje są przyczyną zmniejszenia lub całkowitej utraty funkcji tego genu. Całkowita utrata czynności receptora wiąże się z cięższą chorobą. Łącznie

Tabela 21. Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej według *Dutch Lipid Clinic Network* [301]

Kryteria	Liczba punktów
1) Wywiady rodzinne	
Krewny pierwszego stopnia ze stwierdzoną przedwczesną (mężczyźni: < 55 lat, kobiety: < 60 lat) chorobą wieńcową lub chorobą naczyń lub Krewny pierwszego stopnia ze stwierdzonym stężeniem LDL-C > 95. centyla	1
Krewny pierwszego stopnia z kępkami żółtymi ścięgien i/lub rąbkami starczym rogówki lub Dzieci (wiek < 18 lat) ze stężeniem LDL-C > 95. centyla (patrz punkt 9.1.2.3)	2
2) Wywiady kliniczne	
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni: < 55 lat, kobiety: < 60 lat) chorobą wieńcową	2
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni: < 55 lat, kobiety: < 60 lat) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych	1
3) Badanie przedmiotowe*	
Kępki żółte ścięgien	6
Rąbek starczy rogówki u osoby w wieku < 45 lat	4
4) Stężenie LDL-C	
LDL-C $\geq$ 8,5 mmol/l (325 mg/dl)	8
LDL-C 6,5–8,4 mmol/l (251–325 mg/dl)	5
LDL-C 5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3
LDL-C 4,0–4,9 mmol/l (155–190 mg/dl)	1
5) Analiza DNA	
Mutacja czynnościowa w genie <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> lub <i>PCSK9</i>	8
Należy wybrać tylko jeden (największy) wynik punktowy w każdej grupie Rozpoznanie na podstawie łącznej liczby punktów: „Pewne” rozpoznanie FH wymaga > 8 punktów „Prawdopodobne” rozpoznanie FH wymaga 6–8 punktów „Możliwe” rozpoznanie FH wymaga 3–5 punktów	

FH — hipercholesterolemia rodzinna; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

*Kryteria wzajemnie wykluczające się (tj. maksymalnie 6 punktów, jeżeli występują oba objawy)

4–5% przypadków FH jest spowodowanych mutacjami genu *apoB* będącymi przyczyną zmniejszonego wiązania z LDLR, a ok. 1% mutacjami genu *PCSK9*, które powodują zwiększenie metabolizmu LDLR.

Rozpoznanie FH opiera się w większości przypadków na obrazie klinicznym. Opracowano różne kryteria diagnozowania FH. Często stosowane kryteria *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) przedstawiono w tabeli 21. Do innych kryteriów należą kryteria z rejestru Simon Broome oraz kryteria WHO [299, 300].

Kliniczne rozpoznanie heterozygotycznej FH opiera się na hipercholesterolemii lub przedwczesnej CAD w wywiadach rodzinnych, klinicznych wywiadach CVD u pacjenta oraz objawach przedmiotowych. Rozpoznanie można potwierdzić, wykazując obecność mutacji w jednym z trzech genów będących przyczyną choroby. W większości badań częstość występowania dających się wykryć mutacji u pacjentów z klinicznie pewną lub prawdopodobną FH wynosi jednak tylko 60–70%. Można więc sądzić, że u znacznego odsetka pacjentów z FH występuje albo podłoże wielogenowe, albo choroba dotyczy innych, dotychczas niezidentyfikowanych genów.

Badania genetyczne i kaskadowe badania przesiewowe. Probandów należy identyfikować, posługując się następującymi kryteriami:

- stężenie cholesterolu w osoczu $\geq$ 8 mmol/l (310 mg/dl) u dorosłego badanego lub dorosłego członka jego rodziny (lub > 95. centyla dla wieku i płci w danym kraju);
- przedwczesna CAD u badanego lub członka jego rodziny;
- kępki żółte ścięgien u badanego lub członka jego rodziny; lub
- przedwczesny nagły zgon sercowy u członka rodziny.

Najbardziej efektywnym sposobem identyfikacji nowych przypadków jest prowadzenie kaskadowych badań przesiewowych u członków rodzin zidentyfikowanego probanda. Najlepiej, aby prowadziły je odpowiednio wyszkolone pielęgniarki i lekarze w przychodniach leczenia zaburzeń lipidowych. W większości rodzin przypadki choroby można identyfikować na podstawie oceny stężenia TC lub LDL-C. Jeżeli jednak mutacja jest znana, zaleca się badania genetyczne, ponieważ u osób dotkniętych chorobą stężenie TC może być mniejsze od progu przyjętego w ramach klinicznych kryteriów diagnostycznych.

Kiedy tylko zostanie ustalone rozpoznanie, należy rozpocząć leczenie zmniejszające stężenie cholesterolu. W celu poprawy oceny ryzyka zaleca się wykorzystywanie badań obrazowych do wykrywania bezobjawowej miażdżycy. Koncepcja kumulujących się obciążeń wynikających z hipercholesterolemii ilustruje znaczenie wczesnego leczenia (dzieci — patrz niżej). Powinno się ono rozpoczynać od intensywnej farmakoterapii statyną, w większości przypadków w połączeniu z ezetimibem. Docelowe stężenie LDL-C wynosi < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) lub < 1,8 mmol/l (70 mg/dl), jeżeli występuje CVD.

Ostatnio do leczenia FH zarejestrowano przeciwciała przeciwko PCSK9. Leki te bardzo skutecznie zmniejszają stężenie LDL-C, nawet o 60%, kiedy stosuje się je w połączeniu ze statyną. Na razie nie ma danych na temat klinicznych punktów końcowych w RCT, a więc stosowanie tych leków powinno być ograniczone. Inhibitory PCSK9 należy rozważać u pacjentów z FH i bardzo dużym ryzykiem z powodu obecności CVD, wywiadów rodzinnych CAD w bardzo młodym wieku lub stężenia LDL-C dalekiego od wartości docelowych nawet podczas stosowania maksymalnych dawek innych le-

Tabela 22. Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia osób z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby podejrzewać FH u pacjentów z CAD w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 60 lat u kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (śmiertelną lub nieprowadzącą do zgonu), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C [u osób dorosłych > 5 mmol/l (190 mg/dl), u dzieci > 4 mmol/l (150 mg/dl)]	I	C
Zaleca się, aby potwierdzać rozpoznanie na podstawie kryteriów klinicznych oraz, jeżeli jest to dostępne, analizy DNA	I	C
W przypadku rozpoznania FH zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny pacjenta	I	C
Zaleca się, aby pacjentów z FH leczyć dużą dawką statyn, często w połączeniu z ezetimibem	I	C
Podczas leczenia należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) bądź < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w przypadku występowania CVD. Jeżeli nie można osiągnąć tych celów, należy rozważyć maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C za pomocą odpowiednich kombinacji leków	IIa	C
Leczenie przeciwciałami przeciwko PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z FH i CVD lub innymi czynnikami, które narażają ich na bardzo duże ryzyko CAD, takimi jak inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, obciążające wywiady rodzinne, duże stężenie Lp(a) lub nietolerancja statyn	IIa	C
U dzieci zaleca się badania diagnostyczne od wieku 5 lat bądź wcześniej w przypadku podejrzenia homozygotycznej FH	I	C
Dzieci z FH powinny być edukowane w celu wprowadzenia właściwej diety i leczone statyną, począwszy od wieku 8–10 lat. Docelowe stężenie LDL-C u osób w wieku > 10 lat powinno wynosić < 3,5 mmol/l (135 mg/dl)	IIa	C

CAD — choroba wieńcowa; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; FH — hipercholesterolemia rodzinna; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Lp(a) — lipoproteina (a); PCSK9 — konwertaza proproteinowa typu 9 z rodziny subtilizyny/keksyny

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

ków. Inhibitory PCSK9 należy również rozważać u pacjentów z heterozygotyczną FH, którzy nie tolerują statyn, a także u chorych z FH i dużym stężeniem Lp(a).

Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia pacjentów z heterozygotyczną FH przedstawiono w tabeli 22.

9.1.2.2. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Homozygotyczna FH jest rzadką, zagrażającą życiu chorobą. Obraz kliniczny charakteryzuje się występowaniem rozległych kępek żółtych, nasilonymi przedwczesnymi i postępującymi CVD oraz stężeniem TC > 13 mmol/l (500 mg/dl). U większości pacjentów przed osiągnięciem wieku 20 lat rozwijają się CAD i stenoza aortalna, a przed osiągnięciem wieku 30 lat większość umiera. Częstość występowania homozygotycznej FH szacuje się na 1/160 000–1/300 000. Zasadnicze znaczenie ma wczesna identyfikacja tych dzieci i niezwłoczne kierowanie ich do wyspecjalizowanych ośrodków. Pacjenci powinni być leczeni dostępnymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu oraz poddawani aferezie lipoprotein, jeżeli metoda ta jest dostępna. Bardziej szczegółowe omówienie homozygotycznej FH, w tym roli inhibitorów PCSK9 oraz inhibitora mikrosomalnego białka przenoszącego triglicerydy (MTP), lomitapidu, zamieszczono w stanowisku ekspertów EAS dotyczącym homozygotycznej FH [302].

9.1.2.3. Hipercholesterolemia rodzinna u dzieci

U dzieci FH rozpoznaje się na podstawie kryteriów fenotypowych, w tym zwiększonego stężenia LDL-C, zwiększo-

nego stężenia LDL-C i przedwczesnej CAD w wywiadach rodzinnych i/lub dodatniego wyniku badań genetycznych [303]. Optymalna diagnostyka w dzieciństwie w celu rozróżnienia między FH a nie-FH opiera na ocenie stężenia LDL-C. Jeżeli wynosi ono ≥ 5 mmol/l (190 mg/dl), to u dziecka występuje najprawdopodobniej FH. U dzieci z hipercholesterolemią lub przedwczesną CAD w wywiadach rodzinnych ta wartość progowa może wynosić ≥ 4 mmol/l (160 mg/dl). Jeżeli u rodzica występuje znany defekt genetyczny, to diagnostyczne stężenie LDL-C u dziecka wynosi $\geq 3,5$ mmol/l (130 mg/dl).

Mimo że u dzieci nie przeprowadzono prób klinicznych z grupą kontrolną placebo, dostępne są badania obserwacyjne, które wskazują, że wczesne leczenie może zmniejszyć obciążenia wynikające z dużego stężenia LDL-C, poprawić czynność śródbłonna, znacznie zmniejszyć rozwój zmian miażdżycowych i poprawić rokowanie dotyczące choroby wieńcowej [303]. Leczenie FH u dzieci obejmuje zdrowy styl życia oraz stosowanie statyn. Dieta zdrowa dla serca powinna zostać wprowadzona we wczesnym okresie życia, a leczenie statyną należy rozważyć w wieku 8–10 lat. Należy je rozpocząć od małych dawek, które później zwiększa się w celu osiągnięcia celów terapeutycznych. U dzieci w wieku > 10 lat docelowe stężenie LDL-C wynosi < 3,5 mmol/l (135 mg/dl), a w młodszym wieku należy dążyć do zmniejszenia stężenia LDL-C co najmniej o 50%.

9.1.3. Rodzinna dysbetalipoproteinemia

Rodzinna dysbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia typu III, choroba usuwania remnantów) występuje rzadko

i jest zwykle dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, ze zmienną penetracją. U kobiet ekspresja choroby przed menopauzą jest rzadka. W większości przypadków występuje homozygotyczne nosicielstwo izoformy E2 apoE. ApoE jest ważnym czynnikiem w wątrobowej eliminacji remnantów chylomikronów oraz LDL. ApoE2 wiąże się z receptorami wątrobowymi słabiej niż izoformy E3 i E4. Samo homozygotyczne nosicielstwo apoE2 nie wywołuje jednak na ogół zespołu rodzinnej dysbetalipoproteinemii, jeżeli jednocześnie nie występuje jakaś inna przyczyna zaburzeń lipidowych. Zespół ten często rozwija się w przypadku obecności zaburzeń lipidowych związanych z hipertriglicerydemią, cukrzycą, otyłością lub niedoczynnością tarczycy.

Rodzinna dysbetalipoproteinemia prowadzi do wystąpienia charakterystycznego zespołu klinicznego, w którym przed leczeniem zwiększone jest zarówno stężenie TC, jak i stężenie TG, jedno i drugie zwykle w przedziale 7–10 mmol/l. W ciężkich przypadkach u pacjentów powstają guzkowo-wysiękowe kępki żółte, zwłaszcza w skórze łokci i kolan, a także kępki żółte na dłoniowych powierzchniach rąk, w bruzdach skóry rąk i nadgarstków. Ryzyko CAD jest bardzo duże. Często dochodzi również do przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach udowych i piszczelowych.

Diagnostyczne dla tej choroby jest wykrycie homozygotycznego nosicielstwa apoE2 u pacjenta z zaburzeniami lipidowymi. Ocena izoform apoE jest obecnie dostępna w większości laboratoriów klinicznych. U starszych pacjentów z kępkami żółtymi przypominającymi obraz kliniczny rodzinnej dysbetalipoproteinemii, u których nie stwierdzono homozygotycznego nosicielstwa apoE2, należy poszukiwać paraproteinemii. Leczenie rodzinnej dysbetalipoproteinemii powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach. Większość chorych odpowiada dobrze na leczenie statyną lub fibratem, jeżeli w obrazie klinicznym dominuje zwiększone stężenie TG. Nierzadko konieczne może być skojarzone leczenie statyną i fibratem.

9.1.4. Genetyczne przyczyny hipertriglicerydemii

Genetyczne podłoże hipertriglicerydemii wydaje się bardzo złożone i obejmuje wpływ zarówno częstych, jak i rzadkich wariantów genetycznych [67, 304]. Umiarkowane zwiększenie stężenia TG (w przedziale 2–10 mmol/l) jest spowodowane poligenicznym efektem wielu genów wpływających na zarówno wytwarzanie, jak i usuwanie VLDL. To umiarkowane zwiększenie stężenia TG o podłożu wielogenowym należy brać pod uwagę w prewencji CVD. Jednogenowa, ciężka hipertriglicerydemia jest przyczyną zapalenia trzustki i odkładania się lipidów. Dotychczas poznano mutacje 6 genów (*LPL*, *APOC2*, *APO5*, *LMF1*, *GPIHBP1* i *GPDI*) o działaniu monogenowym, które prowadzą do znacznego wzrostu stężenia TG w surowicy z powodu zaburzenia szlaków usuwania chylomikronów. Te mutacje są dziedziczone jako cechy autosomalne recesywne i występują rzadko.

Nasilony defekt katabolizmu chylomikronów i VLDL jest przyczyną chylomikronemii, ze stężeniem TG > 11,2 mmol/l (1000 mg/dl) i mętną, mleczną surowicą. Ciężką hipertriglicerydemię obserwuje się u pacjentów, którzy są nosicielami (homozygotami lub złożonymi heterozygotami) mutacji genu lipazy lipoproteinowej (LPL) oraz innych genów powiązanych z katabolizmem lipoprotein o dużej zawartości TG. Ostatnio opracowano terapię genową niedoboru LPL i zbadano ją w próbach klinicznych [305], co spowodowało, że w 2013 roku EMA zarejestrowała preparat *alipogene tiparvovec* do terapii genowej. Mutacja nabycia funkcji genu *APOC3*, prowadząca do dużego stężenia apoCIII, również może być przyczyną ciężkiej hipertriglicerydemii poprzez hamowanie aktywności LPL, natomiast mutacje utraty funkcji wiążą się z korzystnym profilem lipidowym z małym stężeniem TG [306]. Te obserwacje wskazują, że apoCIII może być nowym celem działania leków hipolipemizujących. Podsumowując, opracowanie nowych możliwości leczenia tej rzadkiej choroby zwiększa potrzebę jej świadomości, a także przesiewowego wykrywania dotkniętych nią pacjentów.

9.1.4.1. Działania w celu zapobiegania ostremu zapaleniu trzustki w przebiegu ciężkiej hipertriglicerydemii

Ryzyko zapalenia trzustki jest klinicznie istotne, kiedy stężenie TG przekracza 10 mmol/l (880 mg/dl) i konieczne jest podejmowanie działań w celu zapobiegania ostremu zapaleniu trzustki. Należy podkreślić, że hipertriglicerydemia jest przyczyną ok. 10% wszystkich przypadków zapalenia trzustki, które może wystąpić również wtedy, kiedy stężenie TG wynosi 5–10 mmol/l (440–880 mg/dl). Dane z niedawnego prospektywnego badania kohortowego (n = 33 346) wskazują, że ryzyko ostrego zapalenia trzustki zwiększało się istotnie w kolejnych kwartylach rozkładu stężenia TG w surowicy, a więc znaczenie tego stężenia jako czynnika ryzyka może być niedoszacowane [307]. Każdy czynnik, który nasila wytwarzanie VLDL, może zwiększyć ryzyko zapalenia trzustki, a najczęstszym z nich jest spożycie alkoholu. W przypadku wystąpienia objawów zapalenia trzustki pacjent powinien zostać przyjęty do szpitala, a w innych sytuacjach konieczna jest uważna i ścisła obserwacja stężenia TG. Konieczne jest zmniejszenie wartości energetycznej pożywienia i ograniczenie w nim zawartości tłuszczów (zalecane 10–15% wartości energetycznej pożywienia), a także całkowite powstrzymanie się od spożywania alkoholu. Należy rozpocząć leczenie fibratem (fenofibratem), do którego dodaje się kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 (2–4 g/d.) lub kwas nikotynowy. W ciężkich przypadkach można również rozważyć lomitapid [67]. U pacjentów z cukrzycą należy rozpocząć leczenie insuliną w celu uzyskania dobrej kontroli glikemii. Na ogół obserwuje się znaczny spadek stężenia TG w ciągu 2–5 dni. W stanach ostrych szybkie zmniejszenie stężenia TG można uzyskać poprzez plazmaferezę [308].

Tabela 23. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu lipoprotein

Choroba	Częstość występowania	Gen(y)	Wpływ na lipoproteiny
Heterozygotyczna FH	1 na 200–250	LDLR APOB PCSK9	↑ LDL-C
Homozygotyczna FH	1 na 160 000–320 000	LDLR APOB PCSK9	↑↑ LDL-C
Rodzinna hiperlipidemia mieszana	1 na 100/200	USF1 + geny modyfikujące	↑ LDL-C, ↑ VLDL-C, ↑ apoB
Rodzinna dysbetalipoproteinemia	1 na 5000	APOE	↑↑ IDL i remnanty chylomikronów (βVLDL)
Rodzinny niedobór LPL	1 na 10 ⁶	LPL APOC2	↑↑ chylomikronów i VLDL-C
Choroba tangierska (analfalipoproteinemia)	1 na 10 ⁶	ABCA1	↓↓ HDL-C
Rodzinny niedobór LCAT	1 na 10 ⁶	LCAT	↓ HDL-C

apo — apolipoproteina; FH — hipercholesterolemia rodzinna; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; IDL — lipoproteiny o pośredniej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; LCAT — acylotransferaza lecytyna:cholesterol; LPL — lipaza lipoproteinowa; VLDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości

9.1.5. Inne genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu lipoprotein (tab. 23)

Czasami spotyka się pacjentów ze skrajnie małym stężeniem LDL-C lub HDL-C. Najczęstszą genetycznie uwarunkowaną hipolipidemią jest hipobetalipoproteinemia, która jest dziedziczona w sposób dominujący i często wynika ze skrócenia cząsteczki apoB. Stężenie LDL-C w surowicy wynosi typowo 0,5–1,5 mmol/l (20–60 mg/dl). Stan ten zasadniczo nie ma znaczenia klinicznego. Bardziej nasilony niedobór apoB występuje w przypadku abetalipoproteinemii, w której biegunka tłuszczowa oraz powikłania neurologiczne i inne wymagają specjalistycznego leczenia. Niemal całkowity brak HDL-C stwierdza się w chorobie tangierskiej (analfalipoproteinemia), a bardzo małe stężenie HDL-C występuje w niedoborze acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT). Oba te stany wiążą się z charakterystycznymi zespołami klinicznymi i wymagają specjalistycznej diagnostyki. Bardzo duże stężenie HDL-C wykrywa się u pacjentów z niedoborem CETP. W postaci heterozygotycznej obserwuje się typowo stężenie w przedziale 2,0–2,4 mmol/l (80–90 mg/dl), natomiast u homozygot stężenie wynosi ≥ 5 mmol/l (200 mg/dl). Nie wiąże się to z chorobami o etiologii miażdżycowej, a nawet może być związane ze zmniejszonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL), czyli choroby spichrzania estrów cholesterolu (u dzieci z chorobą Wolmana), jest rzadką przyczyną (dziedziczenie recesywne) dużego stężenia LDL-C i małego stężenia HDL-C, którym towarzyszy powiększenie wątroby i mikropęcherzykowe stłuszczenie wątroby. Leczenie statyną zmniejsza stężenie LDL-C, a więc mogłoby zapobiec CVD u tych pacjentów, ale nie może zatrzymać progresji uszkodzenia wątroby. W najbliższej przyszłości rozwiązaniem terapeutycznym może stać się enzymatyczna terapia zastępcza sebelipazą alfa [309].

