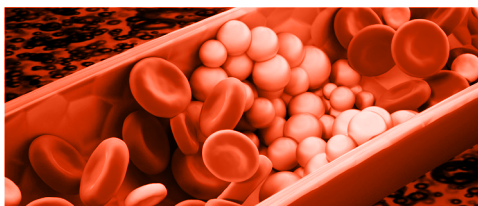
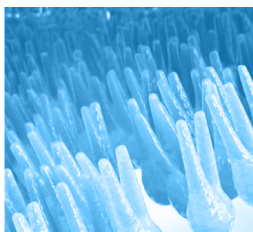


DEKALOG

leczenia hipolipemizującego

Filip M. Szymański
Anna A. Płatek

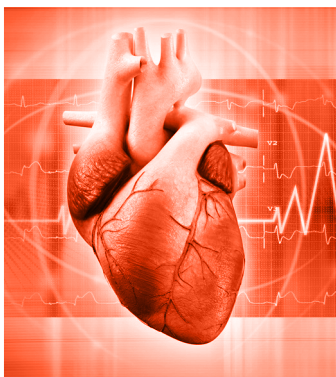


EZIEN®
ezetimibe

ZIENTASTA®

Ezetimibum + Atorvastatinum

tabl. 10 mg + 10 mg; 10 mg + 20 mg;
10 mg + 40 mg; 10 mg + 80 mg



ZENTIVA

DEKALOG

leczenia
hipolipemizującego

Filip M. Szymański
Anna A. Płatek

Wszelkie prawa zastrzeżone. Powielanie, przechowywanie w systemach wyszukiwania informacji i transmitowanie w jakiegokolwiek postaci za pomocą jakichkolwiek metod elektronicznych, mechanicznych, kserograficznych, rejestracyjnych i innych zabronione bez uprzedniej pisemnej zgody posiadacza praw autorskich.

Chociaż dołożono wszelkich starań, aby dawki leków oraz inne informacje zostały w niniejszej publikacji przedstawione jak najdokładniej, ostateczna odpowiedzialność spoczywa po stronie lekarza zapisującego dany lek. Ani wydawca, ani autorzy nie mogą zostać pociągnięci do odpowiedzialności za błędy czy jakiegokolwiek konsekwencje wynikające z opierania się na informacjach przedstawionych w niniejszej publikacji. Każdy produkt wymieniony w niniejszej publikacji powinien być stosowany zgodnie z przygotowanymi przez jego wytwórcę drukami informacyjnymi. Niniejsza publikacja nie zawiera żadnych stwierdzeń ani zaleceń faworyzujących stosowanie jakiegokolwiek leku czy związku chemicznego będącego aktualnie przedmiotem badań klinicznych.

Opinie wyrażone w niniejszej publikacji nie muszą być zgodne z opiniami wydawcy lub grantodawcy.

© Copyright for the Polish edition by ITEM Publishing, Warszawa 2020

Autorzy:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański

dr n. med. Anna E. Płatek

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wydanie I, 2020

ISBN: xxxxxxx



Wydawca:

ITEM Publishing Sp. z o.o. Sp .k.

ul. Tużycka 12

03-683 Warszawa

e-mail: biuro@itempublishing.com

SPIS TREŚCI

	WPROWADZENIE_____	3
I.	JAKIE BADAŃIA NALEŻY WYKONAĆ PODCZAS DIAGNOZOWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA DYSLIPIDEMII?_____	4
II.	KIEDY ROZPOCZYNAĆ LECZENIE DYSLIPIDEMII?_____	8
III.	NOWE KATEGORIE RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO_____	10
IV.	NOWE DOCELOWE WARTOŚCI CHOLESTEROLU FRAKCJI LDL I INNYCH FRAKCJI LIPIDOWYCH_____	14
V.	ROLA INHIBITORÓW REDUKTAZY 3-HYDROKSY-3-METYLO-GLUTARYLO- -KOENZYMU A W LECZENIU HIPOLIPEMIZUJĄCYM_____	18
VI.	INNE LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE_____	21
VII.	LECZENIE HIPOLIPEMIZUJĄCE W WYBRANYCH GRUPACH CHORYCH_____	25
VIII.	DZIAŁANIE PLEJOTROPOWE LEKÓW HIPOLIPEMIZUJĄCYCH_____	28
IX.	PROBLEM NIETOLERANCJI STATYN_____	31
X.	DIAGNOSTYKA I LECZENIE DYSLIPIDEMII RODZINNEJ_____	36

PRZEDMOWA

Hipercholesterolemia to najczęściej występujący w Polsce klasyczny, modyfikowalny czynnik ryzyka chorób serca i naczyń. Odpowiednio wczesne wykrycie, a następnie skuteczne leczenie hipercholesterolemii, zgodne z aktualnymi wytycznymi, mogą się przełożyć na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i poprawę rokowania naszych pacjentów. Niestety nadal obserwujemy niedostateczną kontrolę tego kluczowego czynnika.

Jak wygląda codzienna praktyka? Pacjenci nie stosują się do zaleceń modyfikacji stylu życia (zmiana diety, wysiłek fizyczny czy redukcja masy ciała). Lekarze zaś nie zawsze odpowiednio wcześnie identyfikują hipercholesterolemię, za późno włączają leki hipolipemizujące, stosują zbyt małe ich dawki lub nie decydują się na modyfikację leczenia.

Należy pamiętać, że lekarz praktyk ma coraz więcej nowych możliwości, takich jak gotowe połączenia dwulekowe (np. atorwastatyna z ezetimibem) czy programy lekowe z inhibitorami PCSK9. Dekalog leczenia hipolipemizującego, oparty na najnowszych wytycznych i doniesieniach naukowych, ma pomóc lekarzom w codziennej opiece nad pacjentem z zaburzeniami gospodarki lipidowej.

