

Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019)

Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS)

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: François Mach* (Przewodniczący; Szwajcaria), Colin Baigent* (Przewodniczący; Wielka Brytania), Alberico L. Catapano^{1*} (Przewodniczący; Włochy), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Manuela Casula¹ (Włochy), Lina Badimon (Hiszpania), M. John Chapman¹ (Francja), Guy G. De Backer (Belgia), Victoria Delgado (Holandia), Brian A. Ference (Wielka Brytania), Ian M. Graham (Irlandia), Alison Halliday (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Borislava Mihaylova (Wielka Brytania), Terje R. Pedersen (Norwegia), Gabriele Riccardi¹ (Włochy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marc S. Sabatine (Stany Zjednoczone), Marja-Riitta Taskinen¹ (Finlandia), Lale Tokgozoglu¹ (Turcja), Olov Wiklund¹ (Szwecja)

Recenzenci dokumentu: Christian Mueller (Koordynator recenzentów ESC; Szwajcaria), Heinz Drexel (Koordynator recenzentów EAS; Austria), Victor Aboyans (Francja), Alberto Corsini¹ (Włochy), Wolfram Doehner (Niemcy), Michel Farnier (Francja), Bruna Gigante (Szwecja), Meral Kayikcioglu¹ (Turcja), Goran Krstacic (Chorwacja), Ekaterini Lambrinou (Cypr), Basil S. Lewis (Izrael), Josep Masip (Hiszpania), Philippe Moulin¹ (Francja), Steffen Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Xavier Pintó¹ (Hiszpania), Lorenz Räber (Szwajcaria), Kausik K. Ray¹ (Wielka Brytania), Željko Reiner¹ (Chorwacja), Walter F. Riesen (Szwajcaria), Marco Roffi (Szwajcaria), Jean-Paul Schmid (Szwajcaria), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Erik Stroes¹ (Holandia), Isabella Sudano (Szwajcaria), Alexandros D. Tselepis¹ (Grecja), Margus Viigimaa¹ (Estonia), Cecile Vindis (Francja), Alexander Vonbank (Austria), Michal Vrablik¹ (Czechy), Mislav Vrsalovic (Chorwacja), José Luis Zamorano Gomez (Hiszpania), Jean-Philippe Collet (nadzorujący ze strony ESC CPG; Francja)

Deklaracje konfliktu interesów wszystkich autorów zaangażowanych w przygotowanie wytycznych zostały opublikowane na stronie internetowej ESC: www.escardio.org/guidelines. Trzej przewodniczący w równym stopniu przyczynili się do powstania niniejszego dokumentu.

***Autorzy korespondujący:** François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, 4 Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva, Switzerland, tel.: +41 223 727 192, faks: +41 223 727 229, e-mail: francois.mach@hcuge.ch. Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom, tel.: +44 1865 743 741, faks: +44 1865 743 985, e-mail: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk. Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, oraz Multimedica IRCCS, Milan, Italy, tel.: +39 02 5031 8401, faks: +39 02 5031 8386, e-mail: alberico.catapano@unimi.it.

Recenzentów dokumentu z ramienia Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony Narodowych Towarzystw Kardiologicznych wchodzących w skład ESC oraz afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Załączniku.

¹ Reprezentant Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS).

Jednostki ESC zaangażowane w przygotowanie dokumentu:

Asocjacje: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Rady: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Grupa Robocza: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

Treść niniejszych wytycznych ESC została opublikowana wyłącznie do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na użycie komercyjne. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żaden sposób bez pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać poprzez złożenie pisemnego podania do wydawcy „European Heart Journal”, który posiada upoważnienie do wydawania takiej zgody w imieniu ESC: Oxford University Press (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Oświadczenie: Wytyczne ESC/EAS reprezentują stanowisko tych towarzystw i powstały po dokładnej ocenie wiedzy naukowej i medycznej oraz danych naukowych dostępnych w momencie publikacji. ESC ani EAS nie ponoszą odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC/EAS a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez właściwe organy zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do prawidłowego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej i leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC/EAS podczas 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 prawidłowych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z nim oraz – jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne – z jego opiekunem. Wytyczne ESC/EAS nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez właściwe organy zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych i w odniesieniu 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.

© The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Association 2019. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Prośby o zgodę na publikację prosimy kierować na adres: journals.permissions@oup.com.