9.2. DZIECI

Farmakoterapię hipolipemizującą u dzieci należy rozważać tylko w przypadku FH. W innych przypadkach zaburzeń lipidowych u dzieci postępowanie powinno się opierać na odpowiedniej diecie i leczeniu zaburzeń metabolicznych będących przyczyną zaburzeń lipidowych. Chorzy z homozygotyczną FH powinni być jak najwcześniej leczeni lekami hipolipemizującymi, a to samo dotyczy również osób z heterozygotyczną FH ze skrajnie dużym stężeniem LDL-C, tj. ≥ 400 mg/dl (ok. 10,3 mmol/l) [310]. W innych przypadkach heterozygotycznej FH u dzieci rozpoczęcie leczenia statyną zwykle odracza się do wieku 8–10 lat. Dane z ultrasonograficznych pomiarów tętnic szyjnych wskazują, że zwiększoną IMT w tętnicach szyjnych u dzieci z heterozygotyczną FH w porównaniu z rodzeństwem, które nie odziedziczyło tej choroby, można stwierdzić już od wieku 6 lat, a leczenie statynami i/lub afereza pozwalają zahamować postępujący wzrost IMT w tętnicach szyjnych [311]. Wybór, od jakiego wieku należy rozpocząć leczenie statyną, jest jednak kwestią osądu klinicznego.

9.3. KOBIETY

Spośród kilku badań, w których oceniano efekty leczenia hipolipemizującego w ramach pierwotnej i wtórnej prewencji CAD, tylko w niewielu uczestniczyły kobiety, zwykle w małej liczbie, a wyniki często nie były podawane oddzielnie dla obu płci [312]. Najnowsza metaanaliza CTT wskazuje jednak na podobne względne korzyści z leczenia u mężczyzn i kobiet [65].

9.3.1. Prewencja pierwotna

Korzyści ze stosowania statyn w prewencji pierwotnej u kobiet zostały gorzej wykazane niż u mężczyzn. Może to wynikać z mniejszego ryzyka u kobiet lub ich niedostatecz-

nej reprezentacji w próbach klinicznych, co wskazuje na potrzebę zrównoważenia płci i włączania do badań odpowiednio dużej liczby kobiet w celu wykrycia stosunkowo niewielkiego bezwzględnego efektu leczenia w przyszłych próbach klinicznych.

W analizie danych z bazy *Cochrane* przeprowadzonej w 2013 roku wykazano zmniejszanie umieralności ogólnej, częstości występowania incydentów naczyniowych i częstości rewaskularyzacji w wyniku przyjmowania statyn w prewencji pierwotnej. Efekty leczenia u kobiet były podobne jak u mężczyzn [200]. Stwierdzono, że u kobiet w okresie pomonopauzalnym pęknięcie blaszki miażdżycowej jest częstszą przyczyną ACS niż erozja blaszki i wykazuje korelację ze stężeniem TC [313].

W niedawnej metaanalizie prób klinicznych z użyciem statyn, które włączono do bazy danych CTT, porównano efekty terapii tymi lekami u mężczyzn i kobiet [65]. Proporcjonalne zmniejszenie ryzyka (ryzyko względne) poważnych incydentów wieńcowych, rewaskularyzacji wieńcowej oraz udaru mózgu nie różniło się istotnie w zależności od płci. Zmniejszenie umieralności ogólnej stwierdzono zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, co wskazuje na podobną skuteczność statyn u obu płci. Istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów naczyniowych w prewencji pierwotnej stwierdzono zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Należy więc rozważać stosowanie statyn w prewencji pierwotnej u kobiet z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, kierując się takimi samymi wskazaniami jak u mężczyzn.

9.3.2. Prewencja wtórna

Więcej danych dotyczących kobiet dostępnych jest z dużych RCT, w których oceniano prewencję wtórną. Wyniki tych badań zgodnie wskazują, że leczenie hipolipemizujące znacznie zmniejsza częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u tych pacjentek, chociaż nie wykazano zmniejszenia umieralności ogólnej. W metaanalizie, którą przeprowadzili Walsh i Pignone [314], w kohorcie 8272 kobiet z CVD leczonych głównie statynami stwierdzono zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 26%, częstości występowania zawału serca o 29%, a łącznej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 20%. Metaanaliza CTT również wskazuje na podobne korzyści z leczenia u mężczyzn i kobiet [65]. Wtórna prewencja incydentów sercowo-naczyniowych powinna więc rutynowo obejmować leczenie hipolipemizujące oparte na podawaniu statyn, z takimi samymi zaleceniami i celami terapeutycznymi jak u mężczyzn.

9.3.3. Inne leki hipolipemizujące poza statynami

Do niedawna nie było definitywnych dowodów kardio-protেকcyjnego działania tych leków. Do badania IMPROVE-IT [63] włączano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat, którzy w ciągu poprzedzających 10 dni byli hospitalizowani z po-

wodu ACS (24% kobiet). W badaniu porównywano leczenie simwastatyną i ezetimibem z monoterapią simwastatyną. Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca i udary mózgu była istotnie mniejsza (o 1,8 pkt. proc.) w grupie leczenia skojarzonego, a korzyści ze stosowania kombinacji simwastatyny i ezetimibu stwierdzono również u kobiet [63].

W części lipidowej badania ACCORD stwierdzono mniejszą redukcję częstości występowania głównego punktu końcowego pod wpływem leczenia skojarzonego u kobiet, ale niedawna analiza danych z badania FIELD wykazała zgodne zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet i mężczyzn [315]. W zależności od rodzaju zaburzeń lipidowych i profilu działań niepożądanych można więc stosować ezetimib lub fibraty, w monoterapii lub w połączeniu ze statynami. Dane uzyskane ostatnio dla inhibitorów PCSK9 wskazują na podobną skuteczność zmniejszania stężenia LDL-C u kobiet i mężczyzn [115, 116].

9.3.4. Leczenie hormonalne

Wydaje się, że obecnie stosowane doustne środki antykoncepcyjne trzeciej generacji, zawierające estrogeny w małych dawkach i progestageny, nie zwiększają ryzyka incydentów wieńcowych [316] i mogą być stosowane, po uprzedniej ocenie początkowego profilu lipidowego, u kobiet z możliwym do zaakceptowania stężeniem TC. Natomiast u kobiet z hipercholesterolemią [stężenie LDL-C > 4 mmol/l (160 mg/dl)] lub wieloma czynnikami ryzyka bądź z dużym ryzykiem incydentów zakrzepowych należy zalecać alternatywne metody antykoncepcji [317]. Nie wykazano, aby estrogenowa terapia zastępcza zmniejszała ryzyko sercowo-naczyniowe — pomimo pewnych korzystnych zmian profilu lipidowego — i nie można jej zalecać w celu zapobiegania CVD u kobiet [318]. Podczas ciąży i karmienia piersią nie należy stosować leków hipolipemizujących, ponieważ nie ma dostatecznych danych dotyczących możliwych działań niepożądanych. Można jednak rozważać leki wiążące kwasy żółciowe.

W ramce 10 wymieniono główne zasady leczenia zaburzeń lipidowych u kobiet.

Ramka 10. Leczenie zaburzeń lipidowych u kobiet

Zaleca się leczenie statynami w ramach pierwotnej prewencji choroby wieńcowej u kobiet z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [64, 65]

Statyny w ramach prewencji wtórnej zaleca się u kobiet z takimi samymi wskazaniami i z takimi samymi celami terapeutycznymi jak u mężczyzn [64, 65]

Leki hipolipemizujące nie powinny być stosowane, kiedy planuje się ciążę, podczas ciąży oraz w okresie karmienia piersią. Można jednak rozważać leki wiążące kwasy żółciowe (które nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego)

9.4. OSOBY STARSZE

Proporcja osób starszych w społeczeństwie zwiększa się i w rezultacie > 80% osób, które umierają z powodu CVD, jest w wieku > 65 lat. Odsetek pacjentów z zawałem serca w wieku > 85 lat zwiększył się kilkakrotnie [319]. Nastąpiła również poprawa wyników leczenia CAD u osób starszych, w tym poprawa rokowania po pierwszym zawałe serca [320]. Ukierunkowanie działań zmniejszających ryzyko sercowo-naczyniowe na populację osób starszych jest więc ważne, ponieważ CVD, subkliniczna miażdżyca oraz zaburzenia lipidowe występują w tej grupie z dużą częstotliwością.

Wyniki metaanalizy dotyczącej zależności między stężeniem cholesterolu we krwi a umieralnością z przyczyn naczyniowych wskazują, że duże stężenie TC jest istotnym czynnikiem ryzyka umieralności z powodu CAD w każdym wieku, ale siła tej zależności jest mniejsza u osób starszych. W grupie wiekowej 40–49 lat każde zmniejszenie stężenia TC o 1 mmol/l (38,7 mg/dl) wiązało się ze zmniejszeniem umieralności z powodu CAD o mniej więcej połowę [hazard względny (HR) 0,44], natomiast w grupie wiekowej 80–89 lat tylko o 1/6 (HR 0,85) [321, 322]. Pomimo mniejszego względnego ograniczenia ryzyka u najstarszych osób większa częstość występowania CAD oznacza jednak, że bezwzględna liczba przypadków związanych z hipercholesterolemią jest największa w tej grupie. Dowody korzyści z leczenia w tej grupie, zwłaszcza u osób w wieku > 80–85 lat, są ograniczone i decyzje terapeutyczne u osób w bardzo podeszłym wieku powinny się opierać na osądzie klinicznym.

9.4.1. Prewencja pierwotna

Najważniejszym sposobem zapobiegania CVD u osób starszych jest propagowanie zdrowego stylu życia i redukcji czynników ryzyka we wczesnym okresie życia. W kilku badaniach wykazano, że zdrowy styl życia we wczesnym okresie życia zapobiega CVD w starszym wieku i zmniejsza ryzyko CVD w ciągu całego życia [53, 323–325]. Prewencja w ciągu całego życia obejmuje niepalenie tytoniu, kontrolę ciśnienia tętniczego, zdrowe zwyczaje żywieniowe, systematyczne wysiłki fizyczne oraz kontrolę masy ciała. Żadne badanie dotyczące prewencji pierwotnej nie było celowane na populację osób starszych [326]. Dostępne dane pochodzą z analiz podgrup w badaniach kontrolowanych. Do niedawnej metaanalizy włączono osoby w wieku > 65 lat ($n = 24\,674$) z 8 badań [327]. Leczenie statyną spowodowało zmniejszenie częstości występowania zawału serca (RR 0,61) i udaru mózgu (RR 0,76). Zmniejszenie śmiertelności całkowitej nie było istotne statystycznie (RR 0,94). W badaniu *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention* (AFCAPS/TexCAPS) zmniejszenie ryzyka było podobne powyżej i poniżej mediany wieku (57 lat u mężczyzn i 62 lata u kobiet) [328]. W badaniu *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) analiza *post hoc* doty-

cząca osób w wieku powyżej lub poniżej 70 lat wykazała, że względne zmniejszenie ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego CVD było podobne w obu grupach. Liczba pacjentów, których trzeba było leczyć przez 4 lata, aby zapobiec jednemu poważnemu incydentowi, wyniosła 24 w starszej grupie wiekowej i 36 w młodszej grupie wiekowej [329].

9.4.2. Prewencja wtórna

Również w prewencji wtórnej bardzo niewiele badań było ukierunkowanych na populację osób starszych. Do badania *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) włączano pacjentów w wieku 70–82 lata z CVD lub z dużym ryzykiem jej wystąpienia [330]. Pacjenci otrzymywali prawastatinę w dawce 40 mg/dobę lub placebo. Względne zmniejszenie ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego CAD wyniosło 15%, natomiast nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka udaru mózgu. Do badania *Studies Assessing Goals in the Elderly* (SAGE) włączono 893 pacjentów w wieku 65–83 lata ze stabilną CAD, których leczono atorwastatiną w dawce 80 mg lub prawastatiną w dawce 40 mg [331]. W grupie przyjmującej atorwastatinę stwierdzono mniejszą umieralność ogólną (HR 0,33) oraz nieistotny statystycznie trend w kierunku mniejszej częstości występowania poważnych incydentów CAD.

W kilku randomizowanych próbach klinicznych przeprowadzono analizy podgrup. W badaniu *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) względne zmniejszenie ryzyka u pacjentów w wieku > 65 lat było podobne jak u młodszych [332]. W badaniu *Heart Protection Study* (HPS) 20 536 osób przypisano losowo do podawania simwastatyny lub placebo. Po 5 latach względne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn wieńcowych wyniosło 18%, a względne zmniejszenie ryzyka incydentu wieńcowego — 25%. Zmniejszenie ryzyka było podobne w grupach wiekowych < 65, 65–70 oraz > 70 lat [333]. Podobne wyniki uzyskano w analizach podgrup w badaniach *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID) [334], *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) [335] oraz TNT [336]. Autorzy badania LIPID obliczyli, że na 1000 pacjentów leczonych przez 6 lat można uniknąć 45 zgonów i 47 poważnych incydentów wieńcowych wśród starszych pacjentów, w porównaniu z 22 zgonami i 32 poważnymi incydentami wieńcowymi u młodszych pacjentów w ciągu takiego samego czasu.

W metaanalizie CTT wartości ilorazu ryzyka dla wpływu statyn na poważne incydenty wieńcowe w grupach wiekowych < 65, 65–75 oraz > 75 lat wyniosły odpowiednio 0,78, 0,78 oraz 0,84 [64]. Wyniki uzyskane w szwedzkim rejestrze zawałów serca wskazują, że leczenie statynami wiąże się z mniejszą umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w bardzo podeszłym wieku po zawałe serca, a efektowi temu, co należy podkreślić, nie towarzyszył wzrost ryzyka nowotworu [337].

9.4.3. Działania niepożądane, interakcje i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów

Bezpieczeństwo i działania niepożądane statyn budzą szczególną uwagę u osób starszych, ponieważ w tej grupie często występują choroby współistniejące, takie osoby przyjmują wiele leków, a farmakokinetyka i farmakodynamika są u nich zmienione. Interakcje lekowe statyn są problemem głównie z powodu możliwości wzrostu częstości występowania mięśniowych działań niepożądanych związanych ze statynami, takich jak bóle mięśniowe bez wzrostu aktywności CK, miopatia ze wzrostem aktywności CK oraz rzadko występujące, ale poważne powikłanie, jakim jest rhabdmioliza. Leczenie statyną należy rozpocząć od małej dawki w celu uniknięcia działań niepożądanych, a następnie zwiększać się intensywność terapii w celu uzyskania optymalnego stężenia LDL-C podczas stosowania odpowiedniej dawki.

U osób starszych istnieje mniejsze prawdopodobieństwo zarówno przepisania leków hipolipemizujących, jak i przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczących leczenia statynami niż u osób młodych i w średnim wieku. Do przyczyn nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych należą: koszt leczenia, działania niepożądane, występowanie incydentów wieńcowych pomimo stosowania leków hipolipemizujących, a także błędne przekonanie, że lek nie przynosi korzyści. Lepsze rozumienie przez pacjenta kwestii ryzyka sercowo-naczyniowego, celowości stosowanego leczenia oraz potencjalnych korzyści z wytrwałości w leczeniu statyną może zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

W tabeli 24 wymieniono zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób starszych.

9.5. CUKRZYCA I ZESPÓŁ METABOLICZNY

Wydaje się, że cukrzyca jest chorobą o najszybszym wzroście częstości występowania na świecie: ocenia się, że liczba chorych na cukrzycę zwiększy się z ok. 350 milionów obecnie do 550 milionów w 2030 roku [338]. Pomimo istotnego postępu w zakresie strategii leczenia, które redukują czynniki ryzyka CVD, pozostają one główną przyczyną chorobowości i umieralności wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. Oszacowano, że przeciętna liczba utraconych lat życia u 50-letniej osoby z cukrzycą typu 2 wynosi 6, a ok. 58% tej różnicy wynika ze wzrostu ryzyka chorób naczyń [339]. Chociaż różnica ryzyka CVD między osobami z cukrzycą lub bez cukrzycy zmniejszyła się znacznie w ciągu ostatnich dziesięcioleci, istnieje silny związek między tą chorobą a rokowaniem naczyniowym [340, 341]. Najnowsze dane wskazują, że sama cukrzyca zwiększa ryzyko CVD przeciętnie mniej więcej dwukrotnie, ale to ryzyko jest bardzo zmienne w zależności od populacji [342]. Co szczególnie ważne, u osób z cukrzycą i CAD istnieje znacznie zwiększone ryzyko przyszłych incydentów CVD. Nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i otyłość brzuszna często towarzyszą cukrzycy typu 2,

Tabela 24. Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób starszych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U osób starszych z rozpoznaną CVD zaleca się leczenie statynami wg takich samych zasad jak u młodszych pacjentów	I	A	[334, 337]
Ponieważ u osób starszych często występują choroby współistniejące, a farmakokinetyka leków jest zmieniona, podawanie leków hipolipemizujących należy rozpocząć od mniejszych dawek, a następnie zwiększać je ostrożnie w celu osiągnięcia takich samych docelowych parametrów lipidowych jak u młodszych osób	IIa	C	
Leczenie statynami należy rozważyć u osób starszych bez CVD, zwłaszcza w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, cukrzycy i zaburzeń lipidowych	IIa	B	[62, 64, 65]

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

powodując dodatkowy wzrost ryzyka, które jest największe u osób z cukrzycą typu 2 i cechami zespołu metabolicznego [343, 344]. Trzeba również podkreślić, że cukrzyca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu po ACS pomimo stosowania współczesnych metod leczenia, co wskazuje na złe rokowanie u pacjentów z CAD i cukrzycą typu 2, a także na potrzebę intensywnego leczenia [345].

Jeszcze częściej występują stany sprzyjające cukrzycy, takie jak zespół metaboliczny. Pojęcie zespołu metabolicznego odnosi się do konstelacji różnych kardiometabolicznych czynników ryzyka: otyłości centralnej, zwiększonego stężenia TG, małego stężenia HDL-C, nietolerancji glukozy oraz podwyższonego ciśnienia tętniczego [346, 347]. Systemy oceny ilościowej, w których te parametry są traktowane dychotomicznie, mogą nie wykrywać części ryzyka związanego z zespołem metabolicznym. Praktyczne podejście jest takie, że jeżeli wykryje się jeden z komponentów zespołu metabolicznego, to należy systematycznie poszukiwać jego pozostałych elementów składowych.

Obecność zespołu metabolicznego identyfikuje osoby z większym ryzykiem CVD niż w populacji ogólnej. Dane z najnowszych metaanaliz wskazują, że u osób z zespołem metabolicznym częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest zwiększona dwukrotnie, a umieralność

Tabela 25. Podsumowanie informacji na temat zaburzeń lipidowych w zespole metabolicznym i cukrzycy typu 2

Zaburzenia lipidowe w zespole metabolicznym są konstelacją nieprawidłowości dotyczących lipidów i lipoprotein, która obejmuje wzrost stężenia TG (na czczo i po posiłkach), apoB i małych gęstych LDL, a także małe stężenie HDL-C i apoA1
Stężenia nie-HDL-C i apoB są dobrymi zastępczymi wskaźnikami lipoprotein o dużej zawartości TG i dodatkowymi celami terapeutycznymi. U osób z grupy dużego ryzyka CVD pożądane jest stężenie nie-HDL-C < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) lub stężenie apoB < 100 mg/dl, a u osób z grupy bardzo dużego ryzyka CVD — odpowiednio stężenie nie-HDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) i stężenie apoB < 80 mg/dl
Połączenie dużego obwodu pasa ze zwiększonym stężeniem TG jest prostym i tanim sposobem przesiewowej identyfikacji osób z zespołem metabolicznym i dużym ryzykiem CVD
Aterogenna dyslipidemia jest jednym z głównych czynników ryzyka CVD u osób z cukrzycą typu 2

apo — apolipoproteina; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TG — triglicerydy

ogólna półtora razy [348]. Kwestia, w jaki sposób uchwycić w praktyce klinicznej to dodatkowe ryzyko wykraczające poza tradycyjne czynniki ryzyka, jest przedmiotem dyskusji. Połączenie dużego obwodu pasa ze zwiększonym stężeniem TG jest prostym i tanim sposobem przesiewowej identyfikacji osób z zespołem metabolicznym i dużym ryzykiem CVD, kiedy dokonuje się globalnej oceny ryzyka [180].

9.5.1. Szczególne cechy zaburzeń lipidowych w przypadku oporności na insulinę i cukrzycy typu 2 (tab. 25)

Dyslipidemia cukrzycowa to konstelacja nieprawidłowości lipidów i lipoprotein osocza, które są ze sobą wzajemnie metabolicznie powiązane. Zwiększenie stężenia dużych cząsteczek VLDL w cukrzycy typu 2 inicjuje sekwencję zdarzeń, która generuje aterogenne remnanty, małe gęste LDL oraz małe gęste cząsteczki HDL o dużej zawartości TG [349]. Te nieprawidłowości nie są izolowane, ale ściśle powiązane ze sobą. W cząsteczkach zarówno LDL, jak i HDL dochodzi do zmiennych modyfikacji budowy, które znajdują odzwierciedlenie w ich czynności. Należy zwłaszcza podkreślić, że u osób z cukrzycą typu 2 zwiększa się stężenie apoCIII [350]. Remnanty lipoprotein o dużej zawartości TG, małe gęste LDL i małe gęste HDL składają się razem na aterogeny profil lipidowy, który charakteryzuje się również wzrostem stężenia apoB z powodu zwiększenia liczby cząsteczek zawierających apoB. Szczególnie ważne jest to, że remnanty lipoprotein o dużej zawartości TG, w tym chylomikrony, VLDL i ich remnanty, zawierają tylko jedną cząsteczkę apoB, podobnie jak cząsteczki LDL. Złośliwy charakter dyslipidemii cukrzycowej nie jest więc zawsze ujawniany przez parametry lipidowe

wykorzystywane w praktyce klinicznej, ponieważ stężenie LDL-C może pozostać w zakresie wartości prawidłowych. Wzrost stężenia TG lub małe stężenie HDL-C obserwuje się u mniej więcej połowy osób z cukrzycą typu 2 [351]. Te nieprawidłowe cechy profilu lipidowego poprzedzają wystąpienie cukrzycy typu 2 o kilka lat i są częste u osób z otyłością centralną, zespołem metabolicznym i cukrzycą typu 2.