Filip M. Szymański

WPROWADZENIE

Stosowane obecnie definicje zaburzeń lipidowych

- **DYSLIPIDEMIA** – występowanie nieprawidłowego stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu; pojęcie obejmuje wszystkie poniższe definicje;
- **HIPERCHOLESTEROLEMIA** – występowanie w osoczu stężenia cholesterolu całkowitego ≥ 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) lub występowanie stężenia LDL-C przekraczającego wartości zalecane w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz dalej);
- **DYSLIPIDEMIA ATEROGENNA** – występowanie w osoczu stężenia trójglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l), niskiego stężenia HDL-C (< 40 mg/dl [< 1 mmol/l] i < 48 mg/dl [$< 1,2$ mmol/l] u kobiet) oraz obecność w surowicy nieprawidłowych cząsteczek LDL, tak zwanych małych gęstych LDL. Stężenie LDL-C może być w tym przypadku prawidłowe lub podwyższone, co określa się wówczas jako dyslipidemię aterogenną mieszaną;
- **HIPERTRÓJGLICERYDEMIA** – występowanie w osoczu stężenia trójglicerydów > 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l) przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C; ciężka hipertrójglicerydemia – stężenie trójglicerydów ≥ 800 mg/dl (≥ 9 mmol/l).

I. JAKIE BADAŃIA NALEŻY WYKONAĆ PODCZAS DIAGNOZOWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA DYSLIPIDEMII?

Obecnie zaleca się pierwszą ocenę pod kątem występowania dyslipidemii w **wieku 40 lat u mężczyzn, a u kobiet w wieku 50 lat lub po menopauzie**. Wcześniejsze oznaczenie stężenia cholesterolu jest niezwłocznie konieczne w następujących przypadkach:

- rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa;
- rozpoznana choroba tętnic obwodowych;
- cukrzyca;
- otyłość;
- nadciśnienie tętnicze;
- umiarkowana lub ciężka przewlekła choroba nerek;
- wysokie, bardzo wysokie lub ekstremalnie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe;
- autoimmunologiczne choroby o podłożu zapalnym (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, łuszczyca);
- cukrzyca ciężarnych;
- nadciśnienie tętnicze występujące w czasie ciąży;
- kliniczne objawy dyslipidemii (żółtaki ścięgien i okolic powiek lub zwyrodnienie lipidowe rogówki [rąbek rogówki]);
- wywiad zaburzeń lipidowych lub przedwczesnego występowania chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie;
- leczenie przeciwwretrowirusowe.

Zalecane oznaczenia lipidogramu

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Zaleca się, by stężenie TC stosować w szacowaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą skali SCORE	I	C
Zaleca się analizę stężenia HDL-C w dalszej ocenie ryzyka	I	C
Zaleca się ocenę stężenia LDL-C jako głównego parametru lipidowego w badaniach przesiewowych, diagnostyce i leczeniu	I	C
Stężenie TG jest zalecane w rutynowej ocenie parametrów lipidowych	I	C
Ocena stężenia nie-HDL-C jest zalecana w ocenie ryzyka, zwłaszcza u osób z wysokim stężeniem TG, cukrzycą, otyłością lub bardzo niskim stężeniem LDL-C	I	C
Ocena stężenia ApoB jest zalecana w ocenie ryzyka, zwłaszcza u osób z wysokim stężeniem TG, cukrzycą, otyłością, zespołem metabolicznym, bardzo niskim stężeniem LDL-C. Ocena stężenia ApoB może być stosowana jako alternatywny parametr dla LDL-C w badaniach przesiewowych, diagnostyce i leczeniu, może być preferowana (w odniesieniu do stężenia nie-HDL-C) u osób z wysokim stężeniem TG, cukrzycą, otyłością lub bardzo niskim stężeniem LDL	I	C

Zalecane oznaczenia lipidogramu cd.

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Należy rozważyć ocenę stężenia Lp(a) co najmniej raz w ciągu życia w celu identyfikacji osób z bardzo wysokim wrodzonym stężeniem Lp(a) > 180 mg/dl, które mają wysokie ryzyko wystąpienia ASCVD związanego z ryzykiem heterozygotycznej formy hipercholesterolemii	Ila	C
Należy rozważyć ocenę stężenia Lp(a) w szczególnych przypadkach u osób z dodatnim wywiadem przedwczesnej CVD oraz w celu ponownej klasyfikacji osób, które znajdują się pomiędzy umiarkowanym a wysokim ryzykiem CVD	Ila	C

Apo (ang. *apolipoprotein*) – apolipoproteina; **ASCVD** (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego;

CVD (ang. *cardiovascular disease*) – choroba układu sercowo-naczyniowego;

Lp(a) (ang. *lipoprotein(a)*) – lipoproteina (a); **TC** (ang. *total cholesterol*) – cholesterol całkowity; **TG** (ang. *triglycerides*) – trójglicerydy

Inne badania przydatne w leczeniu i rozpoznawaniu dyslipidemii podsumowano w poniższej tabeli:

Jak często powinno się badać profil lipidowy?

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem hipolipemizującym powinno się wykonać co najmniej dwa pomiary w odstępie 1–12 tygodni, z wyjątkiem sytuacji takich jak OZW lub u pacjentów wysokiego ryzyka, kiedy zalecane jest podanie leku hipolipemizującego jako dodatkowego

Jak często powinno się badać profil lipidowy danego pacjenta po rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego?

- 8 (\pm 4) tygodni po rozpoczęciu leczenia;
- 8 (\pm 4) tygodni po korekcie leczenia aż do docelowego zakresu

Jak często badać profil lipidowy po osiągnięciu przez pacjenta celu terapeutycznego lub optymalnego poziomu lipidów?