Tłumaczył: dr n. med. Michał Zabojszcz

Konsultowali: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, dr hab. n. med. Marek Kłoczek, prof. dr hab. n. med. Piotr Jankowski

Suplement zawierający informacje źródłowe oraz szczegółowe omówienie danych, które stanowiły podstawę do opracowania niniejszych wytycznych, został opublikowany na stronie: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz455#supplementary-data>, a jego polska wersja na stronach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (www.ptkardio.pl/Wytyczne-278) oraz „Kardiologii Polskiej” (www.mp.pl/kardiologiapolska).

SPIS TREŚCI

1. Preambuła	6	7.2. Wpływ stylu życia na stężenie triglicerydów	29
2. Wprowadzenie	7	7.3. Wpływ stylu życia na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości	29
2.1. Co nowego w wytycznych z 2019 roku?	8	7.4. Zalecenia dotyczące stylu życia w celu poprawy profilu lipidowego osocza	29
3. Czym jest prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego?	8	7.4.1. Masa ciała i aktywność fizyczna	29
3.1. Definicja i uzasadnienie	8	7.4.2. Spożycie tłuszczów	30
3.2. Opracowanie wytycznych Wspólnej Grupy Roboczej do spraw leczenia dyslipidemii	8	7.4.3. Spożycie węglowodanów i błonnika	31
4. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe	8	7.4.4. Alkohol	31
4.1. Szacowanie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego	8	7.4.5. Palenie tytoniu	31
4.1.1. Uzasadnienie oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego	11	7.5. Suplementy diety i żywność funkcjonalna w leczeniu dyslipidemii	31
4.1.2. W jaki sposób posługiwać się kartami oceny ryzyka?	15	7.5.1. Fitosterole	31
4.2. Kategorie ryzyka	17	7.5.2. Monakolina i czerwony sfermentowany ryż	32
4.2.1. Znaczenie nieinwazyjnych technik obrazowania serca i naczyń w ocenie całkowitego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych	17	7.5.3. Błonniki pokarmowe	32
4.2.2. Strategie interwencji uzależnione od poziomu ryzyka	18	7.5.4. Białko soi	32
5. Lipidy i lipoproteiny	20	7.5.5. Polikozanol i berberyna	32
5.1. Biologiczna rola lipidów i lipoprotein	20	7.5.6. Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3	32
5.2. Rola lipidów i lipoprotein w patofizjologii miażdżycy	20	8. Leki stosowane w leczeniu dyslipidemii	32
5.3. Dowody na związek przyczynowo-skutkowy między lipidami i lipoproteinami a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy	20	8.1. Statyny	32
5.3.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości a ryzyko miażdżycy	20	8.1.1. Mechanizm działania	32
5.3.2. Lipoproteiny z dużą zawartością triglicerydów a ryzyko miażdżycy	21	8.1.2. Wpływ na lipidy	33
5.3.3. Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości a ryzyko miażdżycy	22	8.1.2.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości	33
5.3.4. Lipoproteina (a) a ryzyko miażdżycy	22	8.1.2.2. Triglicerydy	33
5.4. Laboratoryjna ocena lipidów i lipoprotein	22	8.1.2.3. Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości	33
5.4.1. Ocena lipoprotein	22	8.1.2.4. Lipoproteina (a)	33
5.4.2. Ocena lipidów	23	8.1.3. Inne efekty działania statyn	33
5.4.3. Pomiary na czczo czy nie?	23	8.1.3.1. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową	33
5.5. Zalecenia dotyczące oznaczania lipidów i lipoprotein w celu określenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy	24	8.1.4. Działania niepożądane i interakcje statyn	34
6. Cele leczenia	25	8.1.4.1. Niepożądany wpływ na mięśnie	34
7. Modyfikacje stylu życia w celu poprawy profilu lipidowego osocza	27	8.1.4.2. Niepożądany wpływ na wątrobę	35
7.1. Wpływ stylu życia na stężenie cholesterolu całkowitego i stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości	29	8.1.4.3. Zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy	35
		8.1.4.4. Zwiększone ryzyko udaru krwotocznego	35
		8.1.4.5. Niepożądany wpływ na funkcję nerek	35
		8.1.4.6. Interakcje	36
		8.2. Inhibitory wchłaniania cholesterolu	36
		8.2.1. Mechanizm działania	36
		8.2.2. Wpływ na lipidy	36
		8.2.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową	37
		8.2.4. Działania niepożądane i interakcje	37