9.5.2. Dowody na korzyści z leczenia hipolipemizującego

9.5.2.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

Za główny cel leczenia hipolipemizującego w cukrzycy uznaje się stężenie LDL-C. W próbach klinicznych przeprowadzonych u osób z cukrzycą typu 2, a także podgrupach pacjentów z cukrzycą uczestniczących w głównych próbach klinicznych z użyciem statyn zgodnie wykazano istotny korzystny wpływ leczenia statynami na występowanie incydentów CVD u osób z cukrzycą typu 2 [64]. W metaanalizie stwierdzono, że leczenie statyną zmniejsza 5-letnią zapadalność na poważne incydenty CVD o 23% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l, niezależnie od początkowego stężenia LDL-C oraz innych elementów początkowej charakterystyki pacjentów [64]. Z metaanalizy CTT wynika również, że u osób z cukrzycą typu 2 względne zmniejszenie ryzyka jest podobne jak u osób bez cukrzycy, ale ze względu na to, że ryzyko bezwzględne jest większe, bezwzględne korzyści z leczenia również będą większe, co powoduje zmniejszenie liczby pacjentów, których trzeba leczyć, aby uniknąć jednego incydentu (NNT). Najnowsze badania wskazują na zwiększoną zapadalność na cukrzycę wśród pacjentów leczonych statynami [225]. Ten efekt nie powinien jednak zmniejszać wagi przywiązywanej do leczenia pacjentów, ponieważ pozostaje wypadkowa korzyści z leczenia w postaci zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

9.5.2.2. Triglicerydy i cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Korzyści kliniczne uzyskiwane dzięki leczeniu aterogennej dyslipidemii (duże stężenie TG i małe stężenie HDL-C) są wciąż przedmiotem dyskusji. Mimo że w badaniu *Helsinki Heart Study* stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów CVD pod wpływem gemfibrozilu, ani w badaniu FIELD, ani w badaniu ACCORD nie wykazano poprawy łącznych sercowo-naczyniowych wyników leczenia [261, 262, 265]. W badaniu FIELD nie udało się uzyskać istotnego zmniejszenia częstości występowania głównego punktu końcowego obejmującego incydenty CAD (zgonu z powodu CAD oraz zawały serca nieprowadzące do zgonu). Częstość występowania wszystkich incydentów CVD zmniejszyła się istotnie o 11%. W przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z badania FIELD stwierdzono, że fenofibrat zmniejszył częstość występowania incydentów CVD o 27% wśród pacjentów

ze zwiększonym stężeniem TG [$> 2,3$ mmol/l (204 mg/dl)] i małym stężeniem HDL-C (NNT = 23) [351]. W badaniu ACCORD potwierdzono te wyniki: pacjenci ze stężeniem TG w górnym tercylu [$\geq 2,3$ mmol/l (204 mg/dl)] oraz stężeniem HDL-C w dolnym tercylu [$\leq 0,88$ mmol/l (34 mg/dl)], stanowiący 17% wszystkich uczestników badania, odnieśli korzyści z dołączenia fenofibratu do simwastatyny [262].

Przeprowadzona *post hoc* analiza obejmująca pacjentów z małym stężeniem HDL-C [< 1 mmol/l (ok. 40 mg/dl)] i zwiększonym stężeniem TG [$> 1,8$ mmol/l (ok. 160 mg/dl)] uczestniczących w badaniu 4S wykazała, że względne ryzyko poważnego incydentu wieńcowego w grupie przyjmującej simwastatinę wyniosło 0,48, natomiast względne ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny — 0,44 [352]. Wyniki zgodne z powyższymi uzyskano w metaanalizie stosowania fibratów w prewencji CVD u 11 590 osób z cukrzycą typu 2, w której stwierdzono, że fibraty istotnie zmniejszyły o 21% ryzyko zawału serca nieprowadzącego do zgonu, ale nie miały wpływu na umieralność ogólną ani umieralność z przyczyn wieńcowych [353].

Koncepcja zwiększania stężenia HDL-C wydaje się atrakcyjna, jeżeli wziąć pod uwagę siłę zależności między małym stężeniem HDL-C a zwiększonym ryzykiem CVD w badaniach obserwacyjnych. Nie ma jednak dowodów klinicznych korzyści ze zwiększania stężenia HDL-C i ze względu na wielokierunkowe działanie podstawową strategią postępowania jest modyfikacja stylu życia.

9.5.3. Strategie leczenia u osób z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym

U wszystkich osób z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym należy zalecać zmiany stylu życia w celu poprawy aterogenego profilu lipidowego (patrz część 5). Poradnictwo żywieniowe powinno być dostosowywane do indywidualnych

potrzeb. Jeżeli nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C podczas stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn, leczenie skojarzone może spowodować dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C, ale dowody z badań z oceną klinicznych wyników leczenia są ograniczone [354]. Pacjenci z cukrzycą typu 2 w wieku < 40 lat, z krótkim czasem leczenia, bez innych czynników ryzyka, bez powikłań i ze stężeniem LDL-C $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) mogą nie potrzebować leków hipolipemizujących.

9.5.4. Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1 wiąże się z dużym ryzykiem CVD, zwłaszcza u pacjentów z mikroalbuminurią i chorobą nerek [355]. Konkluzywne dane przemawiają za słusznością twierdzenia, że hiperglikemia przyspiesza rozwój miażdżycy. Nowe dane podkreślają częste współistnienie zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 1, co określa się mianem „podwójnej cukrzycy” (*double diabetes*) i wiąże się ze wzrostem ryzyka CVD [356].

Profil lipidowy u osób z cukrzycą typu 1 i dobrą kontrolą glikemii jest „supernormalny” i charakteryzuje się mniejszym od prawidłowego stężeniem TG i LDL-C, natomiast stężenie HDL-C jest zwykle bliskie górnej granicy normy lub nieco zwiększone. Można to wyjaśnić podskórnym podawaniem insuliny, która zwiększa aktywność LPL w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych, w rezultacie przyspieszając obrót cząsteczek VLDL. W składzie zarówno cząsteczek HDL, jak i cząsteczek LDL następują jednak potencjalnie aterogenne zmiany. U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1 i mikroalbuminurią i/lub chorobą nerek zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C (o co najmniej 50%) za pomocą statyn jako leków pierwszego wyboru (w razie potrzeby można rozważać leczenie skojarzone) niezależnie od początkowego stężenia LDL-C.

Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u chorych na cukrzycę przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26. Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz mikroalbuminurią i/lub chorobą nerek zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C (o $\geq 50\%$) za pomocą statyn jako leków pierwszego wyboru niezależnie od początkowego stężenia LDL-C	I	C	[64, 357]
U pacjentów z cukrzycą typu 2 i CVD lub CKD, a także u osób bez CVD w wieku > 40 lat z $\geq$ jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CVD lub powikłaniami narządowymi zalecane docelowe stężenie LDL-C wynosi $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl), a dodatkowymi celami terapeutycznymi są stężenie nie-HDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) i stężenie apoB < 80 mg/dl	I	B	[62, 64]
U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 bez dodatkowych czynników ryzyka CVD czy powikłań narządowych głównym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl). Dodatkowymi celami terapeutycznymi są stężenie nie-HDL-C $< 3,4$ mmol/l (< 130 mg/dl) i stężenie apoB < 100 mg/dl	I	B	[62, 64]

apo — apolipoproteina; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

9.6. PACJENCI Z OSTRYMI ZESPÓŁAMI WIEŃCOWYMI I PACJENCI PODDAWANI PRZESKÓRNEJ INTERWENCJI WIEŃCOWEJ

U osób, u których niedawno wystąpił ACS, istnieje duże ryzyko ponownych incydentów sercowo-naczyniowych. Leczenie hipolipemizujące należy w takich przypadkach podejmować w kontekście wszechstronnej strategii leczenia ryzyka globalnego, która obejmuje zmiany stylu życia, leczenie czynników ryzyka oraz stosowanie leków kardioprotekcyjnych w pewnych podgrupach. W idealnych warunkach może to zostać dobrze skoordynowane poprzez uczestnictwo w wielodyscyplinarnym programie rehabilitacji kardiologicznej.

9.6.1. Szczegółne aspekty leczenia hipolipemizującego w ostrych zespołach wieńcowych

Dane z prób klinicznych dotyczących ACS [358–360] oraz metaanalizy przemawiają za rutynowym wczesnym rozpoczęciem intensywnego i długotrwałego leczenia statyną. W związku z tym zaleca się, aby rozpoczynać intensywne leczenie statyną w ciągu pierwszych 1–4 dni hospitalizacji z powodu ACS, dążąc do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C wynoszącego < 1,8 mmol/l (ok. 70 mg/dl) lub zmniejszenia stężenia LDL-C o 50%, jak podano w tabeli 11 dotyczącej celów leczenia. Stosowanie mniej intensywnego leczenia statyną należy rozważać u pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko niepożądanych efektów intensywnego leczenia (np. osoby w podeszłym wieku, z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek, a także z potencjałem interakcji z innym jednocześnie stosowanym niezbędnym leczeniem). Ezetimib powodował dalsze zmniejszenie stężenia LDL-C i przynosił dodatkowe korzyści (względne zmniejszenie ryzyka złożonego klinicznego punktu końcowego o 6,4%), kiedy stosowano go razem z simwastatyną u pacjentów po ACS [63]. Wyniki badań z użyciem inhibitorów PCSK9, do których włączano również pacjentów po ACS z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, są obiecujące [115, 116] i oczekiwane są definitywne badania z oceną klinicznych punktów końcowych.

Parametry lipidowe należy ocenić ponownie po 4–6 tygodniach od ACS w celu ustalenia, czy osiągnięto docelowe wartości oraz czy nie występują problemy dotyczące bezpieczeństwa leczenia. Następnie należy w razie potrzeby odpowiednio zmodyfikować schemat leczenia.

Suplementacja wysoko oczyszczonych PUFA z grupy omega-3 zmniejszyła umieralność wśród pacjentów po zawale serca w jednym badaniu, *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione* (GISSI-Prevenzione), ale nie wpłynęła na kliniczne wyniki leczenia w dwóch późniejszych próbach klinicznych, w których stosowano współczesne metody prewencji oparte na dowodach z badań naukowych (większość pacjentów otrzymywała statynę), i w związku z tym nie można jej zalecać w rutynowej praktyce [361]. Ponadto u osób po niedawnym ACS inhibitor

CETP dalcetrapib nie zmniejszył ryzyka ponownego incydentu sercowo-naczyniowego [362].

9.6.2. Szczegółne aspekty leczenia hipolipemizującego u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej

W metaanalizie indywidualnych danych pacjentów uzyskanych w 13 randomizowanych badaniach, w których uczestniczyło 3341 osób, wykazano, że poprzedzające leczenie dużą dawką statyny (czas trwania od > 2 tygodni do pojedynczej dawki) u pacjentów nieotrzymujących wcześniej statyn (11 badań) lub nasycanie dużą dawką statyny u chorych leczonych przewlekłe statyną zmniejszało częstość występowania zawałów serca w okresie okołozabiegowym oraz 30-dniową częstość występowania zdarzeń niepożądanych u osób poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) [363–365]. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem jednego, PCI wykonywano w stabilnej dławicy piersiowej lub w trybie nienagłym u pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). W jednym badaniu dotyczącym pierwotnej PCI, które uwzględniono w metaanalizie, stwierdzono poprawę przepływu wieńcowego [366]. U pacjentów poddawanych planowej PCI oraz osób z NSTEMI-ACS należy więc rozważać rutynowe krótkie wstępne leczenie lub nasycanie (u pacjentów otrzymujących statynę przewlekłe) dużą dawką statyny przed PCI (zalecenie klasy IIa, poziom dowodów A) [363–365]. Wstępne leczenie lub nasycanie dużą dawką statyny przed pierwotną lub opóźnioną PCI w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wymaga dalszych badań. Wstępne leczenie statyną jest również skuteczne jako metoda zmniejszania ryzyka pokontrastowego ostrego uszkodzenia nerek po koronarografii lub interwencji wieńcowej [367].

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ACS i osób poddawanych PCI przedstawiono w tabeli 27.

9.7. NIETYDOLNOŚĆ SERCA I WADY ZASTAWKOWE

9.7.1. Prewencja zapadalności na niewydolność serca u pacjentów z chorobą wieńcową

Wystąpienie niewydolności serca wiąże się z 3–4-krotnym wzrostem ryzyka umieralności i chorobowości w porównaniu z pacjentami bez tej choroby. Łączne analizy wyników RCT wskazują, że zmniejszanie stężenia cholesterolu za pomocą statyn ogranicza o 9–45% zapadalność na niewydolność serca wśród pacjentów z CAD [368, 369]. W 4 głównych prospektywnych RCT porównano bardziej i mniej intensywny schemat leczenia. Bardziej intensywne leczenie zmniejszało częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z ostrą lub stabilną CAD bez wcześniejszej niewydolności serca przeciętnie o 27% [358, 370–372]. Nie ma jednak dowodów, że statyny mogą zapobiegać niewydolności serca o etiologii innej niż niedokrwienność.

Tabela 27. Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Zaleca się, aby rozpoczynać lub kontynuować leczenie statyną w dużej dawce wkrótce po przyjęciu do szpitala u wszystkich pacjentów z ACS bez przeciwwskazań do stosowania statyn ani nietolerancji tych leków, niezależnie od początkowego stężenia LDL-C	I	A	[64, 358–360]
Jeżeli pomimo zastosowania największej tolerowanej dawki statyny nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C, u pacjentów po ACS należy rozważyć ezetimib w połączeniu ze statyną	IIa	B	[63]
Jeżeli pomimo zastosowania największej tolerowanej dawki statyny i/lub ezetimibu nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C, można rozważyć inhibitory PCSK9 w połączeniu z leczeniem hipolipemizującym bądź też w monoterapii lub w połączeniu z ezetimibem u pacjentów nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania	IIb	C	[115, 116]
Parametry lipidowe należy ocenić ponownie po 4–6 tygodniach od ACS w celu ustalenia, czy osiągnięto docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥ 50%, jeżeli początkowo wynosiło ono 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl), oraz czy nie występują problemy dotyczące bezpieczeństwa tego leczenia. Następnie należy w razie potrzeby odpowiednio zmodyfikować schemat leczenia	IIa	C	
U pacjentów poddawanych planowej PCI oraz pacjentów z NSTEMI-ACS należy rozważać rutynowe krótkie wstępne leczenie lub nasytanie (u pacjentów otrzymujących statynę przewlekłe) dużą dawką statyny przed PCI	IIa	A	[363–365]

ACS — ostry zespół wieńcowy; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; NSTEMI-ACS — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; PCSK9 — konwertaza proproteinowa typu 9 z rodziny subtilizyny/keksyny

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

9.7.2. Przewlekła niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca stężenie TC i LDL-C jest mniejsze niż u osób bez tej choroby. W przeciwieństwie do pacjentów bez niewydolności serca, w przypadku jej obecności małe stężenie TC wiąże się z gorszym rokowaniem. Nie zaleca się rutynowego podawania statyn u chorych z niewydolnością serca. W dwóch dużych RCT [373, 374] nie stwierdzono korzystnego wpływu na twarde punkty końcowe, takie jak umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz występowanie zawałów serca i udarów mózgu nieprowadzących do zgonu, mimo że leczenie wiązało się ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji [373, 375] oraz znacznym zmniejszeniem stężenia LDL-C i hs-CRP u pacjentów z głównie skurczową niewydolnością serca. Jednocześnie nie ma również dowodów szkodliwości leczenia statyną po wystąpieniu niewydolności serca, a więc nie ma potrzeby przerywania tego leczenia u osób otrzymujących już statyny. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 mogą przynosić niewielkie korzyści. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu GISSI-HF stwierdzono istotny wpływ na główny punkt końcowy (zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z powodu niewydolności serca) u pacjentów z niewydolnością serca w II–IV klasie czynnościowej według New York Heart Association (NYHA) [376].

9.7.3. Wady zastawkowe

Stenoza aortalna zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu. Za postulowanym związkiem między

stenozą aortalną a stężeniem LDL-C i Lp(a), a także między stężeniem cholesterolu a zwiększonym ryzykiem zwapnień zastawek biologicznych przemawiały również wcześnie niekontrolowane badania obserwacyjne, które wskazywały na to, że intensywne leczenie hipolipemizujące przynosi korzyści, spowalniając progresję stenozy aortalnej. Nie zostało to jednak potwierdzone w RCT [243, 377, 378]. W badaniach *Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression* (SALTIRE; 155 pacjentów; 80 mg atorwastatyny lub placebo), SEAS (1873 pacjentów; 40 mg simwastatyny i 10 mg ezetimibu lub placebo) oraz *Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin* (ASTRONOMER; 269 pacjentów; 40 mg rosuvastatyny lub placebo) nie udało się wykazać zmniejszenia częstości progresji stenozy aortalnej ani pokrewnych incydentów u pacjentów ze stenozą aortalną o nasileniu niewielkim do umiarkowanego. Warto jednak zauważyć, że w badaniu SEAS częstość występowania incydentów niedokrwiennych zmniejszyła się o 21%. Co więcej, w analizie *post hoc* danych z badań *Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid-Lowering Trial* (IDEAL) i *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) stosowanie statyny w dużej dawce w porównaniu ze zwykłą dawką statyny lub placebo nie wpłynęło na zapadalność na stenozę aortalną wśród osób bez rozpoznanej stenozy aortalnej [379]. Stwardnienie zastawki aortalnej (zwapnienia płatków aortalnych bez upośledzenia ich ruchu ani istotnego przez zastawkowego gradientu ciśnienia) wiąże

Tabela 28. Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z niewydolnością serca lub wadą zastawkową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Nie zaleca się leczenia hipolipemizującego za pomocą statyn (ale nie jest ono również szkodliwe) u pacjentów z niewydolnością serca, jeżeli nie występują inne wskazania do stosowania tych leków	III	A	[373, 374]
Można rozważyć PUFA z grupy omega-3 w dawce 1 g/d. w połączeniu z optymalnym leczeniem u pacjentów z niewydolnością serca	IIb	B	[376]
Leczenie hipolipemizujące nie jest zalecane u pacjentów ze stenozą aortalną bez CAD, jeżeli nie występują inne wskazania do stosowania tych leków	III	A	[243, 377, 378]

CAD — choroba wieńcowa; PUFA — wielonienasycone kwasy tłuszczowe

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

się ze zwiększonym ryzykiem CAD nawet w przypadku braku innych czynników ryzyka. U takich pacjentów statyny, działające we wcześniejszym stadium choroby, mogłyby wywierać korzystny wpływ na zarówno wadę zastawki aortalnej, jak i progresję CAD, ale ta kwestia wymaga dalszych badań [380]. Jeżeli chodzi o reumatyczną stenozę mitralną i biologiczne protezy zastawkowe, to małe badania obserwacyjne wskazują na korzyści z leczenia statynami [381, 382].

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z niewydolnością serca i wadami zastawkowymi przedstawiono w tabeli 28.

9.8. CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Choroby autoimmunologiczne, w tym reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, łuszczyca i zespół antyfosfolipidowy, charakteryzują się nasileniem miażdżycy i w związku z tym większą chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną [383–385]. Uważa się, że układ immunologiczny odgrywa rolę w patogenezie miażdżycy. W procesach tych uczestniczą komponenty zapalne odpowiedzi immunologicznej, a także elementy autoimmunologiczne (np. autoprzeciwciała, autoantygeny i autoreaktywne limfocyty). Choroby autoimmunologiczne charakteryzują się zapaleniem naczyń i dysfunkcją śródbłonna. Należy więc zwracać szczególną uwagę na leczenie konwencjonalnych czynników ryzyka CVD, w tym zaburzeń lipidowych. W tej sytuacji statyny skutecznie

Tabela 29. Zalecenie dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w chorobach autoimmunologicznych

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Nie zaleca się powszechnego stosowania leków hipolipemizujących	III	C

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

zmniejszają aktywność choroby, występowanie incydentów sercowo-naczyniowych oraz umieralność (zwłaszcza w prewencji pierwotnej), natomiast przerwanie ich stosowania prowadzi do wzrostu częstości występowania zawałów serca i zgonów [386]. Nie ma jednak jednoznacznych wskazań do stosowania leczenia hipolipemizującego tylko na podstawie samej obecności choroby autoimmunologicznej (tab. 29). Co więcej, w przypadku takich pacjentów nie wyznaczono innych docelowych wartości stężenia LDL-C niż takich, jakie wynikają z indywidualnego całkowitego ryzyka.

9.9. PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Przewlekłą chorobę nerek definiuje się jako nieprawidłowości budowy lub czynności nerek występujące przez ponad 3 miesiące, które mają implikacje dla stanu zdrowia. Dzieli się ją na podstawie GFR na 5 kategorii [387]. W populacji osób dorosłych zmniejszająca się GFR wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD niezależnie od innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [388–391]. Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z CKD w stadium 3. i 4. jest odpowiednio 2- i 3-krotnie większa w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek [391]. U pacjentów z CKD i CVD umieralność jest znacznie większa niż u chorych z CVD i prawidłową czynnością nerek [392]. Pacjentów z CKD zalicza się więc do grupy dużego (CKD w stadium 3.) lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (CKD w stadium 4.–5. lub dializoterapia) i nie ma potrzeby stosowania u nich modeli służących do szacowania ryzyka.