Corocznie (o ile nie ma dodatkowych zaburzeń lub innych szczególnych powodów)

Jak często powinno się oznaczać aktywność enzymów wątrobowych (ALT)?

- Przed leczeniem
- Po 8–12 tygodniach po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki
- Rutynowa kontrola ALT po tym okresie nie jest zalecana

Jak często powinno się oznaczać aktywność CK?

Wstępnie: przed rozpoczęciem leczenia, jeśli podstawowa aktywność CK przekracza $4 \times$ GGN, nie rozpoczynaj leczenia; sprawdź ponownie jej aktywność

Monitorowanie: rutynowe monitorowanie CK nie jest konieczne. Sprawdź aktywność CK, jeśli u pacjenta wystąpi ból mięśni

ALT – aminotransferaza alaninowa; CK – kinaza kreatynowa; GGN – górna granica normy; OZW – ostry zespół wieńcowy

II. KIEDY ROZPOCZYNAĆ LECZENIE DYSLIPIDEMII?

Czas rozpoczęcia leczenia dyslipidemii powinien być zindywidualizowany i bazować na ocenie parametrów lipidologicznych oraz całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza w prewencji pierwotnej i wtórnej. Obowiązujące wytyczne zalecają, aby moment rozpoczęcia i wybór leczenia były oparte na przedstawionej poniżej tabeli:

Rozpocznianie leczenia hipolipemizującego

Ryzyko	Stężenie LDL-C (mg/dl)					
	< 55	od 55 do < 70	od 70 do < 100	od 100 do < 116	od 116 do < 190	≥ 190 mg/dl
Prewencja pierwotna	< 1%, niskie	Edukacja dotycząca zdrowego trybu życia			Modyfikacja stylu życia, rozważ leki, gdy brak kontroli	
	≥ 1% do < 5% lub umiarkowane	Edukacja dotycząca zdrowego trybu życia			Modyfikacja stylu życia, rozważ leki, gdy brak kontroli	
	≥ 5% do < 10% lub wysokie	Edukacja dotycząca zdrowego trybu życia			Modyfikacja stylu życia, rozważ leki, gdy brak kontroli	
Prewencja wtórna	≥ 10% lub bardzo wysokie	Edukacja dotycząca zdrowego trybu życia			Modyfikacja stylu życia oraz farmakoterapia	
	bardzo wysokie	Modyfikacja stylu życia oraz farmakoterapia				

U wszystkich pacjentów z dyslipidemią leczenie należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia. Zalecenia dotyczące tego aspektu leczenia pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli:

Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia

Czynnik ryzyka	Wartości docelowe
Nikotynizm	Unikanie jakiejkolwiek ekspozycji na dym tytoniowy
Aktywność fizyczna	3,5–7 h wysiłku fizycznego o umiarkowanym nasileniu na tydzień lub 30–40 min w większość dni
Masa ciała	BMI 20–25 kg/m ² . Obwód talii < 94 cm (mężczyźni) lub < 80 cm (kobiety)
Ciepłota krwi	< 140/90 mmHg
Cukrzyca	HbA _{1c} < 7%
Dieta	Zdrowa dieta uboga w nasycone kwasy tłuszczowe, oparta na produktach pełnoziarnistych, owocach, warzywach i rybach

III. NOWE KATEGORIE RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Ustalenie **kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego** u chorego z rozpoznanymi zaburzeniami gospodarki lipidowej jest kluczowe dla wyznaczenia planu dalszego postępowania. Przynależność chorego do **określonej grupy ryzyka** wpływa nie tylko na czas i sposób wprowadzenia leczenia, lecz także na cele terapii oraz sposób jej prowadzenia. Obecnie ze względu na równoczesne współistnienie dwóch dokumentów – polskiego i europejskiego – kategoryzujących ryzyko sercowo-naczyniowe należy zdecydować, na którym będzie opierać się nasza praktyka kliniczna. Z uwagi na istotne różnice w budowie zaleceń w części przypadków wygodniejsze może okazać się stosowanie zaleceń polskich, które prawdopodobnie lepiej szacują ryzyko u bardzo zagrożonych pacjentów.

Definicje kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego według III Deklaracji Sopotkiej

Kategoria ryzyka	Występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali SCORE
Ekstremalnie wysokie	<ul style="list-style-type: none">• progresja choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto LDL-C < 70 mg/dl• rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa u pacjentów z cukrzycą, PChN w stadium 3. lub 4. lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną• wywiad przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet)

Definicje kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego według III Deklaracji Sopotkiej cd.

Kategoria ryzyka	Występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali SCORE
Bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none">rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowychryzyko Pol-SCORE > 20%cukrzyca lub PChN w stadium 3. lub 4. z jednym czynnikiem ryzyka lub ich większą liczbąheterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
Wysokie	<ul style="list-style-type: none">≥ 2 czynników ryzyka i ryzyko Pol-SCORE 10–20%cukrzyca lub PChN w stadium 3. lub 4. bez innych czynników ryzyka
Umiarkowane	≤ 2 czynniki ryzyka i ryzyko Pol-SCORE < 10%
Niskie	0 czynników ryzyka

PChN – przewlekła choroba nerek

Definicje kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego według wytycznych ESC 2019 dotyczących diagnozowania i leczenia dyslipidemii