8.3. Leki wiążące kwasy żółciowe	37	9.3. Osoby starsze	52
8.3.1. Mechanizm działania	37	9.3.1. Działanie statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej	53
8.3.2. Wpływ na lipidy.	37	9.3.2. Działania niepożądane, interakcje i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów	53
8.3.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową	37	9.4. Cukrzyca i zespół metaboliczny	53
8.3.4. Działania niepożądane i interakcje	38	9.4.1. Szczególne cechy dyslipidemii u pacjentów z insulinoopornością i cukrzycą typu 2	54
8.4. Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9)	38	9.4.2. Dowody na korzyści z leczenia hipolipemizującego.	54
8.4.1. Mechanizm działania	38	9.4.2.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości.	54
8.4.2. Wpływ na lipidy.	38	9.4.2.2. Triglicerydy oraz cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości	55
8.4.2.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości	38	9.4.3. Cukrzyca typu 1	56
8.4.2.2. Triglicerydy oraz cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości	38	9.4.4. Postępowanie w dyslipidemiach u ciężarnych chorych na cukrzycę	56
8.4.2.3. Lipoproteina (a)	38	9.5. Pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi i pacjenci poddawani przezskórnym interwencjom wieńcowym	57
8.4.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową	38	9.5.1. Leczenie hipolipemizujące u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi	57
8.4.4. Działania niepożądane i interakcje	39	9.5.1.1. Statyny	57
8.5. Lomitapid	40	9.5.1.2. Ezetymib	58
8.6. Mipomersen	40	9.5.1.3. Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9)	58
8.7. Fibraty	40	9.5.1.4. Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3	59
8.7.1. Mechanizm działania	40	9.5.1.5. Inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu	59
8.7.2. Wpływ na lipidy.	40	9.5.2. Leczenie hipolipemizujące u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym.	59
8.7.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową	40	9.6. Udar mózgu	59
8.7.4. Działania niepożądane i interakcje	41	9.7. Niewydolność serca i wady zastawkowe.	59
8.8. Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3	41	9.7.1. Zapobieganie niewydolności serca u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca	59
8.8.1. Mechanizm działania	41	9.7.2. Przewlekła niewydolność serca	61
8.8.2. Wpływ na lipidy.	41	9.7.3. Wady zastawkowe.	61
8.8.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową	42	9.8. Przewlekła choroba nerek.	61
8.8.4. Bezpieczeństwo i interakcje	42	9.8.1. Profil lipoprotein w przewlekłej chorobie nerek	61
8.9. Kwas nikotynowy	42	9.8.2. Dane potwierdzające korzyści z leczenia statynami u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	62
8.10. Inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu	42	9.8.3. Bezpieczeństwo leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.	62
8.11. Perspektywy na przyszłość	43	9.9. Transplantacje	62
8.11.1. Nowe metody zmniejszania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości	43	9.10. Choroba tętnic obwodowych	64
8.11.2. Nowe metody zmniejszania stężenia lipoprotein o dużej zawartości triglicerydów oraz ich remnantów	43	9.10.1. Choroba tętnic kończyn dolnych.	64
8.11.3. Nowe metody zwiększania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości	43	9.10.2. Choroba tętnic szyjnych.	64
8.11.4. Nowe metody zmniejszania stężenia lipoproteiny (a)	44	9.10.3. Zmiany w tętnicach siatkówki	64
8.12. Strategie kontroli stężenia cholesterolu w osoczu	44	9.10.4. Prewencja wtórna u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej	64
8.13. Strategie kontroli stężenia triglicerydów w osoczu	44	9.10.5. Miażdżycza tętnic nerkowych	65
9. Leczenie dyslipidemii w różnych sytuacjach klinicznych	47	9.11. Inne populacje szczególnie zagrożone wystąpieniem choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy	65
9.1. Dyslipidemie rodzinne	47	10. Stan zapalny	65
9.1.1. Rodzinna hiperlipidemia mieszana	47	11. Monitorowanie stężenia lipidów i enzymów u pacjentów stosujących leczenie hipolipemizujące	68
9.1.2. Hipercholesterolemia rodzinna	47	12. Opłacalność zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego poprzez modyfikację lipidów	68
9.1.2.1. Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	47	13. Strategie zachęcające do zdrowego stylu życia i przestrzegania terapii wpływających na stężenie lipidów	70
9.1.2.2. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	49	14. Najważniejsze informacje	71
9.1.2.3. Hipercholesterolemia rodzinna u dzieci	49	15. Luki w danych naukowych	72
9.1.3. Rodzinna dysbetalipoproteinemia	50	16. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych	72
9.1.4. Genetyczne przyczyny hipertriglicerydemii	51	17. Suplement	72
9.1.4.1. Zapobieganie ostremu zapaleniu trzustki w przebiegu ciężkiej hipertriglicerydemii	51	18. Załącznik	75
9.1.5. Inne genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu lipoprotein	51	19. Piśmiennictwo	76
9.2. Kobiety	52		
9.2.1. Działanie statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej	52		
9.2.2. Inne niż statyny leki hipolipemizujące	52		
9.2.3. Leczenie hormonalne	52		