9.9.1. Profil lipoprotein w przewlekłej chorobie nerek

Profil lipidowy u pacjentów z CKD charakteryzuje się zarówno ilościowymi, jak i jakościowymi nieprawidłowościami, które zwiększają się wraz ze spadkiem GFR i są najbardziej nasilone u osób ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). W początkowych stadiach CKD dochodzi do wzrostu stężenia TG i zmniejszenia stężenia HDL-C. Wzrost stężenia TG wynika zarówno ze zwiększonego wytwarzania, jak i upośledzenia eliminacji lipoprotein o dużej zawartości TG z powodu zmian enzymów i białek regulatorowych. W rezultacie dochodzi do wyraźnego wzrostu stężenia nie-HDL-C i apoB. W obrębie podklas LDL następuje przesunięcie w kierunku większej zawartości małych gęstych cząsteczek LDL. U pacjentów z ESRD katabolizm LDL ulega znacznemu

spowolnieniu, co prowadzi do istotnego wzrostu zarówno stężenia TC, jak i stężenia LDL-C. Stężenie Lp(a) w osoczu również zaczyna się zwiększać wcześniej w przebiegu choroby z powodu wydłużonego czasu pozostawiania tych cząsteczek w krwioobiegu. W sumie u większości pacjentów z CKD stopnia 3.–5. występuje hiperlipidemia mieszana, a profil lipidowy jest wysoce aterogenny, z niekorzystnymi zmianami wszystkich lipoprotein.

9.9.2. Dowody na korzyści z leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

W przeglądzie systematycznym 50 badań z udziałem 45 285 pacjentów oceniono korzyści i szkody wynikające ze stosowania statyn w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (47 badań) bądź stosowaniem innej statyny (3 badania) u osób dorosłych z CKD, ale bez CVD na początku obserwacji [393]. Statyny zmniejszały częstość występowania zgonów i poważnych incydentów wieńcowych o 20%, natomiast ich wpływ na obecność udarów mózgu i czynność nerek okazał się niepewny. Te wyniki są zgodne z wynikami metaanalizy 11 RCT obejmujących 21 293 pacjentów z CKD, z których 6857 było dializowanych [394]. U osób z CKD, które nie były dializowane, leczenie statynami zmniejszyło umieralność ogólną o 34%, umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 31%, częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 45%, a udarów mózgu o 34%. Wśród pacjentów dializowanych leczenie statynami nie miało wpływu na umieralność ogólną i częstość występowania udarów mózgu, ale zmniejszyło umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 21%, a częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 19%. Przewlekła choroba nerek w stadium 5. (lub wymagająca dializoterapii) jest w istocie stanem bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, w którym na rokowanie wpływają różne czynniki. Wyniki RCT z zastosowaniem leczenia modyfikującego parametry lipidowe nie dostarczyły przekonujących dowodów zmniejszenia częstości występowania incydentów CVD u tych chorych.

W badaniu *Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie* (4D), przeprowadzonym w grupie 1200 pacjentów z cukrzycą leczonych hemodializami, podawanie atorwastatyny nie wpłynęło korzystnie na główny złożony punkt końcowy obejmujący CVD [395]. W badaniu *A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events* (AURORA), w którym uczestniczyło 2776 pacjentów leczonych hemodializami, rosuvastatyna spowodowała oczekiwane zmniejszenie stężenia LDL-C, ale nie wpłynęła istotnie na złożony punkt końcowy obejmujący CVD [396]. Te neutralne wyniki podważają korzyści ze stosowania statyn u tych pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których rokowanie jest niekorzystne.

W badaniu SHARP [397] stosowanie kombinacji simwastatyny i ezetimibu wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnych incydentów o etiologii miażdżycowej (zgon z przyczyn wieńcowych, zawał serca, udar mózgu inny niż krwotoczny lub dowolna rewaskularyzacja) w porównaniu z placebo u osób z CKD w stadium 3A–5. Ta próba kliniczna nie miała wystarczającej mocy statystycznej, aby można było ocenić oddzielnie wpływ leczenia na główny punkt końcowy u pacjentów leczonych lub nieleczonych dializami, ale uzyskano dobre dowody statystyczne, że proporcjonalne efekty leczenia u osób poddawanych dializoterapii różniły się od efektów leczenia u pacjentów, którzy nie byli dializowani. Ryzyko sercowo-naczyniowe u uczestników badania SHARP było zasadniczo znacznie mniejsze niż w badaniach AURORA i 4D, co znalazło odzwierciedlenie w mniejszej częstości występowania incydentów i mniejszej umieralności.

Analiza efektywności kosztowej stosowania statyn w ramach pierwotnej prewencji CVD w populacji z CKD [398] wykazała, że leki te zmniejszały bezwzględne ryzyko CVD u pacjentów z CKD, ale te korzyści były częściowo znoszone przez zwiększone ryzyko rhabdomyolizy oraz konkurencyjne zagrożenia związane z CKD. Przegląd systematyczny korzyści i szkód w związku ze stosowaniem statyn u pacjentów z czynnym przeszczepem nerki objął 3465 osób bez CAD, które oceniano w 22 badaniach. Autorzy przeglądu doszli do wniosku, że statyny mogą zmniejszać częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, ale ocena efektów leczenia była nieprecyzyjna; z powodu heterogenności nie można było porównać różnych schematów leczenia statyną i zalecane są dalsze badania [228].

9.9.3. Bezpieczeństwo leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Kwestie bezpieczeństwa i modyfikacji dawkowania są ważne w zaawansowanych stadiach (3.–5.) CKD, ponieważ zdarzenia niepożądane często zależą od dawki i wynikają ze zwiększonego stężenia leku we krwi. Należy preferować leki i dawki, w przypadku których wykazano korzyści w RCT przeprowadzonych w tej grupie pacjentów [399]. Skuteczność pod względem zapobiegania incydentom wieńcowym udokumentowano dla fluwastatyny w dawce 80 mg, atorwastatyny w dawce 20 mg, rosuvastatyny w dawce 10 mg, kombinacji 20 mg simwastatyny i 10 mg ezetimibu, prawastatyny w dawce 40 mg oraz simwastatyny w dawce 40 mg. Mniejsze dawki od tych, które stosowano w próbach klinicznych, mogą być właściwe w krajach azjatyckich oraz u pacjentów poddanych politerapii lub z chorobami współistniejącymi. Co więcej, preferowane mogą być te statyny, które są eliminowane głównie drogą metabolizmu wątrobowego (fluwastatyna, atorwastatyna, pitawastatyna). Metabolizowane przez CYP3A4 mogą być przyczyną działań niepożądanych z powodu interakcji lekowych, a więc wymagana jest szczególna ostrożność.

Tabela 30. Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą chorobą nerek (CKD)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Pacjentów z CKD w stadium 3.–5. należy zaliczać do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego	I	A	[388–392]
U pacjentów z CKD, którzy nie wymagają dializ, wskazane jest stosowanie statyn lub kombinacji statyny i ezetimibu	I	A	[393, 394, 397]
U pacjentów z CKD, którzy wymagają dializ i nie występuje u nich CVD o etiologii miażdżycowej, nie należy rozpoczynać podawania statyn	III	A	[395, 396]
U pacjentów, którzy w momencie rozpoczynania dializoterapii otrzymują już statynę, ezetimib lub kombinację statyny i ezetimibu, należy kontynuować podawanie tych leków, zwłaszcza u osób z CVD	IIa	C	
U dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki można rozważać leczenie statyną	IIb	C	

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

9.9.4. Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Na podstawie dowodów dotyczących leczenia hipolipemizującego u pacjentów z CKD organizacja *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) opracowała uaktualnione zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego w CKD [399]. Nasze zalecenia, zgodne z powyższymi, ale koncentrujące się na pacjentach z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka wystąpienia CVD, zostały podsumowane w tabeli 30.

9.10. TRANSPLANTACJA (TAB. 31)

Zaburzenia lipidowe są częste u pacjentów po przeszczepieniu narządu lito i przyczyniają się do rozwoju u tych chorych zarówno choroby naczyń o etiologii miażdżycowej, jak i waskulopatii tętnic przeszczepionego narządu, co prowadzi do występowania poważnych incydentów naczyniowych. Częstymi przyczynami zaburzeń lipidowych u tych pacjentów są cukrzyca, otyłość, zespół metaboliczny i CKD.

Leczenie immunosupresyjne również wywiera ważny niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów. Glukokortykoidy

Tabela 31. Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów po transplantacji

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów po transplantacji potrzebne są strategie globalnego leczenia ryzyka sercowo-naczyniowego	I	C	
U pacjentów po transplantacji jako leki pierwszego rzutu należy rozważać statyny. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, które później ostrożnie się zwiększa, zwracając uwagę na potencjał interakcji lekowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących cyklosporynę	IIa	B	[402]
U pacjentów, którzy nie tolerują statyn, a także osób z istotnymi zaburzeniami lipidowymi i dużym rezydualnym ryzykiem mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, można rozważyć alternatywne lub dodatkowe leczenie: ezetimibem u tych pacjentów, u których główną nieprawidłowością jest duże stężenie LDL-C, a fibratem u tych osób, u których główne nieprawidłowości to hipertriglicerydemia i/lub małe stężenie HDL-C	IIb	C	

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

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

steroidy powodują przyrost masy ciała i nasilają oporność na insulinę, co prowadzi do wzrostu stężenia TC, VLDL i TG, a także wielkości i gęstości cząsteczek LDL. Inhibitory kalcyneuryny zwiększają aktywność lipazy wątrobowej, zmniejszają aktywność LPL i wiążą LDLR, co powoduje ograniczenie eliminacji aterogennych lipoprotein. Większy niekorzystny wpływ na profil lipidowy obserwuje się w przypadku cyklosporyny niż takrolimus. Sirolimus, strukturalny analog takrolimusu, wywołuje zaburzenia lipidowe u prawie połowy pacjentów otrzymujących ten lek. Wskazane jest poradnictwo dotyczące zdrowych zmian stylu życia podobnie jak u innych osób z grupy zwiększonego ryzyka CVD.

Statyny wywierają podobny wpływ na lipidy u biorców przeszczepu jak w populacji ogólnej. Mimo że dane z randomizowanych prób klinicznych wskazują, że leki te mogą poprawiać wyniki leczenia u pacjentów po przeszczepieniu serca [400–402] lub nerek [403], nie ma zbyt wielu danych

na temat twardych punktów końcowych. W niedawnym przeglądzie systematycznym stwierdzono silny trend w kierunku mniejszej częstości występowania CVD i umieralności wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki, których leczono statynami [403]. Trzeba brać pod uwagę kilka potencjalnych interakcji, zwłaszcza z cyklosporyną, która jest metabolizowana przez CYP3A4 i może zwiększać układową ekspozycję na statynę oraz ryzyko miopatii. Fluwastatyna, prawastatyna, pitawastatyna i rosuvastatyna charakteryzują się mniejszym potencjałem interakcji [402]. Takrolimus również jest metabolizowany przez CYP3A4, ale wydaje się, że w porównaniu z cyklosporyną cechuje go mniejszy potencjał szkodliwych interakcji ze statynami. Innych leków, które wpływają na aktywność CYP3A4, należy w miarę możliwości unikać i stosować je z wyjątkową ostrożnością u pacjentów otrzymujących zarówno inhibitory kalcyneuryny, jak i statyny. Statyny zaleca się jako leki hipolipemizujące pierwszego rzutu u pacjentów po transplantacji. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, a następnie ostrożnie je zwiększać, zwracając uwagę na możliwość interakcji lekowych. U osób otrzymujących cyklosporynę zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki prawastatyny lub fluwastatyny. U pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, którzy nie mogą przyjmować statyn, jako alternatywny lek w przypadku dużego stężenia LDL-C można rozważyć ezetimib [404]. Nie ma dla niego żadnych danych dotyczących klinicznych wyników leczenia i dlatego powinien on być zasadniczo rezerwowany do stosowania jako lek drugiego rzutu. Ostrożność jest konieczna również w przypadku podawania fibratów, ponieważ leki te mogą zmniejszać stężenie cyklosporyny, a także wywoływać miopatię. Wymagana jest bardzo duża ostrożność, jeżeli planuje się skojarzone leczenie fibratem i statyną. Cholestyramina nie jest skuteczna w monoterapii u pacjentów po przeszczepieniu serca, natomiast stwarza ryzyko zmniejszenia wchłaniania leków immunosupresyjnych, które można zminimalizować, podając te leki w odpowiednim odstępie czasowym.

9.11. CHOROBA TĘTNIC OBWODOWYCH

Kategoria PAD obejmuje wszystkie lokalizacje naczyniowe, w tym tętnice szyjne, kręgosłupowe, kończyn górnych, kręgosłupowe, nerkowe oraz kończyn dolnych. Chorobę aorty często również zalicza się do tej kategorii [405]. Choroba tętnic obwodowych jest częstym przejawem miażdżycy i u takich pacjentów istnieje zwiększone ryzyko incydentów wieńcowych, a PAD jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [405, 406]. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe spowodowało, że PAD zalicza się do stanów charakteryzującym się ryzykiem równoważnym ryzyku u pacjentów z CAD („ekwiwalent ryzyka”) i należy stosować takie same strategie terapeutyczne jak w prewencji wtórnej. Pomimo dużego ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych pacjenci

z PAD są jednak zwykle niedostatecznie leczeni w porównaniu z pacjentami z CAD [406].

9.11.1. Choroba tętnic kończyn dolnych

Dla choroby tętnic kończyn dolnych diagnostyczna jest mała wartość ABI ($< 0,9$). Zarówno małe ($< 0,9$), jak i duże wartości ABI ($> 1,4$, co wynika ze wzrostu sztywności tętnic) pozwalają przewidywać chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Leczenie hipolipemizujące zmniejsza ryzyko niedokrwiennych incydentów sercowo-naczyniowych oraz pogorszenia chromania przestankowego, a zarazem zwiększa sprawność chodu. Jeżeli chodzi o incydenty sercowe, to w przeglądzie systematycznym 18 prób klinicznych z udziałem $> 10\,000$ pacjentów z różnym stężeniem cholesterolu, od prawidłowego do zwiększonego, stwierdzono, że leczenie hipolipemizujące u osób ze zmianami miażdżycowymi w kończynach dolnych wiązało się ze zmniejszeniem łącznej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 20%, a także nieistotnym zmniejszeniem umieralności ogólnej o 14% [407]. Jeżeli zaś chodzi o miejscowe wyniki leczenia w obrębie kończyny, to w rejestrze *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH) stosowanie statyn wiązało się ze zmniejszeniem częstości niepożądanych wyników leczenia kończyny o ok. 18% [408]. Nawet w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby (krytyczne niedokrwienie kończyny) leczenie statyną zmniejszało roczną umieralność i częstość występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zwiększało przeżywalność bez amputacji [409].

9.11.2. Choroba tętnic szyjnych

Mimo że nie ma randomizowanych prób klinicznych, w których oceniono by, czy leczenie hipolipemizujące zmniejsza częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów bez wcześniejszego takiego incydentu rekrutowanych na podstawie obecności miażdżycy tętnic szyjnych, leczenie hipolipemizujące spowodowało zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu w wielu badaniach. W metaanalizie RCT, do których włączono $> 90\,000$ pacjentów, Amarenco i wsp. [410] stwierdzili, że leczenie statyną wiązało się ze zmniejszeniem zapadalności na wszystkie rodzaje udaru mózgu w różnych populacjach o 21%, a efekt ten zależał głównie od wielkości zmniejszenia stężenia LDL-C. Leczenie statynami w RCT powodowało zmniejszenie IMT w tętnicach szyjnych [410, 411], ale predykcyjna rola tego biomarkera (w przeciwieństwie do obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych) została nieco zakwestionowana w świetle najnowszych danych [60]. Niewielka regresja miażdżycy w tętnicach szyjnych pod wpływem niacyny, którą obserwowano w większości, ale nie we wszystkich badaniach z wykorzystaniem metod obrazowania, nie znalazła potwierdzenia w postaci klinicznych korzyści z leczenia w badaniach AIM-HIGH i HPS2-THRIVE [251, 252].

9.11.3. Zmiany w tętnicach siatkówki

Zmiany miażdżycowe w tętnicach siatkówki korelują ze stężeniem TC, LDL-C, TG i apoB, a także z CAD [412]. Fenofibrat zmniejsza progresję retinopatii cukrzycowej [413, 414].

9.11.4. Prewencja wtórna u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej

Obecność tętniaka aorty brzusznej jest stanem związanym z ryzykiem równoważnym ryzyku u pacjentów z CAD i wiąże się z wiekiem, płcią męską, CVD o etiologii miażdżycowej w wywiadach osobistych, paleniem tytoniu, nadciśnieniem tętniczym oraz zaburzeniami lipidowymi [415], natomiast u pacjentów z cukrzycą ryzyko tętniaka aorty brzusznej jest zmniejszone.

Obecnie nie ma prób klinicznych dotyczących zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku leczenia hipolipemizującego u pacjentów z tym stanem. W przeglądach systematycznych [416], w większości opartych na retrospektywnych nierandomizowanych badaniach, stwierdzono, że wciąż nie ma konkluzyjnych dowodów zmniejszania przez statyny chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym. W RCT, w której porównywano atorwastatinę w dawce 20 mg z placebo, stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowych, zawały serca, udary mózgu i niestabilną dławicę piersiową w grupie 100 pacjentów poddanych niekardiologicznym operacjom naczyniowym, w tym naprawie tętniaka aorty brzusznej [417]. W innej podwójnie zaślepionej próbie klinicznej kontrolowanej placebo u 497 pacjentów poddanych operacji naczyniowej leczenie fluwastatiną (80 mg/d.) w okresie okołoperacyjnym wiązało się z poprawą pooperacyjnych sercowych wyników leczenia [418].

Na podstawie niedawnej metaanalizy można sądzić, że leczenie statyną prawdopodobnie zapobiega powiększaniu się małych (średnica < 55 mm) tętniaków aorty brzusznej [419].

9.11.5. Miażdżycza tętnic nerkowych

Mimo że leczenie hipolipemizujące nie zostało nigdy zbadane w RCT u pacjentów z miażdżycą tętnic nerkowych, w niedawnym badaniu populacyjnym wykazano, że u osób w wieku > 65 lat z miażdżycą tętnic nerkowych ryzyko złożonego punktu końcowego obejmującego poważne incydenty sercowe i nerkowe (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, ostra niewydolność nerek, dializy oraz zgon) było istotnie mniejsze wśród przyjmujących statyny niż tych, którzy nie byli nimi leczeni [420].

Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów z PAD przedstawiono w tabeli 32.

9.12. UDAR MÓZGU

Udar mózgu ma różnorodną etiologię, która obejmuje zatorowość sercowopochodną (często związaną z migotaniem

Tabela 32. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (PAD) (w tym chorobą tętnic szyjnych)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
PAD jest stanem związanym z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i u tych pacjentów zaleca się leczenie hipolipemizujące, głównie statynami	I	A	[407, 421]
Leczenie statyną należy rozważyć w celu zapobiegania progresji tętniaka aorty brzusznej	IIa	B	[419]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

przedstonków), zmiany miażdżycowe i zakrzepowo-zatorowe w tętnicach szyjnych i początkowym odcinku aorty, chorobę małych naczyń mózgowych oraz krwawienie śródczaszkowe (w tym śródmózgowe i podpajęczynówkowe). Zaburzenia lipidowe mogą odgrywać różną rolę w patogenezie udaru w zależności od jego etiologii. Zależność między zaburzeniami lipidowymi a incydentami miażdżycowo-zakrzepowymi, w tym udarami mózgu i przemijającymi atakami niedokrwieniami (TIA), została dobrze poznana, natomiast związek zaburzeń lipidowych z innymi typami udaru jest niepewny. Niezależnie od tego zasadnicze znaczenie ma również kontrola innych czynników etiologicznych, takich jak nadciśnienie tętnicze.