Kategoria ryzyka	Opis
Bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana klinicznie lub obrazowo CVD (zawał serca, OZW, rewaskularyzacja wieńcowa, inne tętnicze rewaskularyzacje, udar mózgu, TIA, tętniak aorty, PAD, zobrazowana blaszka miażdżycowa w tętnicy szyjnej lub wieńcowej) • cukrzyca z uszkodzeniami narządowymi lub z minimum 3 istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak nikotynizm, istotna hipercholesterolemia lub istotne nadciśnienie tętnicze lub długo trwająca cukrzyca typu 1 (> 20 lat) • ciężka PChN (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) • SCORE ≥ 10% • hipercholesterolemia rodzinna z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub istotnymi czynnikami ryzyka
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • istotnie podwyższony czynnik ryzyka, zwłaszcza stężenie cholesterolu (> 310 mg/dl, LDL > 190 mg/dl) lub BP ≥ 180/110 mmHg • rodzinna hipercholesterolemia bez istotnych czynników ryzyka • cukrzyca bez powikłań narządowych o czasie trwania ≥ 10 lat lub z czynnikiem ryzyka • umiarkowana PChN (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • SCORE ≥ 5% – < 10%

Definicje kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego według wytycznych ESC 2019 dotyczących diagnozowania i leczenia dyslipidemii cd.

Kategoria ryzyka	Opis
Umiarkowane	<ul style="list-style-type: none">• młodzi pacjenci (cukrzyca typu 1 < 35 lat, cukrzyca typu 2 < 50 lat) z czasem trwania choroby < 10 lat, bez innych czynników ryzyka• SCORE \geq 1% – < 5%
Niskie	SCORE < 1%

BP (ang. *blood pressure*) – ciśnienie krwi; **CVD** (ang. *cardiovascular disease*) – choroba układu sercowo-naczyniowego; **PChN** – przewlekła choroba nerek; **TIA** (ang. *transient ischemic attack*) – przemijający incydent niedokrwienny; **PAD** (ang. *peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych; **OZW** – ostry zespół wieńcowy

IV. NOWE DOCELOWE WARTOŚCI CHOLESTEROLU FRAKCJI LDL I INNYCH FRAKCJI LIPIDOWYCH

Obecnie, aby ustalić cele terapeutyczne w leczeniu dyslipidemii, należy wziąć pod uwagę kilka parametrów. Nadrzędny parametr, którego modyfikacja jest konieczna, to stężenie LDL-C. Taki jest główny cel leczenia u wszystkich pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Docelowe wartości LDL-C ustala się na podstawie kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowanej na podstawie ww. skal. Aktualnie z uwagi na równorzędne obowiązywanie dwóch dokumentów: wytycznych ESC 2019 oraz III Deklaracji Sopotkiej w niektórych grupach pacjentów można zaobserwować niewielkie różnice w zalecanych docelowych stężeniach LDL-C.

Podsumowanie obowiązujących obecnie zaleceń dotyczących docelowych stężeń LDL cholesterolu

Kategoria ryzyka	SFSN PTK 2018 – III Deklaracja Sopotcka	ESC 2019
Ekstremalnie wysokie	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)	Dla osób z 2. incydemem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego: < 40 mg/dl (< 1 mmol/l)
Bardzo wysokie	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)

Podsumowanie obowiązujących obecnie zaleceń dotyczących docelowych stężeń LDL cholesterolu cd.

Kategoria ryzyka	SFSN PTK 2018 – III Deklaracja Sopotka	ESC 2019
Wysokie	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Umiarkowane	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Niskie	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 116 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

Druga frakcja lipidowa, która została uwzględniona w dokumentach jako drugorzędowy cel terapii, to stężenie cholesterolu frakcji non-HDL oraz frakcji lipidów apoB.

Podsumowanie obowiązujących obecnie zaleceń dotyczących docelowych stężeń non-HDL cholesterolu

Kategoria ryzyka	SFSN PTK 2018 – III Deklaracja Sopotka	ESC 2019
Ekstremalnie wysokie	< 65 mg/dl	brak zalecenia
Bardzo wysokie	< 85 mg/dl	< 85 mg/dl
Wysokie	< 100 mg/dl	< 100 mg/dl
Umiarkowane	< 130 mg/dl	< 130 mg/dl
Niskie	< 145 mg/dl	brak zalecenia

Podsumowanie obowiązujących obecnie zaleceń dotyczących docelowych stężeń apoB

Kategoria ryzyka	SFSN PTK 2018 – III Deklaracja Sopocka	ESC 2019
Ekstremalnie wysokie	brak zalecenia	brak zalecenia
Bardzo wysokie	brak zalecenia	< 65 mg/dl
Wysokie	brak zalecenia	< 80 mg/dl
Umiarkowane	brak zalecenia	< 100 mg/dl
Niskie	brak zalecenia	brak zalecenia

W związku z powyższym proponowany, zgodny z najnowszą wiedzą, wynik lipidogramu można przedstawić następująco:

LIPIDOGRAM

Data: Nr badania: Lekarz zlecający: Adnotacje laboratorium:

Imię i nazwisko pacjenta:

PESEL:

Frakcje lipidowe	Wynik	Norma (mg/dl)	Komentarz
Cholesterol całkowity		
LDL-cholesterol		Uwaga: pierwszorzędowy cel leczenia; norma dla osób z grup bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego, niskiego ryzyka wynosi odpowiednio: < 55 mg/dl (oraz redukcja ≥ 50% wartości wyjściowej); < 70 mg/dl (oraz redukcja ≥ 50% wartości wyjściowej); < 100 mg/dl; < 116 mg/dl
HDL-cholesterol		
non-HDL-cholesterol		Uwaga: drugorzędowy cel leczenia; norma dla osób z grup bardzo wysokiego, wysokiego umiarkowanego ryzyka wynosi odpowiednio: < 85 mg/dl; < 100 mg/dl; < 130 mg/dl
ApoB		Uwaga: drugorzędowy cel leczenia; norma dla osób z grup bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego ryzyka wynosi odpowiednio: < 65 mg/dl; < 80 mg/dl; < 100 mg/dl
Trójglicerydy		

Uwaga: Prosimy o konsultację powyższego wyniku lipidogramu ze swoim lekarzem.