ZALECENIA

Zalecenia dotyczące obrazowania sercowo-naczyniowego w ocenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy	18
Zalecenia dotyczące szacowania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	20
Zalecenia dotyczące analizy lipidów w ocenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	24
Zalecenia dotyczące docelowych wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości	26
Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości	44
Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z hipertriglicydemią	45
Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	50
Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób starszych (>65. rż.)	54
Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów z cukrzycą	57
Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi	60
Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów bardzo dużego ryzyka poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym	60
Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym na podłożu miażdżycy u pacjentów po udarze niedokrwinnym mózgu	60
Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub zastawkowymi chorobami serca	62
Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (stopnie zaawansowania od 3 do 5 według Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)	63
Zalecenia dotyczące obniżania stężenia lipoprotein o małej gęstości u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych	64
Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipolipemizującej u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (w tym z chorobą tętnic szyjnych)	65
Co należy, a czego nie należy robić	73

SPIS TABEL

Tabela 1. Klasy zaleceń	7
Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych	7
Tabela 3. Nowe zalecenia oraz nowe i zmienione koncepcje	9
Tabela 4. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego	17
Tabela 5. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości przed leczeniem	19
Tabela 6. Właściwości fizyczne i chemiczne lipoprotein ludzkiego osocza	21

SKRÓTY I AKRONIMY

4D	– Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
ABI (<i>ankle-brachial index</i>)	– wskaźnik kostka–ramię
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 (<i>acute coronary syndrome</i>)	– ostry zespół wieńcowy
ALT (<i>alanine transaminase</i>)	– aminotransferaza alaninowa
ANGPTL3 (<i>angiopoietin-like protein 3</i>)	– białko podobne do angiopoetyny 3
apo (<i>apolipoprotein</i>)	– apolipoproteina

Tabela 7. Cele leczenia w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego	26
Tabela 8. Wpływ poszczególnych modyfikacji stylu życia na stężenie lipidów	28
Tabela 9. Zdrowe wybory żywieniowe stosowane w celu zmniejszenia poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości i poprawy ogólnego profilu lipoprotein	30
Tabela 10. Leki potencjalnie wchodzące w interakcje ze statynami metabolizowane przez cytochrom P450 3A4, prowadzące do zwiększonego ryzyka miopatii i rhabdmiolizy	36
Tabela 11. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu lipoprotein	48
Tabela 12. Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej według Dutch Lipid Clinic Network	49
Tabela 13. Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania lipidów i enzymów u pacjentów przed leczeniem hipolipemizującym i w jego trakcie	67

SPIS RYCIN

Rycina 1. Karta systematycznej oceny ryzyka wieńcowego w populacjach europejskich obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym	13
Rycina 2. Karta systematycznej oceny ryzyka wieńcowego w populacjach europejskich o małym ryzyku sercowo-naczyniowym	14
Rycina 3. Przewidywane korzyści kliniczne z leczenia zmniejszającego stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości	45
Rycina 4. Cele terapeutyczne i algorytm leczenia farmakologicznego zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości w przypadku poszczególnych kategorii całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego	46
Rycina 5. Piramida wpływu na zdrowie	69
Rycina 6. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów naczyniowych przy leczeniu statyną	70