9.12.1. Pierwotna prewencja udaru mózgu

Leczenie statynami u osób dorosłych z grupy dużego ryzyka CVD z powodu zwiększonego stężenia LDL-C lub innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego, a także u osób z rozpoznaną CVD zmniejsza ryzyko udaru niedokrwienego i TIA [64, 69, 128, 330, 422–426]. Ryzyko pierwszego udaru niedokrwienego zmniejsza się o 21% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l [64], a efekt ten jest podobny u mężczyzn i kobiet [65]. Korzystne efekty leczenia utrzymują się w trakcie długoterminowej obserwacji [427]. Niedawna metaanaliza RCT u osób w wieku > 65 lat z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, ale bez rozpoznanej CVD wykazała, że statyny istotnie zmniejszają częstość występowania zawału serca i udaru mózgu, ale nie powodują istotnego zwiększenia przeżywalności w krótkoterminowej obserwacji [327]. Bardziej intensywne leczenie hipolipemizujące za pomocą statyn wiąże się z mniejszym ryzykiem udaru mózgu w porównaniu z mniej intensywnym leczeniem [64, 65, 128, 422]. Obawy dotyczące zwiększonego ryzyka udaru krwotocznego podczas leczenia statynami nie wydają się uzasadnione [423]. Dołączenie ezetimibu do simwastatyny u pacjentów po ACS wywarło dodatkowy korzystny wpływ

Tabela 33. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących w ramach pierwotnej i wtórnej prewencji udaru mózgu

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się leczenie statyną w celu osiągnięcia uznanych celów terapeutycznych w ramach pierwotnej prewencji udaru mózgu	I	A	[64, 65, 422, 426]
Leczenie hipolipemizujące jest zalecane w ramach pierwotnej prewencji udaru mózgu u pacjentów z innymi postaciami klinicznymi CVD	I	A	[63–65, 422, 426]
Intensywne leczenie statyną jest zalecane w ramach wtórnej prewencji udaru mózgu u pacjentów z wywiadami udaru niedokrwinnego lub TIA o etiologii innej niż zatorowość sercowopochodna	I	A	[422, 428]

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; TIA — przemijający atak niedokrwienności

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

na występowanie udaru niedokrwinnego oraz wszystkich udarów (w tym drugim przypadku z graniczną istotnością statystyczną) [63]. Niacyna nie zmniejszyła częstości występowania udarów mózgu w trakcie długoterminowej obserwacji u pacjentów z CVD w badaniach AIM-HIGH i HPS2-THRIVE [251, 252]. Co więcej, zwiększona częstość występowania udarów niedokrwiniowych w badaniu AIM-HIGH oraz trend ($p = 0,08$) w kierunku zwiększonej częstości występowania udarów krwotocznych w badaniu HPS2-THRIVE wywołały obawy i przyczyniły się do zakończenia badania AIM-HIGH przed planowanym terminem. Skuteczność pod względem pierwotnej prewencji udaru wpłynęła na ogólne wskazanie do rozpoczynania leczenia statynami u wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą o etiologii miażdżycowej, a także osób z grupy dużego ryzyka wystąpienia CVD, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 33.

9.12.2. Wtórna prewencja udaru mózgu

Po udarze mózgu lub TIA u pacjentów istnieje ryzyko nie tylko ponownego incydentu naczyniowo-mózgowego, ale również innych poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca. Leczenie statynami w ramach prewencji wtórnej zmniejsza ryzyko ponownego udaru (o 12%), zawału serca i zgonu z przyczyn naczyniowych

[422, 428]. W analizie połączonych danych z wielu ośrodków leczenie statyną w momencie wystąpienia TIA wiązało się z mniejszym ryzykiem wczesnego ponownego udaru u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej, co przemawia za jak najwcześniejszym rozpoczynaniem podawania statyn po udarze [429]. Etiologia udaru może jednak wpływać na odpowiedź na statyny: wydaje się, że największe korzyści odnoszą pacjenci z incydentem naczyniowo-mózgowym o etiologii miażdżycowo-zakrzepowej, natomiast ci z udarem krwotocznym mogą nie odnosić korzyści [422].

9.13. PACJENCI ZAKAŻENI LUDZKIM WIRUSEM UPOŚLEDZENIA ODPORNOŚCI

U pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) typowo stwierdza się małe stężenie TC i LDL-C, a także małe stężenie HDL-C i zwiększone stężenie TG [430, 431]. Leczenie antyretrowirusowe (ART), określane też mianem wysoce aktywnego leczenia antyretrowirusowego (HAART), kiedy stosuje się kombinację leków antyretrowirusowych, powoduje znaczny wzrost stężenia TC, LDL-C i TG, natomiast stężenie HDL-C pozostaje małe. Wielkość zmian parametrów lipidowych różni się zarówno między klasami leków antyretrowirusowych, jak i między lekami należącymi do tej samej klasy. Nowsze inhibitory proteazy, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) oraz inhibitory integrazy wpływają w mniejszym stopniu na metabolizm lipoprotein. Leczenie antyretrowirusowe zmniejsza również wrazliwość tkanek na insulinę oraz sprzyja nadciśnieniu tętniczemu i redystrybucji tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia, obejmująca lipoatrofię, czyli zanik tkanki tłuszczowej w obrębie twarzy, pośladków i kończyn, oraz/lub lipohipertrofię, czyli gromadzenie się tkanki tłuszczowej w obrębie sutków, szyi, pleców lub brzucha), które dodatkowo przyczyniają się do ryzyka CVD. U pacjentów zakażonych HIV ryzyko CVD jest większe w porównaniu z osobami niezakażonymi HIV (RR 1,61; 95% CI 1,43–1,83), a ART, zwłaszcza z użyciem starszych inhibitorów proteazy, powoduje dalsze zwiększenie tego ryzyka (RR 2,00; 95% CI 1,70–2,37) [431–433]. Ryzyko CVD pozostaje duże nawet po uwzględnieniu tradycyjnych czynników ryzyka [434]. Leczenie antyretrowirusowe może szczególnie przyspieszać występowanie incydentów związanych z CAD u młodych mężczyzn z zaburzeniami lipidowymi, którzy dużo palą. Bezwzględny wzrost ryzyka CVD w związku z ART jest jednak umiarkowany i powinien być postrzegany w perspektywie korzyści z leczenia zakażenia HIV.

Zmiany sposobu odżywiania się oraz systematyczna aktywność fizyczna, a także zamiana na inny schemat ART mogą korzystnie wpłynąć na zaburzenia lipidowe, ale większość pacjentów wciąż wymaga farmakoterapii w celu osiągnięcia docelowych parametrów lipidowych. Statyny są skuteczne, ale trzeba brać pod uwagę interakcje z ART. Statyny metabolizowane w wątrobie przez CYP3A4 lub CYP2C9 mogą wchodzić w interakcje lekowe z inhibitorami proteazy i lekiem z grupy

Wybór leczenia hipolipemizującego

Ostatnia aktualizacja tabeli — sierpień 2013 r. Pełne informacje dostępne pod adresami:
www.hiv-druginteractions.org oraz www.hiv-druginteractionslite.org

		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
statyny	atorwastatyna	↑	↑	↑ 153%	↑	↑ 490%	↑	↓ 43%	↓ 37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluwastatyna	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lowastatyna	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	prawastatyna	↔	↑ 81%	↔	↑	↔	↓ 50%	↓ 44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rosuwastatyna	↑ 213%	↑ 48%	↑ 8%	↑	↑ 107%	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↑ 48%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	simwastatyna	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓ 68%	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
fibraty	bezafibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	klofibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔
	fenofibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	gemfibrozil	↓	↓	↓	↓	↓ 41%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	ezetimib	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Objaśnienia kolorów:

↔ Nie oczekuje się klinicznie istotnej interakcji

↑ Te leki nie powinny być podawane razem

↑ Potencjalna interakcja, która może wymagać modyfikacji dawkowania lub ścisłego monitorowania

↓ Potencjalna interakcja o przewidywanym małym nasileniu [zwiększenie pola pod krzywą (AUC) < 2 razy lub spadek o < 50%]. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania *a priori*

Objaśnienia znaków

↑ Potencjalne zwiększenie ekspozycji na lek hipolipemizujący

↓ Potencjalne zmniejszenie ekspozycji na lek hipolipemizujący

↔ Bez istotnego efektu

↑↑ Potencjalne zwiększenie ekspozycji na lek przeciwko zakażeniu HIV

↓↓ Potencjalne zmniejszenie ekspozycji na lek przeciwko zakażeniu HIV

Skróty nazw leków antyretrowirusowych: ATV/r — atazanawir/ritonawir; DRV/r — darunawir/ritonawir; FPV/r — fosamprenawir/ritonawir; IDV/r — indinawir/ritonawir; LPV/r — lopinawir/ritonawir; SQV/r — sakwinawir/ritonawir; EFV — efawirenz; ETV — etawiryna; NVP — newirapina; RPV — rilpiviryna; MVC — marawirok; EVG/c — elwitegrawir/kobicistat; RAL — raltegrawir; ABC — abakawir; FTC — emtricytabina; 3TC — lamiwudyna; TDF — tenofovir; ZDV — zidowudyna

^aAtazanawir bez ritonawiru

Liczby wskazują zwiększenie lub zmniejszenie AUC stężenia leku hipolipemizującego obserwowane w badaniach interakcji lekowych

Uzupełniająca rycina B. Baza danych *University of Liverpool* na temat interakcji leków stosowanych w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)

NNRTI, efawirenzem. Prawastatyna nie jest istotnie metabolizowana przez układ izoenzymów CYP, a więc jest preferowaną statyną u osób zakażonych HIV. Do innych preferowanych statyn należą atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna i rosuwastatyna, ale należy zachowywać ostrożność. Nie zaleca się stosowania simwastatyny ani lowastatyny w połączeniu z dowolnym inhibitorem proteazy ani efawirenzem. Bardzo pomocnym narzędziem do sprawdzania interakcji lekowych jest baza danych *University of Liverpool* na temat interakcji leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (<http://www.hiv-druginteractions.org>; uzupełniająca rycina B). U pacjentów,

którzy nie tolerują leczenia statyną, rozwiązaniem może być podawanie ezetimibu [435]. Jeżeli dominuje hipertriglicerydemia, można przepisywać fibraty i oleje rybne [436]. Nie zaleca się stosowania leków wiążących kwasy żółciowe, ponieważ powodują one wzrost stężenia TG, a ich wpływ na wchłanianie się leków antyretrowirusowych nie został zbadany.

Nie ma danych na temat wpływu statyn, ezetimibu lub fibratów na incydenty sercowo-naczyniowe u pacjentów zakażonych HIV, u których występują zaburzenia lipidowe.

Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów zakażonych HIV przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34. Zalecenie dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Leczenie hipolipemizujące (głównie statynami) należy rozważyć u pacjentów zakażonych HIV z zaburzeniami lipidowymi w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C zgodnie z definicją dla osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego	IIa	C

LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

9.14. ZABURZENIA PSYCHICZNE

Obecność poważnej choroby psychicznej, takiej jak schizofrenia lub choroba dwubiegunowa, wpływa niekorzystnie na ryzyko rozwoju CVD. Wiąże się to z niezdrowym stylem życia większości z tych pacjentów (siedzący tryb życia, nie zrównoważona dieta, palenie tytoniu), ale również ze stosowaną u nich farmakoterapią. Niektóre leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwłukowe i stabilizujące nastrój przyczyniają się do przyrostu masy ciała i zaburzeń kardiometabolicznych, w tym zaburzeń lipidowych i tolerancji glukozy.

U pacjentów z pierwszym epizodem zaburzeń z kręgu schizofrenii kardiometaboliczne czynniki ryzyka były obecne we wczesnej fazie choroby; wiązało się to z chorobą podstawową, niezdrowym stylem życia oraz przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, które wchodzą we wzajemne interakcje [437]. Wszystko to tłumaczy większą częstość występowania otyłości, zespołu metabolicznego, cukrzycy i zaburzeń lipidowych u osób z tymi chorobami psychicznymi [438]. Prowadzi to również do większej zapadalności na CVD i większej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów psychiatrycznych, u których występują te zaburzenia.

W fińskiej kohorcie pacjentów ze schizofrenią oczekiwana długość życia była mniejsza o mniej więcej dwie dekady w porównaniu z osobami w podobnym wieku w populacji ogólnej [439]. U pacjentów z chorobą dwubiegunową stwierdzono skrócenie oczekiwanej długości życia o 12–14 lat [440]. Spośród 654 osób z chorobą dwubiegunową w kohorcie *Fundamental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders* (FACE-BD) 18,5% osób spełniało kryteria zespołu metabolicznego, ale tylko 11% pacjentów z hipercholesterolemią i 28% ze zwiększonym stężeniem glukozy we krwi na czczo było leczonych z powodu tych stanów [441]. Pacjenci ze wspomnianymi chorobami psychicznymi na ogół gorzej przestrzegają zaleceń dotyczących przewlekłej farmakoterapii i w związku z tym czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego są u nich gorzej kontrolowane.

Choroby układu sercowo-naczyniowego odpowiadają za znaczną część wzrostu umieralności u pacjentów

Tabela 35. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Poważne zaburzenia psychiczne są czynnikami modyfikującymi oszacowane całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe	I	C
Leczenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi nie różni się od tego, które zaleca się u pacjentów z dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym	I	C
U pacjentów z zaburzeniami psychicznymi należy zwracać szczególną uwagę na przestrzeganie zaleceń dotyczących zmian stylu życia i przyjmowania zaleconych leków	I	C

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

psychiatrycznych [442]. U osób z chorobą dwubiegunową CVD rozwija się ponad dekadę wcześniej niż w grupie kontrolnej [443]. Można więc zalecać, aby działania z zakresu prewencji pierwotnej rozpoczynać u nich raczej wcześniej niż później. Zostało to dobrze podsumowane w stanowisku ekspertów *European Psychiatric Association*, opracowanym przy wsparciu *European Association for the Study of Diabetes* i ESC [444].

Statyny są równie skuteczne pod względem zmniejszania stężenia LDL-C u pacjentów psychiatrycznych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji [445], jednak tylko u niewielkiej liczby spośród nich podejmuje się działania prewencyjne obejmujące zarówno zmiany stylu życia, jak i przyjmowanie leków kardioprotekcyjnych. Prawdopodobieństwo stosowania statyny u pacjentów ze schizofrenią było mniej więcej dwukrotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną [446].

Niestety, dotychczas nie przeprowadzono żadnych RCT z oceną „twardych” sercowo-naczyniowych punktów końcowych u pacjentów z tymi poważnymi chorobami psychicznymi. Można rozsądnie oczekiwać, że te korzystne metaboliczne efekty leczenia, które zostały wykazane, w długoterminowej perspektywie umożliwią zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym. Pozostaje jednak kilka pytań, na które trzeba będzie znaleźć odpowiedź w dalszych badaniach przeprowadzonych u osób z poważnymi zaburzeniami psychicznymi, dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa statyn stosowanych w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi, które również sprzyjają występowaniu cukrzycy, a także skuteczności zapobiegania przedwczesnej zapadalności na CVD i umieralności z tego powodu.

W tabeli 35 wymieniono zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi.

10. Monitorowanie parametrów lipidowych i aktywności enzymów u pacjentów poddanych leczeniu hipolipemizującemu (tab. 36)

Dowody z prób klinicznych dotyczące tego, co należy oznaczać w celu monitorowania parametrów lipidowych u pacjentów podczas leczenia, są ograniczone. Podobne ograniczone dowody dotyczą testów wykrywających możliwą toksyczność, takich jak oznaczenia aktywności ALAT lub CK. Zalecenia są więc oparte raczej na opinii ekspertów niż na dowodach z badań naukowych.

Odpowiedź na leczenie można ocenić po 6–8 tygodniach od jego rozpoczęcia, ale uzyskanie odpowiedzi na zmiany stylu życia może potrwać dłużej. Standardową praktyką późniejszego monitorowania jest kontrolowanie parametrów lipidowych co 6–12 miesięcy, ale te odstępów są arbitralne. Jako minimum należy oceniać stężenie LDL-C zawsze, kiedy to oznaczenie jest dostępne, ale decyzje terapeutyczne będą prawdopodobnie lepsze, kiedy ocenia się pełny profil lipidowy, w tym stężenie HDL-C i TG. Należy również analizować i wykorzystywać jako dodatkowy cel terapeutyczny stężenie nie-HDL-C lub stężenie apoB. Oddzielną kwestią jest stwierdzony w wielu badaniach wpływ systematycznego monitorowania parametrów lipidowych jako czynnika sprzyjającego przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń terapeutycznych dotyczących zmian stylu życia lub farmakoterapii, które wpływają korzystnie na ich stan zdrowia. Nie jest jasne, czy kluczowe znaczenie ma tu sam proces monitorowania, czy konieczna jest kombinacja edukacji, systematycznego kontaktu oraz oceny stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Jeżeli stosuje się leczenie hipolipemizujące, zaleca się wykonanie badań krwi oceniających bezpieczeństwo leczenia, w tym oznaczenie aktywności ALAT i CK przed leczeniem, w celu identyfikacji tych nielicznych pacjentów, u których leczenie jest przeciwwskazane. Aktywność CK należy oceniać u chorych z grupy dużego ryzyka miopatii, takich jak osoby w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, pacjenci z wcześniejszymi objawami mięśniowymi oraz otrzymujący leki wchodzące w interakcje z lekami hipolipemizującymi. W przeglądzie systematycznym stwierdzono, że częstość występowania hepatotoksyczności indukowanej przez leki u osób przyjmujących statyny jest nieznana, a w dużych RCT wystąpiło bardzo niewiele takich przypadków [212, 214]. Najnowsze przeglądy są zachęcające, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo długoterminowego leczenia statynami [221, 222]. Zaleca się oznaczenie aktywności ALAT po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia hipolipemizującego lub zmiany dawki, ale nie zaleca się rutynowego kontrolowania aktywności ALAT podczas leczenia, a takie oznaczenia powinny być wy-

konywane w razie wskazań na podstawie obserwacji klinicznych. U pacjentów, u których parametry czynności wątroby zwiększyły się do wartości przekraczających 3-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych, należy poszukiwać takich wyjaśnień, jak spożywanie alkoholu lub niealkoholowe stłuszczenie wątroby, i monitorować aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli pozostaje ona zwiększona, to wówczas należy przerwać leczenie hipolipemizujące, ale można do niego ostrożnie powrócić, jeżeli podczas dalszego monitorowania aktywność enzymów wątrobowych powróciła do normy.

Rutynowe kontrolowanie aktywności CK nie ma wartości predykcyjnej w odniesieniu do występowania rhabdmiolizy, ponieważ może się ona zwiększać z wielu przyczyn, w tym z powodu urazu mięśni lub nadmiernego wysiłku. Aktywność CK należy jednak ocenić niezwłocznie u pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku, u których wystąpiły ból i osłabienie mięśni, a leczenie należy przerwać, jeżeli aktywność CK zwiększyła się > 10-krotnie powyżej górnej granicy zakresu wartości prawidłowych. Strategie postępowania w przypadku wzrostu aktywności CK przedstawiono w tabeli 35 i na uzupełniającej rycinie C. Ze względu na zwiększoną częstość występowania cukrzycy podczas leczenia statyną należy rozważyć systematyczne kontrolowanie stężenia HbA_{1c} u pacjentów z grupy dużego ryzyka rozwoju cukrzycy, takich jak osoby w podeszłym wieku, a także z zespołem metabolicznym, otyłością lub objawami insulinooporności.

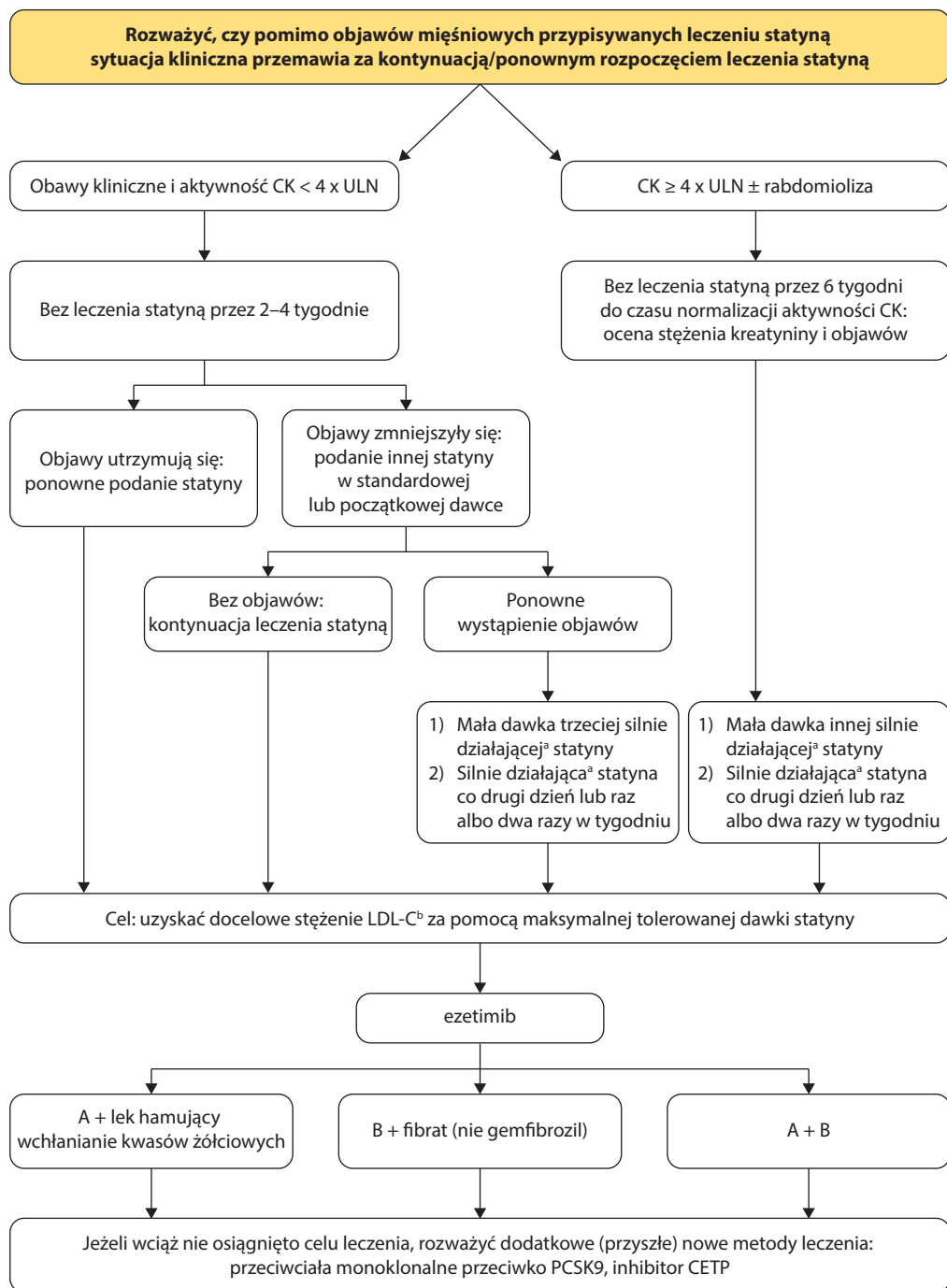
11. Strategie zachęcania do wprowadzenia zdrowych zmian stylu życia oraz przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia hipolipemizującego