Lekarz kierujący: Docelowe wartości LDL-cholesterolu określono na: < mg/dl

Podpis i pieczęć lekarza:

V. ROLA INHIBITORÓW REDUKTAZY 3-HYDROKSY-3- -METYLO-GLUTARYLO-KOENZYMU A W LECZENIU HIPOLIPEMIZUJĄCYM

Statyny od wielu lat pozostają podstawowymi lekami niezbędnymi w leczeniu zaburzeń lipidowych. Związane jest to z wieloma aspektami ich działania. Z jednej strony statyny bardzo istotnie obniżają stężenie cholesterolu, z drugiej strony udowodniono zaś, że wpływają na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Statyny działają przez zmniejszenie syntezy cholesterolu w wątrobie przez kompetycyjne hamowanie reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego cholesterolu powoduje zwiększoną ekspresję receptora LDL na powierzchni hepatocytów, co z kolei skutkuje zwiększonym wychwytem LDL z krwi oraz zmniejszeniem stężenia LDL, apoB oraz trójglicerydów.

Poszczególne dostępne statyny różnią się pod wieloma względami. Porównanie dostępnych obecnie preparatów przedstawiono w tabelach:

Porównanie dawkowania dostępnych na rynku statyn

Statyna	Dawka początkowa (mg)	Zakres dawek (mg)	Sposób podania
Atorwastatyna	10–20	10–80	pojedyncza dawka na noc
Fluwastatyna	40–80	20–80	pojedyncza dawka na noc
Lowastatyna	10–20	10–80	dawka 40 mg do kolacji lub na noc; dawka 80 mg w 2 dawkach podziel.
Prawastatyna	40	10–40	pojedyncza dawka na noc
Rosuwastatyna	20	5–40	pojedyncza dawka o dowolnej porze dnia
Simwastatyna	10–20	10–40	pojedyncza dawka o dowolnej porze dnia

Porównanie metabolizmu dostępnych na rynku statyn

		Główna ścieżka metaboliczna	Wpływ na glikoproteinę P	Wydalenie	
				z kałem	z moczem
Statyny lipofilne	Lowastatyna	CYP3A4	inhibitor	83%	10%
	Simwastatyna	CYP3A4	inhibitor	60%	13%
	Fluwastatyna	CYP2C9	–	90%	–
	Atorwastatyna	CYP3A4	inhibitor	98%	–
Statyny hydrofilne	Prawastatyna	sulfatacja	–	70%	20%
	Rosuwastatyna	CYP2C9 CYP2C19	–	90%	10%

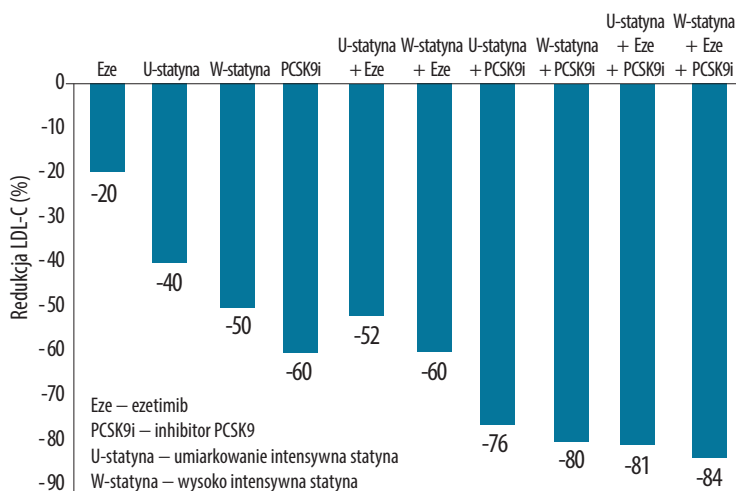
Porównanie wpływu dawek statyn na LDL-C, wyrażone przez zmniejszenie stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych

Statyna	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Fluwastatyna	↓10%	↓15%	↓21%	↓27%	↓33%
Prawastatyna	↓15%	↓20%	↓24%	↓29%	↓33%
Simwastatyna	↓23%	↓27%	↓32%	↓37%	↓42%
Atorwastatyna	↓31%	↓37%	↓43%	↓49%	↓55%
Rosuwastatyna	↓31%	↓43%	↓48%	↓53%	↓58%

VI. INNE LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE

(ezetimib + fenofibrat + kwasy omega-3
+ inhibitory PCSK9)

Na przełomie lat 2019 i 2020 możliwości leczenia hipolipemizującego są bardzo zróżnicowane i mogą być łatwo dostosowane do potrzeb poszczególnych pacjentów. Wynika to z kilku kwestii. Z jednej strony poszczególne substancje bardzo istotnie różnią się siłą działania. Porównanie procentowego zmniejszenia stężenia LDL cholesterolu w zależności od zastosowanego leczenia przedstawiono na poniższej rycinie:



Ponadto leki takie jak ezetimib, inhibitory PCSK9 czy fibraty mają zupełnie inny mechanizm działania niż statyny.