SPIS RAMEK

Ramka 1. W jaki sposób posługiwać się kartami ryzyka?	15
Ramka 2. Karty szacowania ryzyka dla różnych krajów (populacji)	15
Ramka 3. Kwalifikatory ryzyka	15
Ramka 4. Czynniki modyfikujące ryzyko oszacowane za pomocą skali SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation)	16
Ramka 5. Szacowanie ryzyka – najważniejsze informacje	16
Ramka 6. Postępowanie w dyslipidemiach u kobiet	53
Ramka 7. Podsumowanie informacji na temat dyslipidemii w zespole metabolicznym i cukrzycy typu 2	55
Ramka 8. Najważniejsze informacje	70
Ramka 9. Luki w danych naukowych	70
Ramka 10. Metody ułatwiające utrzymanie zmian w stylu życia przez pacjentów	71

BIOSTAT-CHF – BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure

BIP – Bezafibrate Infarction Prevention

BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała

BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze

CABG (*coronary artery bypass graft surgery*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe

CAC (*coronary artery calcium*) – wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych

CAD (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa

CANTOS – Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study

CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) – białko transportujące estry cholesterolu

CHD (*coronary heart disease*) – choroba niedokrwienna serca

CI (*confidence interval*) – przedział ufności

CIID (*chronic immune-mediated inflammatory diseases*) – przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie

CIRT – Cardiovascular Inflammation Reduction Trial

CK (*creatin kinase*) – kinaza kreatynowa

CKD (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek

COM-B – Capability, Opportunity and Motivation

CORONA – Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

CPG (Committee for Practice Guidelines) – Komisja ds. Wytycznych Postępowania

CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa

CTT – Cholesterol Treatment Trialists

CV (*cardiovascular*) – sercowo-naczyniowy

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

CYP450 – cytochrom P450

dal-OUTCOMES – Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome

DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension

DGAT-2 (*diacylglycerol acyltransferase-2*) – acylotransferaza diacyloglicerolu 2

DHA (*docosahexaenoic acid*) – kwas dokozaheksaenowy

DM (*diabetes mellitus*) – cukrzyca

EAPC (European Association of Preventive Cardiology) – Europejskie Stowarzyszenie Kardiologii Prewencyjnej

EAS (European Atherosclerosis Society) – Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą

EBBINGHAUS – Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego

EMA (European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków

EPA (*eicosapentaenoic acid*) – kwas eikozapentaenowy

ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

EVOLVE – EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs

EVOPACS – EVOlocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in Patients with Acute Coronary Syndromes

FCH (*familial combined hyperlipidaemia*) – rodzinna hiperlipidemia mieszana

FCS (*familial chylomicronaemia syndrome*) – rodzinny zespół chylomikronemii

FDA ([US] Food and Drug Administration) – (amerykański) Urząd ds. Żywności i Leków

FH (*familial hypercholesterolaemia*) – hipercholesterolemia rodzinna

FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

FOCUS – Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention

FOURIER – Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk

GFR (*glomerular filtration rate*) – przesączanie kłębuszkowe

GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico – Heart Failure

GISSI-P – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico Prevenzione

HbA1c – hemoglobina glikowana

HeFH (*heterozygous familial hypercholesterolaemia*) – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o dużej gęstości

HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

HF (*heart failure*) – niewydolność serca

HHS – Helsinki Heart Study

HIV (*human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności

HMG-CoA (*hydroxymethylglutaryl-coenzyme A*) – hydroksymetyloglutarylokoenzym A

HoFH (*homozygous familial hypercholesterolaemia*) – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

HPS2-THRIVE – Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events

HR (*hazard ratio*) – hazard względny

HTG – hipertriglicerydemia

ICD (International Classification of Diseases) – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

IDEAL – Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering

IDL (*intermediate-density lipoproteins*) – lipoproteiny o pośredniej gęstości

IL – interleukina

ILLUMINATE – Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events

IMPROVE-IT – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

IPD (*individual participant data*) – dane poszczególnych uczestników

IU (*international unit*) – jednostka międzynarodowa

JUPITER – Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*) – acylotransferaza lecytinowo-cholesterolowa

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o małej gęstości

LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

LDLR (*low-density lipoprotein receptor*) – receptor lipoprotein o małej gęstości