Terminologia wykorzystywana do opisywania tego, w jaki sposób pacjenci stosują zalecone schematy farmakoterapii i wprowadzają długotrwałe zmiany behawioralne, ewoluowała w ciągu lat i obejmuje takie terminy jak *compliance* (chęć podporządkowania się zaleceniom terapeutycznym), *adherence* (przestrzeganie zaleceń terapeutycznych) oraz *concordance* (zgodność). *Compliance* definiuje się (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>) jako „chęć stosowania zaleconego schematu leczenia”, ale termin ten ma również konotację wykonywania rozkazów, podporządkowania się. *Adherence* definiuje się (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>) jako „stopień, w jakim zachowanie danej osoby — przyjmowanie leków, przestrzeganie zaleceń żywieniowych i/lub realizacja zmian stylu życia — odpowiada uzgodnionym zaleceniom świadczeniodawcy usług zdrowotnych”, a dosłownie oznacza przestrzeganie czegoś. Wreszcie *concordance* definiuje się (<http://www.drugs.com/dict/concordance.html>) jako „wynegocjowane, wspólne porozumienie między klinicystą

Tabela 36. Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania stężenia lipidów i aktywności enzymów u pacjentów poddanych leczeniu hipolipemizującemu

Oznaczanie stężenia lipidów
Jak często należy oznaczać stężenie lipidów? • Przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego należy dokonać ≥ 2 oznaczeń w odstępie 1–12 tygodni, z wyjątkiem stanów, w których proponuje się natychmiastowe leczenie, jak ACS, oraz u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym
Jak często należy oznaczać stężenie lipidów po rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego? • Po 8 ($\pm$ 4) tygodniach od rozpoczęcia leczenia • Po 8 ($\pm$ 4) tygodniach od modyfikacji leczenia, aż do osiągnięcia docelowych wartości
Jak często należy oznaczać stężenie lipidów, kiedy u pacjenta osiągnięto docelowe lub optymalne stężenie lipidów? • Raz w roku (chyba że występują problemy z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych przez pacjenta lub inne powody, dla których kontrolne oznaczenia powinny być częstsze)
Monitorowanie enzymów wątrobowych i mięśniowych
Jak często należy rutynowo oznaczać enzymy wątrobowe (AIAT) u pacjentów otrzymujących leki hipolipemizujące? • Przed leczeniem • Jednorazowo po upływie 8–12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki • Nie zaleca się późniejszego rutynowego kontrolnego oznaczania aktywności AIAT podczas leczenia hipolipemizującego
Jak postępować w przypadku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u osoby przyjmującej leki hipolipemizujące? Jeżeli aktywność AIAT jest mniejsza od 3-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych: • Kontynuować leczenie • Ponownie oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych po 4–6 tygodniach Jeżeli stwierdza się wzrost aktywności do ≥ 3-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych: • Przerwać leczenie hipolipemizujące lub zmniejszyć dawkę i ponownie oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych po 4–6 tygodniach • Jeżeli aktywność AIAT powróciła do normy, można rozważyć ostrożny powrót do leczenia • Jeżeli aktywność AIAT pozostaje zwiększona, poszukiwać innych przyczyn tego stanu
Jak często należy oznaczać aktywność CK u pacjentów otrzymujących leki hipolipemizujące? <i>Przed leczeniem</i> • Przed rozpoczęciem leczenia • Jeżeli aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia przekracza 4-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych: nie rozpoczynać leczenia, oznaczyć ponownie <i>Monitorowanie</i> • Rutynowe monitorowanie aktywności CK nie jest potrzebne • Należy oznaczyć aktywność CK, jeżeli u pacjenta wystąpią bóle mięśniowe Należy zwracać uwagę na możliwość miopatii i wzrostu aktywności CK u pacjentów z grup ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci otrzymujący jednocześnie leki mogące wchodzić w interakcje z lekami hipolipemizującymi, pacjenci otrzymujący wiele leków, pacjenci z chorobą wątroby lub nerek, a także wyczynowi sportowcy
Jak postępować w przypadku wzrostu aktywności CK wątrobowych u osoby przyjmującej leki hipolipemizujące? Ponownie ocenić wskazania do leczenia statyną Jeżeli stwierdza się wzrost aktywności do ≥ 4-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych: • Jeżeli aktywność CK > 10-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych: przerwać leczenie, skontrolować czynność nerek i monitorować aktywność CK co 2 tygodnie • Jeżeli aktywność CK < 10-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych i nie ma objawów: kontynuować leczenie hipolipemizujące, monitorując aktywność CK • Jeżeli aktywność CK < 10-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych z objawami: przerwać podawanie statyny i monitorować normalizację aktywności CK przed ponowną próbą leczenia mniejszą dawką statyny • Wziąć pod uwagę możliwość przemijającego wzrostu aktywności CK z innych przyczyn, takich jak wysiłek fizyczny • Wziąć pod uwagę możliwość miopatii, jeżeli aktywność CK pozostaje zwiększona • Rozważyć leczenie skojarzone lub alternatywny lek Jeżeli stwierdza się wzrost aktywności < 4-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych: • Jeżeli nie ma objawów mięśniowych, kontynuować podawanie statyny (należy zwrócić uwagę pacjenta na konieczność zgłaszania objawów; skontrolować ponownie aktywność CK) • Jeżeli występują objawy mięśniowe, regularnie monitorować objawy i aktywność CK • Jeżeli objawy utrzymują się, przerwać podawanie statyny i ponownie ocenić objawy po 6 tygodniach; ocenić ponownie wskazania do leczenia statyną • Rozważyć ponowne podanie tej samej lub innej statyny • Rozważyć leczenie małą dawką statyny, podawanie leku co drugi dzień albo raz lub dwa razy w tygodniu bądź też leczenie skojarzone Szczegółowe informacje na temat wzrostu aktywności CK i postępowania w przypadku występowania objawów mięśniowych podczas leczenia statyną — patrz algorytm przedstawiony na uzupełniającej rycinie C

ACS — ostry zespół wieńcowy; AIAT — aminotransferaza alaninowa; CK — kinaza kreatynowa



CETP — białko przenoszące estry cholesterolu; CK — kinaza kreatynowa; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości;

PCSK9 — konwertaza proproteinowa typu 9 z rodziny subtilizyny/keksyny; ULN — górna granica zakresu wartości prawidłowych

^aSilnie działająca statyna, taka jak atorwastatyna lub rosuwastatyna

^bReiner Z. i wsp. (2011)

Uzupełniająca rycina C. Algorytm postępowania w przypadku objawów mięśniowych podczas leczenia statyną [211]

a pacjentem dotyczące schematu leczenia, jego wyników oraz zachowań; jest to relacja wiążąca się z większą współpracą niż te, które są oparte na kwestiach przestrzegania bądź nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych”.

Mimo że terminy *adherence* i *concordance* są obecnie uważane za bardziej akceptowane niż *compliance*, w niniejszych wytycznych posłużono się terminem „przestrzeganie zaleceń terapeutycznych” (*adherence*), ponieważ jest on obecnie najczęściej stosowany w praktyce klinicznej i badaniach naukowych.

11.1. WPROWADZANIE I UTRZYMYWANIE ZDROWYCH ZMIAN STYLU ŻYCIA

W tej części omówiono w skrócie strategie behawioralne sprzyjające wprowadzeniu zdrowych nawyków w zakresie stylu życia, natomiast więcej szczegółów przedstawiono w wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej [6].

Podstawami kardiologii prewencyjnej są: niepalenie tytoniu, zdrowy sposób odżywiania się oraz aktywność fizyczna, ponieważ te elementy stylu życia wywierają korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym również poprzez modyfikację profilu lipidowego. Zdrowe nawyki w zakresie stylu życia zwiększają jednocześnie skuteczność farmakoterapii i zmniejszają zapotrzebowanie na leki.

Ułatwianie pacjentom zmian nawyków w zakresie stylu życia na zdrowsze jest najskuteczniejsze poprzez korzystanie z formalnych programów opieki prewencyjnej, być może ze względu na intensywne monitorowanie oraz zaangażowanie specjalistów z różnych dyscyplin, które zapewniają takie programy [447]. W codziennej praktyce przestrzeganie zaleceń dotyczących zarówno zdrowych zmian stylu życia, jak i przyjmowania leków pozostaje jednak wyzwaniem i dla lekarzy, i dla pacjentów.

Zaleca się wszechstronne podejście ukierunkowane na pacjenta i rodzinę w jednym miejscu i warunkach sprawowania opieki zdrowotnej zamiast oddziaływania na pojedyncze czynniki ryzyka za pomocą więcej niż jednej interwencji, które są realizowane w różnych miejscach. Niezbędne jest również wykorzystywanie doświadczenia ekspertów z różnych dyscyplin dotyczącego rzucania palenia, diety, aktywności fizycznej oraz psychologii wysiłku i zdrowia, niezależnie od tego, czy tacy eksperci wchodzić w bezpośrednie interakcje z pacjentami jako członkowie zespołu terapeutycznego, czy też ich wiedzę wykorzystuje się do szkolenia lekarzy i pielęgniarek sprawujących opiekę nad pacjentami [447].

Wprowadzenie skutecznych strategii pomagania pacjentom w zmianie zachowania jest obecnie łatwiejsze dzięki opracowaniu hierarchicznej taksonomii strategii zmian zachowania [448]. W jej ramach opracowano system wystandaryzowanego nazewnictwa strategii behawioralnych, który umożliwia jednoznaczne opisywanie złożonych interwencji [449] w doniesieniach naukowych, a następnie

Ramka 11. Wskazówki ułatwiające wprowadzenie zmian stylu życia przez pacjentów

1. Ocenić motywację i wykryć ambiwalencję pacjenta. Rozważyć argumenty za i przeciw zmianie, ocenić oraz wzmacniać w pacjencie poczucie własnej skuteczności i pewności siebie, unikać „błędnych kół” w rozumowaniu
2. Zaoferować wsparcie i nawiązać współpracę z pacjentem i jego rodziną
3. Zaangażować partnera pacjenta, innych domowników lub opiekuna pacjenta, którzy mogą wywierać wpływ na styl życia pacjenta
4. Podczas omawiania zmian zachowania posłużyć się metodą OARS [O — pytania otwarte (<i>open-ended questions</i>); A — afirmacja (<i>affirmation</i>); R — słuchanie refleksyjne (<i>reflective listening</i>); S — podsumowywanie (<i>summarizing</i>). Dalsze informacje w języku angielskim: http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf
5. Dostosowywać poradnictwo do indywidualnych uwarunkowań kulturowych, zwyczajów i sytuacji pacjenta
6. Wyznaczać cele wg schematu SMART — negocjować cele zmian, które są szczegółowe (S — <i>specific</i>), wymierne (M — <i>measurable</i>), możliwe do osiągnięcia (A — <i>achievable</i>), realistyczne (R — <i>realistic</i>) oraz ujęte we właściwej perspektywie czasowej (T — <i>timely</i>). Oceniać realizację celów i odnotowywać postępy w formie udostępnianej pacjentowi

opracowywanie na tej podstawie inicjatyw wykorzystywanych w praktyce klinicznej.

W ramce 11 przedstawiono niektóre użyteczne techniki prowadzenia poradnictwa dotyczącego zmian behawioralnych.

Należy również zdawać sobie sprawę z następujących barier utrudniających zmiany:

- zdrowe wybory nie zawsze są łatwymi wyborami;
- status społeczno-ekonomiczny oraz czynniki kulturowe i środowiskowe wpływają na zmiany zachowania;
- priorytety zmian z perspektywy personelu opieki zdrowotnej mogą być sprzeczne z priorytetami osoby, której próbujemy pomóc;
- pomaganie ludziom we wprowadzaniu zmian wymaga zaangażowania czasu personelu opieki zdrowotnej we wsparcie i monitorowanie;
- ludzie mogą mieć ambiwalentne odczucia dotyczące zmian zachowania, które wymagają oceny.

11.2. PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH PRZYJMOWANIA LEKÓW

Pomimo wielu dowodów skuteczności statyn zarówno w prewencji pierwotnej, jak i w wtórnej stałą przeszkodą pozostaje mała częstość przestrzegania zaleceń terapeutycznych, która w kilku badaniach wynosiła < 50%. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych zmniejsza się wraz z czasem trwania leczenia [450–454], ale dotyczy to w większym stopniu

pacjentów leczonych w ramach prewencji pierwotnej niż wtórnej, z których nawet 77% przerywało przyjmowanie statyn w ciągu 2 lat. Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest większy u osób włączanych do prób klinicznych niż tych, które są leczone w standardowej praktyce klinicznej [455, 456]. Nie jest zaskakujące, że to nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych wpływa na koszty opieki zdrowotnej, chorobowość, ponowne hospitalizacje i umieralność [457–461]. Niski stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczy nie tylko przyjmowania statyn, ale również innych leków hipolipemizujących i wszystkich leków wykorzystywanych w prewencji CVD, co wykazano w przeglądzie systematycznym i metaanalizie [462].

Przyczyny nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych są złożone i obejmują błędne poglądy na temat tolerancji leczenia ze strony zarówno pacjentów, jak i personelu medycznego. Te bariery uniemożliwiają pacjentom odniesienie maksymalnych korzyści z leczenia.

W 2014 roku w Wielkiej Brytanii wśród lekarzy ogólnych i innych lekarzy pojawiły się kontrowersje [463] dotyczące uaktualnionego zalecenia NICE, aby zalecać atorwastatinę w dawce 20 mg w ramach pierwotnej prewencji CVD u osób, u których bezwzględne 10-letnie ryzyko wystąpienia CVD oszacowane za pomocą kalkulatora QRISK2 wynosi $\geq 10\%$ (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>). Jeżeli połączyć to z dodatkowymi kontrowersjami, które wywołali Abramson i wsp. [464, 465], publikując analizę działań niepożądanych statyn, później skorygowaną, to nie jest zaskakujące, że zwłaszcza lekarze ogólni wykazywali pewien stopień niechęci do postępowania zgodnie ze strategią zaproponowaną przez NICE. Jeżeli nie ma lokalnej zgodności dotyczącej przepisywania statyn w prewencji pierwotnej, to lekarze ogólni mogą być mniej skłonni, aby przepisywać te leki, nie mówiąc już o zachęcaniu pacjentów do kontynuacji zaleconego leczenia statyną nawet w przypadku wystąpienia mało groźnych działań niepożądanych.

Wykazano, że różne empiryczne modele zachowań zdrowotnych oraz teorie zmian behawioralnych, w tym teoria zaplanowanych zachowań (*Theory of Planned Behaviour*) [466] i model poglądów zdrowotnych (*Health Belief Model*) [467], pozwalają przewidywać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. W badaniach, w których oceniano przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących farmakoterapii chorób przewlekłych, zidentyfikowano takie czynniki, jak duża podatność pacjenta na wpływ lekarza, ciężkość stanu klinicznego, zdecydowane zamiary i poczucie własnej skuteczności, jako związane z dobrym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych, natomiast niewłaściwe nawyki dotyczące stylu życia oraz niski postrzegany stopień kontroli zachowania wiązały się ze słabym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych [468, 469]. Ograniczeniem tych modeli teoretycznych jest jednak fakt, że nie uwzględniają one ważnych czynników społecznych, ekonomicznych, a także czynników związanych z systemem opieki zdrowotnej i samym leczeniem. Ostatnio w ramach teoretycznego modelu COM-B (*Capability, Opportunity, and*

Motivation) [470], który opracowali Michie i wsp. [471], umożliwiające ogólne spojrzenie na czynniki wpływające na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zaproponowano ramy oceny tego przestrzegania oraz wpływu na nie, bazując na interakcji między zdolnością (*capability*, zdefiniowaną jako zarówno psychologiczna, jak i fizyczna zdolność danej osoby do angażowania się w dane zachowanie), możliwościami (*opportunities*, zdefiniowanymi jako czynniki pozostające poza kontrolą jednostki) oraz motywacją (*motivation*) do tych działań.

Zidentyfikowano czynniki predykcyjne nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do leczenia statynami [450, 472–474], które obejmują stosowanie tych leków w ramach prewencji pierwotnej (w porównaniu z ich stosowaniem u pacjentów z chorobą lub z wieloma czynnikami ryzyka), mniejsze dochody, podeszły wiek, złożoną politerapię, koszty oraz zapominanie o przyjmowaniu leków z powodu braku objawów i psychologicznych stanów współistniejących. W przekrojowym ankietowym badaniu telefonicznym przeprowadzonym w Kalifornii wśród osób rekrutowanych do RCT oceniono ponadto przyczyny niechęci do zrealizowania pierwszej recepty na statynę [475]. Do najczęstszych powodów należały ogólne obawy dotyczące leku, chęć spróbowania najpierw zmian stylu życia oraz obawy przed działaniami niepożądanymi, ale duży odsetek badanych podawał też trudności finansowe, a także niezrozumienie powodu, dla którego musieli przyjmować lek, i tego, na co jest ten lek — co wskazuje na potrzebę zwrócenia uwagi na relację pacjent–personel medyczny oraz małą zdolność posługiwania się informacjami zdrowotnymi. Zdolność posługiwania się informacjami zdrowotnymi (*health literacy*) definiuje się jako „stopień zdolności danej osoby do uzyskiwania, przetwarzania i rozumienia podstawowych informacji i świadczeń zdrowotnych, która jest potrzebna do podejmowania właściwych decyzji w kwestiach zdrowotnych” (<http://nnlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>).

Mała zdolność posługiwania się informacjami zdrowotnymi jest szczególnym problemem, jeżeli chodzi o przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków [475]. Podatni na ten problem mogą być zwłaszcza pacjenci w podeszłym wieku, a także osoby o niskim statusie społeczno-ekonomicznym i z przewlekłymi problemami zdrowotnymi. Mogą oni czuć się zagubieni, zwłaszcza jeżeli stosowany u nich schemat leczenia jest skomplikowany i obejmuje wiele leków (politerapia), które muszą być przyjmowane więcej niż raz na dobę. Do ważnych kroków w celu wzmocnienia pozycji pacjentów, aby odnosili oni więcej korzyści z interwencji zdrowotnych, należą następujące [476]:

1. Posługiwanie się dobrymi umiejętnościami interpersonalnymi (dobry kontakt wzrokowy, ciepłe przyjęcie).
2. Przekazywanie zrozumiałych, prostych instrukcji na temat schematu leczenia, uzupełnionych instrukcjami w formie pisemnej, które mogą też być udostępniane partnerowi lub opiekunowi pacjenta.

- Mówienie wolno, prostym językiem, unikanie żargonu medycznego podczas przekazywania instrukcji.
- Ograniczanie liczby instrukcji do nie więcej niż trzech głównych kwestii — zasada „trzeba wiedzieć” (ryc. 8).
- Zwrotne uzyskiwanie od pacjenta przekazanych mu informacji w celu potwierdzenia zrozumienia, np. „Chcę mieć pewność, że wszystko jasno wyjaśniłem. Powtórzmy teraz to, o czym rozmawialiśmy. Proszę wymienić trzy strategie, które ułatwią obniżenie Pana/Pani stężenia cholesterolu”.
- Posługiwanie się materiałami pomocniczymi, np. obrazami, filmami video i nagraniami dźwiękowymi, w celu lepszego przypominania sobie informacji przez pacjenta (ryc. 9).
- Zachęcanie do pytań i dyskusji — angażowanie w to rodziny lub innych osób ważnych dla pacjenta.
- Umiejętności w zakresie rozmów motywacyjnych mogą być pomocne w komunikowaniu się z pacjentami,

Trzeba wiedzieć i zrobić
Na przykład ważne informacje na temat rozpoznania, głównego leczenia oraz sposobu przyjmowania przepisanych leków

Dobrze jest wiedzieć i zrobić
Informacje, które można przekazać, ale można również poczekać z tym do drugiej wizyty

Niekoniecznie teraz, można zrobić później
Na przykład wykorzystanie ulotek, broszur lub źródeł informacji dostępnych w internecie w celu przekazania danych na temat dodatkowych możliwych świadczeń

Rycina 8. Priorytety przekazywania informacji podczas edukacji pacjentów

Nazwa tabletek	Dlaczego się je przyjmuje?	 Rano/śniadanie	 Po południu/obiad	 Wieczorem/kolacja	 Noc/przed snem
lisinopril 20 mg — 1 tabletkę dziennie	Ciepłota tętnicza 				
simvastatyna 40 mg — 1 tabletkę wieczorem	Cholesterol 				
metformina 500 mg — 2 tabletki 2 razy dziennie	Cukrzyca 				
gabapentyna 300 mg — 1 tabletkę co 8 godzin	Nerwoból 				
kwas acetylosalicylowy (preparat dojelitowy) 81 mg — 1 tabletkę dziennie	Serce 				

Rycina 9. Obrazki ułatwiające przypominanie sobie informacji

- k którzy są nastawieni ambiwalentnie lub niechętnie do rozpoczęcia bądź kontynuacji farmakoterapii [37, 477].
- Należy prowadzić poradnictwo, posługując się metodą OARS (ramka 11).
 - Należy posługiwać się modelem „dowiedzieć się–po-informować–dowiedzieć się” w celu dostosowania przekazywanych informacji (zorientować się, co chciałby wiedzieć pacjent; przekazać te informacje; dowiedzieć się od pacjenta, jak może on z pożytkiem wykorzystać te nowe informacje).
 - Przyjmować do wiadomości opór pacjenta i reagować na niego.
 - Wspierać autonomię pacjenta, pozwalając mu samodzielnie podejmować decyzje dotyczące jego stanu zdrowia i leczenia.
 - Zgłębiać ambiwalencję pacjenta dotyczącą przestrzegania zaleceń terapeutycznych.
 - Wspólnie opracować plan działania i podejmować decyzje.
9. Należy wzmacniać w pacjencie poczucie własnej skuteczności i pewności siebie, bazując na teorii społecznego uczenia się [478].