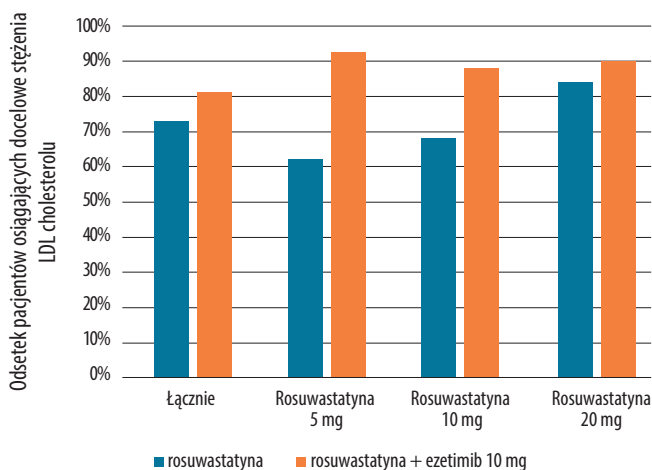
Ezetimib hamuje wychwyt jelitowy cholesterolu z pożywienia i żółci przez komórki jelitowe bez wpływu na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Hamując wchłanianie cholesterolu, zmniejsza ilość cholesterolu dostarczanego do wątroby, co prowadzi do zwiększenia ekspresji LDLR i zwiększonego klirensu LDL z krwi.

Kumaby (inhibitory białka PCSK9) są przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG modyfikującymi stężenie lipidów przez hamowanie białka PCSK9. Wybiórcze wiązanie przeciwciał z PCSK9 uniemożliwia łączenie cząsteczki PCSK9 z receptorami dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) na powierzchni hepatocytów, co zapobiega degradacji tych receptorów, a w konsekwencji powoduje zwiększenie ich występowania i zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy krwi.

Fibraty są agonistami receptora PPAR- α , które działając przez czynniki transkrypcyjne, regulują m.in. różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Fibraty charakteryzują się dobrą skutecznością w obniżaniu stężenia trójglicerydów na czczo i po posiłkach.

Kwasy tłuszczowe omega-3 – ich słabo poznany mechanizm działania prawdopodobnie w największej mierze może wynikać z ich zdolności do interakcji z PPAR i zmniejszania wydzielania apoB.

Ponadto należy zauważyć, że większość z omawianych leków można łączyć ze statynami. Skuteczność hipolipemizującą połączenia statyn z ezetimibem można zaobserwować na podstawie połączenia rosuwastatyny i ezetimibu, które istotnie zwiększają odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości stężenia LDL cholesterolu.



Propozycję pozycjonowania poszczególnych leków hipolipemizujących w terapii w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i wyjściowego stężenia LDL-C przedstawiono w poniższej tabeli:

Miejsce poszczególnych leków hipolipemizujących w terapii dyslipidemii

Kategoria ryzyka	Zalecane leki hipolipemizujące	Cel leczenia – stężenia LDL-C
Niskie	Statyna w małej dawce	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)
Umiarkowane	Statyna w umiarkowanej dawce	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Wysokie	Statyna w umiarkowanej/ wysokiej dawce + Ezetimib	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Bardzo wysokie	Statyna w wysokiej dawce + Ezetimib	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Ekstremalnie wysokie	Statyna w wysokiej dawce + Ezetimib + Inhibitor PCSK9	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)

VII. LECZENIE HIPOLIPEMIZUJĄCE W WYBRANYCH GRUPACH CHORYCH – pacjenci w wieku podeszłym

Leczenie hipolipemizujące u pacjentów w wieku podeszłym jest często trudne ze względu na wiele czynników. Z jednej strony problemem jest polipragmazja powodująca, że pomiędzy statynami a innymi lekami mogą wystąpić interakcje.

Z drugiej strony pewne obawy budzi bilans korzyści i ryzyka, który potencjalnie może nie być odpowiedni u pacjentów w wieku podeszłym. Rozważania o maksymalnym wieku, w którym zasadne jest rozpoczęcie leczenia hipolipemizującego, zostały podniesione w amerykańskich wytycznych. Zaleca się w nich indywidualne rozważenie wskazania do leczenia u każdego pacjenta powyżej 75. roku życia, a nie daje, tak jak w przypadku innych grup, ogólnych zaleceń bazujących na stężeniu LDL-C i profilu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Inne zalecenia znajdują się w wytycznych europejskich, które pokazują, że dzięki metaanalizie obejmującej grupę 186 854 pacjentów (w wieku > 75 lat, leczonych statynami) udowodniono, iż leczenie statynami spowodowało względne zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych o 21% (ryzyko względne 0,79, 95% CI 0,77–0,81) przypadające na obniżenie stężenia LDL-C o każdy 1,0 mmol/l.

Ponadto względne zmniejszenie głównych zdarzeń naczyniowych było podobne, niezależnie od wieku, wśród pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą naczyniową, ale wydawało się mniejsze wśród starszych osób bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej.

Zestawienie grup pacjentów w wieku podeszłym, w których leczenie statynami może być najbardziej korzystne przedstawiono na poniższej rycinie:

Zestawienie wskazań do leczenia hipolipemizującego u osób w wieku podeszłym

Wskazanie do stosowania statyn w wieku podeszłym	Nie	Nie	Nie/tak (w zależności od przypadku)	Tak
Incydenty zakrzepowo-zatorowe	Nieobecne	Incydent zatorowy	Incydent zatorowy lub nieobecne	Niedawny tętniczy incydent zatorowy
Zmiany miażdżycowe	Nieobecne lub bezobjawowe	Nieobecne lub bezobjawowe	Objawowa choroba wieńcowa, PAD lub TIA	Objawowa choroba wieńcowa, PAD lub TIA
Stężenie LDL cholesterolu	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl


Wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego

TIA (ang. *transient ischemic attack*) – przemijający incydent niedokrwieniny;

PAD (ang. *peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych



Bilans korzyści i ryzyka leczenia statynami



Ponadto należy zwrócić uwagę, że opublikowane niedawno wyniki badania EWTOPIA75 udowodniły, że monoterapia ezetimibem u chorych w wieku podeszłym również łączy się z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wszystko to przemawia za koniecznością leczenia hipolipemizującego u pacjentów podwyższonego ryzyka serowo-naczyniowego, niezależnie od wieku.