Ważna jest umiejętność identyfikacji pacjentów cechujących się małą zdolnością posługiwania się informacjami zdrowotnymi. Do wskazówek mogą należeć: szukanie pomocy dopiero w zaawansowanym stadium choroby; trudność formułowania obaw; wykorzystywanie takich wymówek, jak „zapomniałem okularów”, w celu ukrycia wstydu związanego z małą zdolnością posługiwania się informacjami zdrowotnymi; bycie biernym lub agresywnym, a także niezgłaszanie się na zaplanowane wizyty.

Interwencje mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych były przedmiotem przeglądu danych z bazy Cochrane przeprowadzonego w 2010 roku [479]. Oceniano w nim interwencje, które miały poprawić stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczących wszystkich form leczenia hipolipemizującego, w tym metody przypominania, upraszczanie schematu leczenia oraz przekazywanie informacji i edukowanie. Najbardziej skuteczne były metody przypominania, takie jak nastawianie alarmów, łączenie przyjmowania leków z innymi wykonywanymi zadaniami, a także telefoniczne przypominanie przez pielęgniarki. Istnieje potencjał rozwoju systemów przypominania z wykorzystaniem nowych technologii, takich jak wiadomości SMS, internet oraz aplikacje dla telefonów komórkowych i tabletów, które mogą ułatwić aktywny udział pacjentów w leczeniu i jego monitorowaniu. Nie ma zbyt wielu badań w tej dziedzinie, które dotyczyłyby przestrzegania zaleceń terapeutycznych, głównie dlatego, że nauka nie dotrzymuje kroku szybkiemu rozwojowi technologii [480]. Te metody mogą jednak w przyszłości okazać się użyteczne i skuteczne, kiedy uzyskamy więcej informacji na ich temat.

Przepisanie statyny powinno wiązać się z podejściem zakładającym wspólne podejmowanie decyzji [481], angażującym pacjenta w dyskusję przed rozpoczęciem leczenia, zwłaszcza jeżeli rozważa się je w ramach pierwotnej prewencji CVD. Ta dyskusja powinna być oparta na oszacowaniu ryzyka i odpowiednim przekazaniu tej informacji pacjentowi. Zaangażowanie go w taki sposób spowoduje prawdopodobnie wzmocnienie jego pozycji i będzie motywować do przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Ta dyskusja nie powinna dotyczyć wyłącznie przepisania statyny w celu leczenia nieprawidłowych parametrów lipidowych; powinno to być wszechstronne podejście uwzględniające wszystkie czynniki związane ze stylem życia i inne czynniki biomedyczne, które przyczyniają się do ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kiedy już zalecono leczenie, komunikacja powinna się koncentrować na przekazywaniu sukcesów w zakresie osiągania celów terapeutycznych oraz ocenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i możliwych przyczyn ich nieprzestrzegania, takich jak działania niepożądane. Błędne poglądy i mylące doniesienia mediów są częste w przypadku leków hipolipemizujących, a zwłaszcza statyn. Wielu pacjentów zgłasza działania niepożądane statyn lekarzom ogólnym, ale może to wynikać ze zwiększonego oczekiwania, że takie działania wystąpią. W niedawnym dużym przeglądzie RCT [213] stwierdzono jednak, że wśród 83 880 pacjentów otrzymujących zaślepione leczenie statyną kontrolowane placebo tylko niewielu zgłosiło działania niepożądane, które w rzeczywistości były spowodowane przez lek. W tym badaniu obliczono odsetek objawów, których nie można było przypisać farmakologicznemu działaniu leku, aby dostarczyć lekarzom ogólnym jednoznacznego parametru, który można wykorzystywać w rozmowach z pacjentami dotyczących tego, czy zgłaszane objawy są rzeczywiście prawdopodobnie farmakologicznie wywołane przez statynę, czy też nie.

Ostatnio uzyskano zachęcające wyniki pod względem poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych dzięki stosowaniu wielolekowych preparatów złożonych (*polypill*) zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu *Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events* (UMPIRE) [482] porównano preparat złożony zawierający kwas acetylosalicylowy, statynę oraz dwa leki hipotensyjne ze zwykłym leczeniem w ramach zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej u 2004 pacjentów w Indiach i Europie. Po 15 miesiącach między grupą interwencji a grupą standardowego leczenia stwierdzono istotne statystycznie różnice stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych w samoocenie pacjentów, a także zmian skurczowego ciśnienia tętniczego i stężenia LDL-C. Badanie *Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention* (FOCUS) [483] obejmowało przekrojową pierwszą fazę, w której zidentyfikowano czynniki przyczyniające się do nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych po zawale serca w grupie 2118 pacjentów z 5 krajów w Ameryce Południowej

i Europie. W drugiej fazie 695 osób z pierwszej fazy przypisano losowo do stosowania preparatu złożonego zawierającego kwas acetylosalicylowy, statynę i ramipril w różnych dawkach lub przyjmowania tych trzech leków oddzielnie. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, oceniane za pomocą kwestionariusza Morisky'ego i Greena wypełnianego przez pacjentów oraz liczenia tabletek, było po 9 miesiącach istotnie statystycznie lepsze w grupie interwencji niż w grupie standardowego leczenia. W pierwszej fazie badania czynnikami związanymi z nieprzestrzeganiem zaleceń terapeutycznych były: młodszy wiek, depresja, skomplikowany schemat leczenia, gorsze ubezpieczenie zdrowotne oraz małe wsparcie społeczne.

Biorąc pod uwagę korzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych wykazany w przypadku uproszczonego dawkowania leków w przeglądzie danych z bazy *Cochrane* dotyczącym interwencji, które zwiększają bezpieczeństwo i efektywność stosowania leków przez konsumentów [484], wydaje się rozsądne, że preparat zawierający wiele leków w jednej tabletce będzie zwiększał stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W tym przeglądzie stwierdzono również, że pomocne było wykorzystywanie programów samodzielnego nadzoru pacjentów nad leczeniem, a także systematyczne analizowanie przepisanych leków przez farmaceutów w celu eliminacji tych, które są niepotrzebne.

Wiele badań, które uwzględniono w przeglądzie danych z bazy *Cochrane* na temat interwencji służących poprawie przestrzegania zaleceń dotyczących farmakoterapii [480], opierało się na wsparciu ze strony pokrewnych profesji medycznych, takich jak pielęgniarki i farmaceuci, podczas realizowania złożonych interwencji, które mogły obejmować monitorowanie przez telefon, dodatkowe wizyty w okresach między wizytami u lekarza, a także monitorowanie powtarzalności realizacji recept. Odtworzenie tych interwencji

Ramka 12. Działania służące poprawie przestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących polifarmakoterapii

1. „Uzgadnianie” zamiast „dyktowania” pacjentowi schematu leczenia, dostosowanie go do stylu życia i potrzeb pacjenta
2. Uzupełnienie ustnego przekazu informacji jednoznacznymi instrukcjami w formie pisemnej
3. Uproszczenie schematu dawkowania i rozważenie zastosowania preparatów złożonych, jeżeli jest to możliwe
4. Systematyczne analizowanie leków przyjmowanych przez pacjenta w celu minimalizacji polifarmakoterapii (lub wykorzystywanie do tego pomocy farmaceutów)
5. Zachęcanie pacjentów do samodzielnego nadzoru nad leczeniem oraz wykorzystywania wskazówek i technologii służących jako przypomnienia
6. Przekazywanie informacji na temat częstych działań niepożądanych i omawianie strategii leczenia
7. Angażowanie w leczenie partnera pacjenta, innych członków rodziny lub jego opiekuna

w warunkach zwykłej praktyki klinicznej może być trudne ze względu na problemy związane z kosztami i dostępnością personelu. Wykorzystywanie wsparcia innych osób poza personelem medycznym dostępnych w otoczeniu pacjenta, takich jak partner/małżonek, inni członkowie rodziny, opiekunowie lub inne osoby ważne dla pacjenta, a także grup wsparcia w lokalnej społeczności może okazać się efektywnym kosztowo sposobem zwiększania stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

W ramce 12 przedstawiono wskazówki, które można wykorzystywać, kiedy przepisuje się pacjentom wiele leków, aby ułatwić im przestrzeganie zaleceń dotyczących tego leczenia.

12. Główne przesłania wytycznych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące oceny ryzyka		
Ocenę całkowitego ryzyka za pomocą systemu szacowania ryzyka, takiego jak SCORE, zaleca się u bezobjawowych osób dorosłych w wieku > 40 lat bez CVD, cukrzycy, CKD ani hipercholesterolemii rodzinnej	I	C
Osoby z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka można zidentyfikować na podstawie udokumentowanej CVD, cukrzycy, umiarkowanej lub ciężkiej choroby nerek, bardzo dużych wartości poszczególnych czynników ryzyka, hipercholesterolemii rodzinnej lub dużego ryzyka według skali SCORE; osoby te wymagają priorytetowego poradnictwa dotyczącego wszystkich czynników ryzyka	I	C
Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych w celu oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego		
Stężenie TC powinno być wykorzystywane do szacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą systemu SCORE	I	C
Stężenie LDL-C jest zalecane jako główny parametr lipidowy dla potrzeb badań przesiewowych, szacowania ryzyka, rozpoznania i leczenia. Stężenie HDL-C jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka, którego wykorzystywanie zaleca się w ramach algorytmu <i>HeartScore</i>	I	C
Stężenie nie-HDL-C jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka i powinno być rozważane jako wskaźnik ryzyka, zwłaszcza u osób z dużym stężeniem TG	I	C



Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych w celu scharakteryzowania zaburzeń lipidowych przed leczeniem		
Jako główny parametr lipidowy należy wykorzystywać stężenie LDL-C	I	C
Zaleca się ocenę stężenia HDL-C przed leczeniem	I	C
Stężenie TG dostarcza dodatkowych informacji na temat ryzyka i jego oznaczanie jest wskazane w celu ustalenia rozpoznania oraz wyboru leczenia	I	C
Zaleca się obliczanie stężenia nie-HDL-C, zwłaszcza u osób z dużym stężeniem TG	I	C
Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych jako celów terapeutycznych w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego		
Zaleca się wykorzystanie stężenia LDL-C jako głównego celu terapeutycznego	I	A
Nie zaleca się wykorzystywania stężenia HDL-C jako celu terapeutycznego	III	A
Nie zaleca się wykorzystywania stosunków stężeń apoB/apoA1 i nie-HDL-C/HDL-C jako celów terapeutycznych	III	B
Zalecenia dotyczące docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości		
U pacjentów z grupy BARDZO DUŻEGO RYZYKA sercowo-naczyniowego ^c zaleca się docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub jego zmniejszenie o ≥ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL-C ^d wynosi 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl)	I	B
U pacjentów z grupy DUŻEGO ryzyka sercowo-naczyniowego ^c zaleca się docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) lub jego zmniejszenie o ≥ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL-C ^d wynosi 2,6–5,2 mmol/l (100–200 mg/dl)	I	B
Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipercholesterolemii		
Statyny należy przepisywać w dawkach zwiększanych aż do maksymalnych zalecanych lub największych tolerowanych w celu osiągnięcia celu terapeutycznego	I	A
Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia osób z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną		
Zaleca się, aby podejrzewać FH u pacjentów z CAD w wieku < 55 lat w przypadku mężczyzn i < 60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (śmiertelną lub nieprowadzącą do zgonu), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C [u osób dorosłych > 5 mmol/l (190 mg/dl), u dzieci > 4 mmol/l (150 mg/dl)]	I	C
W przypadku rozpoznania FH zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny pacjenta	I	C
Zaleca się, aby pacjentów z FH leczyć dużą dawką statyny, często w połączeniu z ezetimibem	I	C
U dzieci zaleca się badania diagnostyczne od wieku 5 lat bądź wcześniej w przypadku podejrzenia homozygotycznej FH	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób starszych		
U osób starszych z rozpoznaną CVD zaleca się leczenie statynami wg takich samych zasad jak u młodszych pacjentów	I	A
Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w cukrzycy		
U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz mikroalbuminurią i/lub chorobą nerek zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C (o ≥ 50%) za pomocą statyn jako leków pierwszego wyboru niezależnie od początkowego stężenia LDL-C	I	C
U pacjentów z cukrzycą typu 2 i CVD lub CKD, a także u osób bez CVD w wieku > 40 lat z ≥ 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka CVD lub powikłaniami narządowymi zalecane docelowe stężenie LDL-C wynosi < 1,8 mmol/l (70 mg/dl), a dodatkowymi celami terapeutycznymi są stężenie nie-HDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) i stężenie apoB < 80 mg/dl	I	B
U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 bez dodatkowych czynników ryzyka CVD czy powikłań narządowych głównym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Dodatkowymi celami terapeutycznymi są stężenie nie-HDL-C < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) i stężenie apoB < 100 mg/dl	I	B
Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym		
Zaleca się, aby rozpoczynać lub kontynuować leczenie statyną w dużej dawce wkrótce po przyjęciu do szpitala u wszystkich pacjentów z ACS bez przeciwwskazań do stosowania statyn czy nietolerancji tych leków, niezależnie od początkowego stężenia LDL-C	I	A
Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z niewydolnością serca lub wadą zastawkową		
Nie zaleca się leczenia hipolipemizującego za pomocą statyn (ale nie jest ono również szkodliwe) u pacjentów z niewydolnością serca, jeżeli nie występują inne wskazania do stosowania tych leków	III	A
Leczenie hipolipemizujące nie jest zalecane u pacjentów ze stenozą aortalną bez CAD, jeżeli nie występują inne wskazania do stosowania tych leków	III	A



Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w chorobach autoimmunologicznych		
Nie zaleca się powszechnego stosowania leków hipolipemizujących	III	C
Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą chorobą nerek		
Pacjentów z CKD w stadium 3.–5. należy zaliczać do grupy dużego lub bardzo ryzyka sercowo-naczyniowego	I	A
U pacjentów z CKD, którzy nie wymagają dializ, wskazane jest stosowanie statyn lub kombinacji statyny i ezetimibu	I	A
U pacjentów z CKD, którzy wymagają dializ i nie występuje u nich CVD o etiologii miażdżycowej, nie należy rozpocząć podawania statyn	III	A
Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (w tym z chorobą tętnic szyjnych)		
PAD jest stanem związanym z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i u tych pacjentów zaleca się leczenie hipolipemizujące, głównie statynami	I	A
Zalecenia dotyczące stosowania leków hipolipemizujących w ramach pierwotnej i wtórnej prewencji udaru mózgu		
U pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się leczenie statyną w celu osiągnięcia uznanych celów terapeutycznych w ramach pierwotnej prewencji udaru mózgu	I	A
Leczenie hipolipemizujące jest zalecane w ramach pierwotnej prewencji udaru mózgu u pacjentów z innymi postaciami klinicznymi CVD	I	A
Intensywne leczenie statyną jest zalecane w ramach wtórnej prewencji udaru mózgu u pacjentów z wywiadami udaru niedokrwiennego lub TIA o etiologii innej niż zatorowość sercowopochodna	I	A

ACS — ostry zespół wieńcowy; apo — apolipoproteina; CAD — choroba wieńcowa; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; FH — hipercholesterolemia rodzinna; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PAD — choroba tętnic obwodowych; SCORE — *Systematic Coronary Risk Estimation*; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy; TIA — przemijający atak niedokrwienny

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cDefinicje patrz część 2.2

^dOkreślenie „początkowe stężenie LDL-C” odnosi się do stężenia LDL-C u osoby nieprzyjmującej żadnych leków hipolipemizujących

13. Dodatek

Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Victor Aboyans (Francja), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Lina Badimon (Hiszpania), Gonzalo Barón-Esquivias (Hiszpania), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Scipione Carerj (Włochy), Veronica Dean (Francja), Çetin Erol (Turcja), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Paulus Kirchhof (Wielka Brytania/Niemcy), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Marco Roffi (Szwajcaria), Adam Torbicki (Polska), António Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Szwajcaria).

Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytycznych ESC/EAS dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku”:

Armenia: Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Marc J. Claeys; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Bośnia i Hercegowina:** Association of

Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Chorwacja:** Croatian Cardiac Society, Davor Miličić; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, George C. Georgiou; **Czechy:** Czech Society of Cardiology, Hana Rosolova; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Christian Klausen; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Kari Kervinen; **Francja:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Grecja:** Hellenic Cardiological Society, Loukianos Rallidis; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Domingo Marzal; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, Janneke Wittekoek; **Irlandia:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Guðnason; **Izrael:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Kazachstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosowo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Libia:** Libyan Cardiac Society, Hisham Ben Lamin; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Malta:** Maltese Cardiac Society,

Philip Dingli; **Moldowa:** *Moldavian Society of Cardiology*, Victoria Ivanov; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Ulrich Kintscher; **Norwegia:** *Norwegian Society of Cardiology*, Anders Hovland; **Polska:** *Polish Cardiac Society*, Andrzej Rynkiewicz; **Portugalia:** *Portuguese Society of Cardiology*, Quiteria Rato; **Rosja:** *Russian Society of Cardiology*, Marat Ezhov; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Marco Zavatta; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Milan A. Nedeljkovic; **Słowacja:** *Slovak Society of Cardiology*, Daniel Pella; **Słowenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Zlatko Fras; **Szwajcaria:** *Swiss Society of Cardiology*, Francois Mach; **Szwecja:** *Swedish Society of Cardiology*, Lennart Nilsson; **Tunezja:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Faouzi Addad; **Turcja:** *Turkish Society of Cardiology*, Meral Kayıkcıoğlu; **Ukraina:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Olena Mitchenko; **Węgry:** *Hungarian Society of Cardiology*, Róbert Gábor Kiss; **Wielka Brytania:** *British Cardiovascular Society*, David Wald; **Włochy:** *Italian Federation of Cardiology*, Gian Francesco Mureddu.

Piśmiennictwo

- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015. *Eur Heart J*, 2015; 36: 2696–2705.
- Cooney MT, Dudina A, Whincup P et al. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and highrisk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 541–549.
- Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*, 2012; 125: 996–1004.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. 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). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
- Mistry H, Morris S, Dyer M et al. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open*, 2012 Oct 11; 2. pii: e001029.
- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 123: 933–944.
- McConnachie A, Walker A, Robertson M et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*, 2014; 35: 290–298.
- Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*, 2007; 11: 1–160, iii–iv.
- Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010; 10: 369–382.
- Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1046–1056.
- Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One*, 2010; 5: e13957.
- Pereira M, Azevedo A, Lunet N et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013; 6: 634–642.
- Unal B, Sozmen K, Arik H et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*, 2013; 13: 1135.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1333–1341.
- Cobiac LJ, Magnus A, Lim S et al. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One*, 2012; 7: e41842.
- Collins M, Mason H, O'Flaherty M et al. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health*, 2014; 17: 517–524.
- Mason H, Shoaibi A, Ghandour R et al. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One*, 2014; 9: e84445.
- O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M et al. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open*, 2013; 3. pii: e002837.
- Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC et al. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One*, 2015; 10: e0118353.
- Neyt M, De Laet C, Van Brabant H et al. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol*, 2009; 64: 1–10.
- Peura P, Martikainen J, Soini E et al. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 1823–1832.
- Ito MK, Nanchen D, Rodondi N et al. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011; 11: 33–44.
- Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG et al. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther*, 2014; 36: 368–384.
- Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S et al. Choice of generic anti-hypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease — a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012; 12: 26.
- Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2143–2152.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 530–540.
- Cherry SB, Benner JS, Hussein MA et al. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health*, 2009; 12: 489–497.
- Corrao G, Scotti L, Zamboni A et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis*, 2011; 217: 479–485.
- Dragomir A, Cote R, Roy L et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*, 2010; 48: 418–425.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003; 326: 1419.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 2006; 368: 679–686.
- Van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH et al. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open*, 2011; 1: e000363.

36. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health*, 2010; 100: 590–595.
37. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*, 2011; 86: 304–314.
38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. www.nice.org.uk/guidance/ph25.
39. Capewell S, Ford ES, Croft JB et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Org*, 2010; 88: 120–130.
40. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ*, 2011; 343: d5747.
41. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008; 117: 743–753.
42. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003; 24: 987–1003.
43. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*, 2007; 93: 172–176.
44. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 2008; 336: 1475–1482.
45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, 2002; 105: 310–315.
46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*, 2008; 118: 2243–2251.
47. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*, 2007; 297: 611–619.
48. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE et al. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol*, 2005; 34: 413–421.
49. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014; 129 (25 Suppl 2): S49–S73.
50. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015; 3: 339–355.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1209–1227.
52. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*, 2010; 122: 300–310.
53. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*, 2006; 113: 791–798.
54. Cooney MT, Selmer R, Lindman A et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*, 2016; 23: 1093–1103.
55. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*, 2009; 206: 611–616.
56. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 304–314.
57. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*, 2015; 36: 2446–2453.
58. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2012; 156: 438–444.
59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*, 2012; 308: 788–795.
60. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*, 2015; 241: 507–532.
61. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 485–494.
62. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009; 338: b2376.
63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015; 372: 2387–2397.
64. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. 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.
65. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015; 385: 1397–1405.
66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012; 380: 581–590.
67. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014; 2: 655–666.
68. Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1769–1781.
69. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 294: 2437–2445.
70. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015; 373: 2103–2116.
71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014; 129 (25 suppl. 2): S1–S45.
72. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*, 2014; 233: 83–90.
73. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011; 9: 258–270.
74. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011; 9: 271–280.
75. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*, 2014; 384: 626–635.
76. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1826–1833.
77. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes:

- 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*, 2011; 57: 482–489.
78. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart*, 2014; 100: 1517–1523.
79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N et al. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2014; 349: g4356.
80. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 2014; 100 (Suppl 2): ii1–ii67.
81. Knopfholz J, Disserol CC, Pierin AJ et al. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol*, 2014; 2014: 261878.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
83. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*, 2012; 307: 2499–2506.
84. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*, 2012; 307: 1302–1309.
85. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol*, 2012; 110: 1468–1476.
86. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 427–436.
87. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N et al. Triglyceridemediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*, 2010; 375: 1634–1639.
88. Do R, Willer CJ, Schmidt EM et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*, 2013; 45: 1345–1352.
89. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*, 2015; 36: 539–550.
90. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009; 302: 1993–2000.
91. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: E500–E510.
92. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet*, 2012; 380: 572–580.
93. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011; 364: 127–135.
94. Li XM, Tang WH, Mosior MK et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013; 33: 1696–1705.
95. Rohatgi A, Khera A, Berry JD et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, 2007; 115: 450–458.
96. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*, 1996; 3: 213–219.
97. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, 2007; 115: 450–458.
98. Bansal S, Buring JE, Rifai N et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 2007; 298: 309–316.
99. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 2007; 298: 299–308.
100. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem*, 2009; 55: 473–480.
101. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*, 2007; 298: 776–785.
102. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2010; 53: 1846–1855.
103. Sniderman AD, Williams K, Contois JH et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011; 4: 337–345.
104. Onat A, Hergenc G, Sansoy V et al. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis*, 2003; 168: 81–89.
105. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation*, 2000; 102: 1886–1892.
106. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*, 2014; 371: 22–31.
107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*, 2014; 371: 32–41.
108. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*, 2013; 112: 1479–1490.
109. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2844–2853.
110. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 470–477.
111. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med*, 2013; 273: 6–30.
112. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem*, 2003; 49: 1785–1796.
113. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 851–860.
114. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1146–1156.
115. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1489–1499.
116. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1500–1509.
117. Seed M, O'Connor B, Perombelon N et al. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis*, 1993; 101: 61–68.
118. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 2006; 17: 412–417.
119. Mora S, Szklo M, Otvos JD et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 2007; 192: 211–217.
120. Whitfield JB. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *Clin Biochem Rev*, 2014; 35: 15–36.
121. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia 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: 3478–3490a.
122. Futema M, Shah S, Cooper JA et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem*, 2015; 61: 231–238.
 123. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J*, 2015; 36: 2975–2983.
 124. Holme I, Cater NB, Faergeman O et al. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med*, 2008; 40: 456–464.
 125. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
 126. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol ≤ 50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1666–1675.
 127. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998; 317: 703–713.
 128. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425–1435.
 129. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999; 282: 2340–2346.
 130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*, 2006; 259: 481–492.
 131. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 316–322.
 132. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med*, 2014; 127: 364–369.
 133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014; 129 (25 Suppl 2): S76–S99.
 134. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 659–669.
 135. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014; 160: 398–406.
 136. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*, 2010; 7: e1000252.
 137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1279–1290.
 138. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 1999; 99: 779–785.
 139. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr*, 2009; 63 (Suppl 2): S5–S21.
 140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69: 30–42.
 141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr*, 2015; 102: 556–572.
 142. Gylling H, Plat J, Turley S et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2014; 232: 346–360.
 143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2011; 85: 9–28.
 144. Lu Z, Kou W, Du B et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1689–1693.
 145. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1722–1727.
 146. Li Y, Jiang L, Jia Z et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*, 2014; 9: e98611.
 147. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 1992; 56: 320–328.
 148. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 285–293.
 149. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr*, 1984; 40: 351–359.
 150. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 4: CD003817.
 151. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 772–780.
 152. Rimm EB, Williams P, Fosher K et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 1999; 319: 1523–1528.
 153. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M et al. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J*, 2013; 12: 147.
 154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69: 632–646.
 155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*, 2012; 13: 1048–1066.
 156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis*, 2003; 167: 149–158.
 157. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65 (5 suppl.): 1645S–1654S.
 158. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*, 2009; 119: 1322–1334.
 159. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 2014; 30: 503–510.
 160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C et al. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomized clinical trials. *Br J Nutr*, 2014; 112: 1914–1922.
 161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med*, 2009; 49: 473–475.
 162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components:

- a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1299–1313.
163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*, 2003; 37: 283–290.
 164. Poli A, Marangoni F, Paoletti R et al. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2008; 18: S1–S16.
 165. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77: 1146–1155.
 166. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P et al. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ*, 2014; 348: g2272.
 167. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep*, 2013; 2: 274–282.
 168. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr*, 2009; 89: 1509S–1517S.
 169. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J*, 2012; 164: 117–124.
 170. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia*, 2001; 44: 312–319.
 171. Rivelles AA, Giacco R, Annuzzi G et al. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr*, 2008; 27: 133–141.
 172. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol*, 2012; 6: 5–18.
 173. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73: 560–566.
 174. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L et al. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2009; 32: 2168–2173.
 175. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*, 2015; 101: 1144–1154.
 176. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1483–1492.
 177. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*, 2011; 342: d636.
 178. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013; 23: 1–10.
 179. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT et al. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011; 21: 94–103.
 180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint international statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009; 120: 1640–1645.
 181. Puzziferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG et al. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*, 2014; 312: 934–942.
 182. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2009; 119: 902–907.
 183. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB et al. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 515–525.
 184. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis*, 2009; 203: 8–17.
 185. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol*, 2006; 44: 1213–1222.
 186. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr*, 2010; 64: 1472–1480.
 187. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL et al. Physicochemical properties of oat β -glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 2010; 92: 723–732.
 188. Más R, Castaño G, Illnait J et al. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; 65: 439–447.
 189. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig*, 2005; 25: 701–707.
 190. Lan J, Zhao Y, Dong F et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol*, 2015; 161: 69–81.
 191. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*, 2010; 35: 139–151.
 192. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012; 5: 257–264.
 193. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014; 24: 1057–1066.
 194. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*, 1995; 91: 2274–2282.
 195. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*, 1998; 97: 946–952.
 196. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366: 1267–1278.
 197. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*, 2006; 95: 393–404.
 198. Mills EJ, Wu P, Chong G et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*, 2011; 104: 109–124.
 199. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1024–1031.
 200. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 1: CD004816.
 201. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, 2004; 109 (23 Suppl 1): III-39–III-43.
 202. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J*, 2010; 74: 818–826.
 203. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010; 10 (Suppl 1): 10–17.
 204. McGuinness B, Craig D, Bullock R et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 7: CD007514.
 205. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R et al. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 12: CD008623.

206. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*, 2012; 7: e29849.
207. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med*, 2012; 367: 1792–1802.
208. Li L, Sun T, Zhang P et al. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 12: CD008203.
209. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 10: CD008565.
210. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)*, 2015; 148: 150–155.
211. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1012–1022.
212. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*, 2006; 97 (8A): 52C–60C.
213. Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol*, 2015; 22: 1328–1330.
214. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013; 6: 390–399.
215. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005; 19: 403–414.
216. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*, 2006; 97 (8A): 32C–43C.
217. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*, 2013; 127: 96–103.
218. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol*, 2014; 8: 554–561.
219. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2541–2548.
220. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*, 2013; 47: 398–404.
221. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012; 10: 264–271.
222. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1287–1292.
223. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci*, 2005; 329: 62–65.
224. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*, 2015; 63:705–712.
225. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010; 375: 735–742.
226. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 2556–2564.
227. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 148–152.
228. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 1: CD005019.
229. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep*, 2005; 7: 351–357.
230. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2258–2265.
231. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf*, 2004; 3: 547–557.
232. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med*, 2011; 365: 285–287.
233. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*, 2013; 15: 397.
234. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 95–97.
235. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*, 2009; 11: 89–94.
236. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol*, 2007; 99 (6A): 22C–31C.
237. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol*, 2006; 97 (8A): 61C–68C.
238. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med*, 2014; 31: 2–14.
239. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*, 1984; 251: 351–364.
240. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis*, 1983; 36: 467–479.
241. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med*, 1992; 152: 1399–1410.
242. He L, Wickremasingha P, Lee J et al. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014; 104:401–409.
243. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1343–1356.
244. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*, 2010; 160: 785–794 e10.
245. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2014; 371: 2072–2082.
246. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66: 495–507.
247. Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014; 54: 273–293.
248. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014; 54: 273–293.
249. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med*, 2016; 164: 600–607.
250. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH et al. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2016; 164: 752–763.
251. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2255–2267.
252. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2014; 371: 203–212.
253. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J et al. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment

- Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1457–1464.
254. Jones MR, Nwose OM. Role of colessevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013; 13: 315–323.
 255. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res*, 2008; 52.
 256. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 14C–19C.
 257. Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 1245–1255.
 258. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 121–137.
 259. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 2969–2989.
 260. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1345–1361.
 261. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1849–1861.
 262. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1563–1574.
 263. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*, 2010; 126: 314–345.
 264. Catapano AL, Farnier M, Foody JM et al. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis*, 2014; 237: 319–335.
 265. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1987; 317: 1237–1245.
 266. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1999; 341: 410–418.
 267. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation*, 1992; 86: 839–848.
 268. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*, 2014; 349: g4379.
 269. Ip CK, Jin DM, Gao JJ et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2015; 191: 138–148.
 270. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375: 1875–1884.
 271. Lee M, Saver JL, Towfighi A et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2011; 217: 492–498.
 272. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011; 57: 267–272.
 273. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 3C–18C.
 274. Jun M, Zhu B, Tonelli M et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 2061–2071.
 275. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C et al. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009; 29: 950–955.
 276. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS et al. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med*, 2012; 50: 2213–2219.
 277. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 20B–26B.
 278. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2010; 210: 353–361.
 279. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 58B–62B.
 280. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2006; 189: 19–30.
 281. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol*, 2012; 110: 984–992.
 282. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol*, 2011; 108: 682–690.
 283. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa For Lowering Very high triglycerides (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol*, 2014; 8: 94–106.
 284. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*, 2011; 13: 474–483.
 285. Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012; 5: 808–818.
 286. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 2007; 369: 1090–1098.
 287. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*, 2006; 332: 752–760.
 288. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*, 2002; 105: 1897–1903.
 289. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*, 2002; 105: 1897–1903.
 289. Brasky TM, Darke AK, Song X et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst*, 2013; 105: 1132–1141.
 290. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*, 2007; 297: 499–508.
 291. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*, 2010; 51: 1546–1553.
 292. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1301–1310.
 293. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*, 2008; 5: 319–335.
 294. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2109–2122.
 295. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*, 2013; 45: 1274–1283.

296. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002; 22: 274–282.
297. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 3956–3964.
298. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*, 2016; 133: 1067–1072.
299. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*, 1991; 303: 893–896.
300. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999.
301. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med*, 2004; 4: 59–65.
302. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2014; 35: 2146–2157.
303. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*, 2015; 36: 2425–2437.
304. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011; 31: 1916–1926.
305. Gaudet D, Méthot J, Déry S et al. Efficacy and longterm safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*, 2013; 20: 361–369.
306. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res*, 2013; 112: 1405–1408.
307. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol*, 2012; 12: 317–324.
308. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*, 2009; 20: 497–504.
309. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*, 2014; 235: 21–30.
310. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 2011; 128 (Suppl 5): S213–S256.
311. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*, 2014; 114: 233–235.
312. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V et al. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk*, 2002; 9: 67–76.
313. Falk E, Nakano M, Bentzon JF et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*, 2013; 34: 719–728.
314. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA*, 2004; 291: 2243–2252.
315. D'Emden MC, Jenkins AJ, Li L et al. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia*, 2014; 57: 2296–2303.
316. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reprod*, 2002; 17: 2307–2314.
317. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 221–231.
318. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2003; 349: 523–534.
319. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J*, 2012; 33: 562–563.
320. Gale CP, Cattle BA, Woolston A et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J*, 2012; 33: 630–639.
321. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 2007; 370: 1829–1839.
322. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J*, 1998; 19: 1434–1503.
323. Berry JD, Dyer A, Cai X et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2012; 366: 321–329.
324. Giang KW, Björck L, Novak M et al. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age — long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1068–1074.
325. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Eriksson H et al. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med*, 2011; 269: 441–451.
326. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep*, 2014; 16: 420.
327. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 2090–2099.
328. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998; 279: 1615–1622.
329. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 488–496, W174.
330. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 1623–1630.
331. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*, 2007; 115: 700–707.
332. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*, 1997; 96: 4211–4218.
333. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 7–22.
334. Hunt D, Young P, Simes J et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*, 2001; 134: 931–940.
335. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*, 1998; 129: 681–689.
336. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM et al. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 1–9.
337. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1362–1369.
338. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014; 2: 56–64.
339. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*, 2011; 364: 829–841.

340. Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*, 2014; 370: 1514–1523.
341. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 2010; 375: 2215–2222.
342. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*, 2013; 56: 686–695.
343. Liu J, Grundy SM, Wang W et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J*, 2007; 153: 552–558.
344. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*, 2012; 126: 1301–1313.
345. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*, 2007; 298: 765–775.
346. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*, 2013; 93: 359–404.
347. Van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slaughter SN et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*, 2014; 14: 9.
348. Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1113–1132.
349. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 1225–1236.
350. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2015; 239: 483–495.
351. Scott R, O'Brien R, Fulcher G et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*, 2009; 32: 493–498.
352. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*, 2001; 104: 3046–3051.
353. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus — a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*, 2010; 141: 157–166.
354. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*, 2008; 31: 805–807.
355. Laing SP, Swardlow AJ, Slater SD et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*, 2003; 46: 760–765.
356. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism*, 2014; 63: 181–187.
357. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 2005–2016.
358. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285: 1711–1718.
359. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004; 292: 1307–1316.
360. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1405–1410.
361. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012; 308: 1024–1033.
362. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2089–2099.
363. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 558–565.
364. Patti G, Cannon CP, Murphy SA et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*, 2011; 123: 1622–1632.
365. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2157–2163.
366. Kim JS, Kim J, Choi D et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 332–339.
367. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med*, 2014; 127: 987–1000.
368. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*, 1997; 3: 249–254.
369. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1349–1357.
370. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1001–1009.
371. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2326–2331.
372. Khush KK, Waters DD, Bittner V et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation*, 2007; 115: 576–583.
373. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2248–2261.
374. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1231–1239.
375. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONATrial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail*, 2014; 2: 289–297.
376. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1223–1230.
377. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2389–2397.
378. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*, 2010; 121: 306–314.
379. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S et al. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol*, 2014; 113: 1378–1382.
380. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*, 2014; 3: e001111.
381. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation*, 2010; 121: 2130–2136.

382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA et al. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 1479–1482.
383. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibañez D et al. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2009; 36: 2454–2461.
384. Ogdie A, Yu Y, Haynes K et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74: 326–332.
385. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 325–331.
386. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M et al. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1020–1024.
387. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron*, 2015; 131: 221–226.
388. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, 2013; 45: 1605–1612.
389. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M et al. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013; 11: 758–767.
390. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 2013; 382: 339–352.
391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375: 2073–2081.
392. Loncar G, Barthelemy O, Berman E et al. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015; 108: 554–562.
393. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 5: CD007784.
394. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy — a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res*, 2013; 72: 35–44.
395. Wanner C, Krane V, März W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2005; 353: 238–248.
396. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1395–1407.
397. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181–2192.
398. Erickson KF, Japa S, Owens DK et al. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1250–1258.
399. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 2014; 160: 182.
400. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, 1995; 333: 621–627.
401. Wenke K, Meiser B, Thiery J et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation*, 1997; 96: 1398–1402.
402. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation*, 2005; 111: 230–229.
403. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 2: CD005019.
404. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J et al. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation*, 2009; 87: 771–775.
405. European Stroke Organisation, Tenders M, Aboyans V et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2851–2906.
406. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 2157–2162.
407. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 4: CD000123.
408. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*, 2014; 35: 2864–2872.
409. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 682–690.
410. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, 2004; 35: 2902–2909.
411. Huang Y, Li W, Dong L et al. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb*, 2013; 20: 108–121.
412. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 1107–1109.
413. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 1687–1697.
414. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 233–244.
415. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006; 26: 2605–2613.
416. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006; 32: 286–293.
417. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*, 2004; 39: 967–975; discussion 975–976.
418. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*, 2009; 361: 980–989.
419. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K et al. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012; 44: 287–292.
420. Hackam DG, Wu F, Li P et al. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 598–610.
421. Subherwal S, Patel MR, Kober L et al. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol*, 2015; 22: 317–325.
422. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*, 2009; 8: 453–463.
423. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*, 2012; 43: 2149–2156.
424. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the

- Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 1149–1158.
425. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195–2207.
 426. Byington RP, Davis BR, Plehn JF et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*, 2001; 103: 387–392.
 427. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 378: 2013–2020.
 428. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006; 355: 549–559.
 429. Merwick A, Albers GW, Arsava EM et al. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke*, 2013; 44: 2814–2820.
 430. Riddler SA, Smit E, Cole SR et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*, 2003; 289: 2978–2982.
 431. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1373–1381.
 432. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*, 2012; 13: 453–468.
 433. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*, 2013; 8: e59551.
 434. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 2506–2512.
 435. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr et al. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2008; 47: 1105–1108.
 436. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS*, 2003; 17: 851–859.
 437. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*, 2014; 71: 1350–1363.
 438. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord*, 2013; 15: 813–823.
 439. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 2009; 374: 620–627.
 440. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*, 2011; 131: 101–104.
 441. Godin O, Etain B, Henry C et al. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry*, 2014; 75: 1078–1085; quiz 1085.
 442. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry*, 2010; 55: 752–760.
 443. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord*, 2009; 11: 657–662.
 444. De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*, 2009; 24: 412–424.
 445. Ojala K, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J, Niskanen L. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. *J Psychopharmacol*, 2008; 22: 33–38.
 446. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol*, 2010; 24 (4 Suppl): 69–80.
 447. Wood D, Kotseva K, Connolly S et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 1999–2012.
 448. Michie S, Richardson M, Johnston M et al. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med*, 2013; 46: 81–95.
 449. Craig P, Dieppe P, Macintyre S et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud*, 2013; 50: 587–592.
 450. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*, 2002; 288: 455–461.
 451. Chodick G, Shalev V, Gerber Y et al. Longterm persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther*, 2008; 30: 2167–2179.
 452. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*, 2002; 288: 462–467.
 453. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolcpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care*, 2009; 15: 689–695.
 454. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther*, 2005; 22: 163–171.
 455. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J*, 2011; 162: 412–424.
 456. Hinchcliffe A. Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust, 2011.
 457. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL et al. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol*, 2005; 21: 485–488.
 458. Wei L, Wang J, Thompson P et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart*, 2002; 88: 229–233.
 459. Corrao G, Conti V, Merlino L et al. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*, 2010; 32: 300–310.
 460. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care*, 2010; 16: 459–466.
 461. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005; 43: 521–530.
 462. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*, 2012; 125: 882–887.e1.
 463. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ*, 2014; 348: g3937.
 464. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*, 2013; 347: f6123.
 465. Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ*, 2014; 348: g1520.
 466. Ajzen I. The Theory of Planned Behaviour. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991; 50: 179–211.
 467. Becker MH. The Health Belief Model and personal health behaviour. *Health Educ Monogr*, 1974; 2: 324–508.
 468. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med*, 2015; 38: 673–688.
 469. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M et al. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res*, 2014; 4: 922–927.
 470. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol*, 2014; 16: 7–17.
 471. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*, 2011; 6: 42.

472. Mann DM, Woodward M, Muntner P et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2010; 4: 1410–1421.
473. Latry P, Molimard M, Dedieu B et al. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2011; 11: 46.
474. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD et al. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J*, 2013; 165: 665–678.e1.
475. Harrison TN, Deroose SF, Cheetham TC et al. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care*, 2013; 19: e133–e139.
476. DeWalt DA, Brouckson KA, Hawk V et al. Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook*, 2011; 59: 85–94.
477. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*, 2005; 55: 305–312.
478. Bandura A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. New York: Freeman, 1997.
479. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 3: CD004371.
480. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 11: CD000011.
481. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 1361–1368.
482. Thom S, Poulter N, Field J et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*, 2013; 310: 918–929.
483. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 2071–2082.
484. Ryan R, Santesso N, Lowe D et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 4: CD007768.
485. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 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 & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016; 37: 2315–2381.

Cite this article as: Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Wtyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska*, 2016; 74: 1234–1318. doi: 10.5603/KP.2016.0157.