VIII. DZIAŁANIE PLEJOTROPOWE LEKÓW HIPOLIPEMIZUJĄCYCH

Plejotropizm jest definiowany jako farmakologiczne działanie dodatkowe niewynikające z głównego mechanizmu działania. Należy pamiętać, że leki hipolipemizujące poza obniżaniem wartości lipemii wywierają szereg korzystnych efektów dodatkowych określanych mianem działań plejotropowych. Koronnym przykładem leków o takich właściwościach są statyny. Również te właściwości wpływają na poprawę rokowania, zmniejszenie liczby incydentów oraz dają dodatkowe korzyści u pacjentów stosujących statyny. Podsumowanie najważniejszych reakcji i układów modulowanych przez statyny pokazano w tabelach:

Najważniejsze mechanizmy plejotropowego działania statyn

Układ krzepnięcia	<ul style="list-style-type: none">• zwiększenie stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu• redukcja ekspresji czynników tkankowych• inhibicja agregacji płytek
Zapalenie i immuno-modulacja	<ul style="list-style-type: none">• zwiększenie stężenia NO i aktywacja NF-κB, monocytów i komórek T• zmniejszenie stężenia CRP, aktywacji komórek śródbłonna, adhezji leukocytów do śródbłonna, agregacji płytek
Stres oksydacyjny	<ul style="list-style-type: none">• inhibicja oksydazy NADPH i redukcja produkcji reaktywnych form tlenu• zmniejszenie oksydacji lipoprotein
Stabilizacja blaszki	<ul style="list-style-type: none">• redukcja infiltracji blaszki przez komórki zapalne i redukcja syntezy metaloproteinazy macierzy przez makrofagi• wzrost syntezy kolagenu i komórek mięśni gładkich naczyń
Funkcja śródbłonna i angiogeneza	<ul style="list-style-type: none">• poprawa biodostępności NO przez wzrost ekspresji syntazy NO• redukcja ekspresji endoteliny 1• promowanie endotelizacji i mobilizacji komórek progenitorowych

Porównanie poszczególnych statyn pod kątem działania plejotropowego

Komórki	Działanie	Atorwastatyna	Rosuwastatyna	Simwastatyna
Płytki krwi	↓ aktywacji	+	+	-
	↓ agregacji	-	-	-
Komórki śródbłonna	↑ ekspresji syntazy NO	-	-	+
	↓ wolnych rodników	-	+	+
	↑ komórek macierzystych	+	-	+
Komórki mięśni gładkich	↓ proliferacja	-	+	+
	↓ migracja	-	+	+
	↑ apoptoza	+	-	-
Monocyty / makrofagi	↓ proliferacja	-	-	-
	↓ ekspresji proteazy MNP	-	+	+
	↓ pobieranie oxLDL	-	+	+
Zapalenie naczyń	↓ ekspresji MHC II	+	+	+
	↓ stężenie hs-CRP	-	+	+

IX. PROBLEM NIETOLERANCJI STATYN

Bezpieczeństwo leczenia statynami i potencjalnie związane z nim działania niepożądane są przedmiotem szczególnego zainteresowania wielu lekarzy praktyków. Wynika to z faktu, że objawy traktowane przez pacjentów oraz lekarzy jako związane z leczeniem hipolipemizującym bardzo często prowadzą do przerwania leczenia, co może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka występowania incydentów wieńcowych i mózgowych.

W przypadku podejrzenia nietolerancji statyn ważne są dwa aspekty: prawidłowa diagnostyka i odpowiednia modyfikacja postępowania.

Skala umożliwiająca rozpoznanie, czy bóle mięśni są spowodowane stosowaniem statyn

Objaw	Punkty
Lokalizacja bólu	
Symetryczny ból bioder	3
Symetryczny ból łydek	2
Symetryczny ból proksymalnych mięśni górnej połowy ciała	2
Niespecyficzne, asymetryczne, przejściowe bóle	1

Skala umożliwiająca rozpoznanie, czy bóle mięśni są spowodowane stosowaniem statyn cd.

Objaw	Punkty
Czas trwania bólu	
Początek < 4 tyg.	3
Początek 4–12 tyg.	2
Początek > 12 tyg.	1
Po odstawieniu statyny	
Poprawa objawów < 2 tyg. po odstawieniu	2
Poprawa objawów 2–4 tyg. po odstawieniu	1
Bez poprawy > 4 tyg. po odstawieniu	0
Po ponownym włączeniu statyny	
Takie same objawy powracają < 4 tyg. po podaniu statyny	3
Takie same objawy powracają 4–12 tyg. po podaniu statyny	1
Rozpoznanie mialgii po statynach	
Bardzo prawdopodobne	9–11 pkt
Możliwe	7–8 pkt
Mało prawdopodobne	< 7 pkt

Objawy, które potencjalnie występują w związku z leczeniem hipolipemizującym, można sklasyfikować następująco:

Klasyfikacja objawów występujących w związku z leczeniem statynami

Objawy mięśniowe	Aktywność CK	Opis
Ból mięśni	prawidłowa	Mialgia – może być związana ze stosowaniem statyn, ale nie jest to pewne. W zaślepionych RCT nie obserwowano związku stosowania statyn z bólem mięśni bez \uparrow CK
	$< 4 \times \text{GGN}$ lub $> 4 \text{ i } < 10 \times \text{GGN}$	Słabo nasilone objawy i mały wzrost CK są często związane ze wzrostem aktywności fizycznej, ale mogą też być pochodną stosowania statyn. Ich występowanie często jest spowodowane leżącymi u podłoża chorobami mięśniowymi
	$> 10 \times \text{GGN}$	Miositis/miopatia – badania pokazują, że występuje u 1 na 10 000 pacjento-lat. Ból jest uogólniony lub dotyczy mięśni proksymalnych. Wiąże się z ich napięciem i tkliwością
	$> 40 \times \text{GGN}$	Rabdomioliza – jeżeli jest związana z uszkodzeniem funkcji nerek i/lub mioglobinurią

Klasyfikacja objawów występujących w związku z leczeniem statynami cd.

Objawy mięśniowe	Aktywność CK	Opis
Bez objawów	$< 4 \times \text{GGN}$	Przygodnie oznaczony wzrost CK może być związany ze stosowaniem statyn. Zaleca się sprawdzenie, czy nie wiąże się z zaburzeniami czynności tarczycy lub dużą aktywnością fizyczną
	$> 4 \times \text{GGN}$	W RCT obserwowano pewien odsetek pacjentów z bezobjawowym wzrostem CK związanym ze stosowaniem statyn. Istotność kliniczna zjawiska nie jest jasna

CK – kinaza kreatynowa; **GGN** – górna granica normy; **RCT** (ang. *randomized controlled trial*) – badanie kliniczne z randomizacją

W przypadku potwierdzenia związku miopatii ze stosowaniem statyn schemat postępowania powinien wyglądać następująco:



X. DIAGNOSTYKA I LECZENIE DYSLIPIDEMII RODZINNEJ

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH) stanowią grupę chorych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Szacuje się, że jeśli pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną nie są leczeni, przedwczesna choroba miażdżycowa występuje u ok. 25% kobiet z tej grupy oraz u ok. 50% mężczyzn.

W Polsce FH występuje w postaci homozygotycznej u 1 osoby na 160 000–1 000 000 osób, a w postaci heterozygotycznej – u 1 na 200–500 osób. Szacuje się, że w Polsce nawet 80 tysięcy osób może być obciążonych postacią heterozygotyczną FH. Rozpoznanie FH może być postawione w oparciu o kwestionariusze-skale, takie jak ta przedstawiona poniżej, i nie w każdym przypadku wymaga przeprowadzenia badań genetycznych.

Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej – skala Dutch Lipid Clinic Network

Wywiad kliniczny

Przedwczesna choroba wieńcowa (mężczyźni < 55. r.ż., kobiety < 60. r.ż.)	2 pkt
--	-------

Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1 pkt
--	-------

Wywiad rodzinny

Krewni I ^o z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową lub krewni I ^o ze stężeniem LDL-C > 95. percentyla	1 pkt
--	-------

Krewni I ^o z żółtakami ścięgien i/lub rąbkiem rogówki	2 pkt
--	-------

Badanie przedmiotowe

Żółtaki ścięgien	6 pkt
------------------	-------

Rąbek rogówki przed 45. r.ż.	4 pkt
------------------------------	-------

Badania laboratoryjne

Cholesterol LDL $\geq 8,5$ mmol/l (325 mg/dl)	8 pkt
---	-------

Cholesterol LDL 6,5–8,4 mmol/l (251–325 mg/dl)	5 pkt
--	-------

Cholesterol LDL 5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3 pkt
--	-------

Cholesterol LDL 4,0–4,9 mmol/l (155–190 mg/dl)	1 pkt
--	-------

Badanie genetyczne

Funkcjonalna mutacja genu LDLR, apoB lub PCSK9	8 pkt
--	-------

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej

Pewne	> 8 pkt
-------	---------

Prawdopodobne	6–8 pkt
---------------	---------

Możliwe	3–5 pkt
---------	---------

Po rozpoznaniu FH konieczne jest wczesne włączenie intensywnego leczenia hipolipemizującego. Wytyczne ESC 2019 zalecają, aby w ramach prewencji pierwotnej u pacjentów z FH, bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, dążyć do redukcji stężenia LDL-C o ponad 50% od wartości wyjściowych i do LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). Inne zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z FH zawarto w tabeli:

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z FH

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Zaleca się, aby podejrzewać FH u pacjentów z CHD 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]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z FH	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

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z FH cd.

Zaleca się, aby osoby z FH oraz ASCVD lub mające duży czynnik ryzyka traktować jako pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, natomiast osoby bez wcześniejszej ASCVD lub innych czynników traktować jako pacjentów wysokiego ryzyka	I	C
Zaleca się, aby pacjenci z FH i ASCVD, którzy należą do grupy bardzo wysokiego ryzyka, podczas leczenia osiągnęli docelowo redukcję LDL-C > 50% od wartości początkowej i LDL-C < 1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Jeśli cele nie mogą zostać osiągnięte, zaleca się kombinację leków	I	C
W profilaktyce pierwotnej u osób z FH i bardzo wysokim ryzykiem podczas leczenia należy rozważyć docelowe zmniejszenie LDL-C o \geq 50% od wartości początkowej i LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)	IIa	C
Leczenie inhibitorem PCSK9 jest zalecane u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem FH, jeśli cel leczenia nie został osiągnięty przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetimibu	I	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 powinny być 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

ASCVD (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego; **CHD** (ang. *coronary heart disease*) – choroba niedokrwienna serca; **CVD** (ang. *cardiovascular disease*) – choroba układu sercowo-naczyniowego; **FH** (ang. *familial hypercholesterolemia*) – rodzinna hipercholesterolemia

Piśmiennictwo:

1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407–415.
2. Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO, Geneva, Switzerland, 1998.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC i wsp. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Mentias A, Saad M, Girotra S i wsp. Impact of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12(21) 2119–2129.
5. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA i wsp. 2014; 8(3): 58–71.
6. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A i wsp. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): 1012–1022.
7. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B i wsp. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland – Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J* 2018; 25(6): 655–665.
8. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK i wsp. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 2016; 375(17): 1628–1637.
9. Yang YJ, Lee SH, Kim BS i wsp. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther* 2017; 39(1): 107–117.