LEAD (*lower extremity arterial disease*) – choroba tętnic kończyn dolnych

LEADER – Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction

LPL (*lipoprotein lipase*) – lipaza lipoproteinowa

Lp(a) – lipoproteina (a)

mAb (*monoclonal antibody*) – przeciwciało monoklonalne

MACE (*major adverse cardiovascular events*) – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

MESA – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

MetS (*metabolic syndrome*) – zespół metaboliczny

MI (*myocardial infarction*) – zawał serca

mRNA (*messenger RNA*) – informacyjny RNA

MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) – mikrosomalne białko przenoszące triglicerydy

NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

NNT (*number needed to treat*) – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego punktu końcowego

NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like protein 1*) – białko typu 1 podobne do białka Niemann i Picka C1

NSTE-ACS (*non-ST elevation acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

ODYSSEY Outcomes – Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab

PAD (*peripheral arterial disease*) – choroba tętnic obwodowych

PCI (*percutaneous coronary intervention*) – przeszczepowa interwencja wieńcowa
PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9
PPAR-α (*peroxisome proliferator-activated receptor-α*) – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów typu α
PREDIMED – Prevención con Dieta Mediterránea
PROCAM – Prospective Cardiovascular Munster Study
PROMINENT – Pemaifibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes
PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) – wielonienasycony kwas tłuszczowy
PURE – Prospective Urban Rural Epidemiology
RA (*rheumatoid arthritis*) – reumatoidalne zapalenie stawów
RCT (*randomized controlled trial*) – badanie kliniczne z randomizacją
REDUCE-IT – Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial
REVEAL – Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid modification
RR (*relative risk*) – ryzyko względne
RYR (*red yeast rice*) – czerwony sfermentowany ryż
SAMS (*statin-associated muscle symptoms*) – objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statyn
SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze
SCORE (*Systematic COronary Risk Estimation*) – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego
SEAS – Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SECURE-PCI – Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization

SFA (*saturated fatty acid*) – nasycone kwasy tłuszczowe
SHARP – Study of Heart and Renal Protection
siRNA (*small interfering RNA*) – mała interferująca cząsteczka RNA
SMI (*severe mental illness*) – poważna choroba psychiczna
SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
STAREE – STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly
STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST
STRENGTH – Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia
TC (*total cholesterol*) – cholesterol całkowity
T1DM (*type 1 diabetes mellitus*) – cukrzyca typu 1
T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) – cukrzyca typu 2
TG – triglicerydy
TIA (*transient ischaemic attack*) – przemijający atak niedokrwienny
TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNF (*tumour necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworów
TNT – Treating to New Targets
TRL (*triglyceride-rich lipoprotein*) – lipoproteina o dużej zawartości triglicerydów
ULN (*upper limit of normal*) – górna granica normy
VA-HIT – Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial
VITAL – Vitamin D and Omega-3 Trial
VLDL (*very low-density lipoprotein*) – lipoproteina o bardzo małej gęstości
VLDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości
WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia
WOSCOPS – West of Scotland Coronary Prevention Study

SŁOWA KLUCZOWE

wytyczne,
dyslipidemie,
cholesterol,
triglicerydy,
lipoproteiny o małej gęstości, lipoproteiny o dużej gęstości, apolipoproteina B, lipoproteina (a), remnanty lipoprotein, całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, leczenie (styl życia), leczenie (farmakoterapia), leczenie (przestrzeganie zaleceń terapeutycznych), lipoproteiny o bardzo małej gęstości, hipercholesterolemia rodzinna

1. Preambuła

Wytyczne podsumowują i poddają ocenie dostępne dane naukowe, aby wspierać personel medyczny w wyborze najlepszych strategii postępowania u indywidualnego pacjenta z określoną chorobą. Wytyczne i ich zalecenia powinny ułatwiać podejmowanie decyzji w codziennej praktyce klinicznej. Niezależnie od tego ostateczne decyzje dotyczące indywidualnego chorego musi podejmować – adekwatnie do sytuacji oraz w uzgodnieniu z pacjentem bądź z jego opiekunem – zajmujący się nim specjalista.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) wraz ze swoimi partnerami, takimi jak Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (EAS) oraz inne organizacje i towarzystwa naukowe, wydały bardzo wiele wytycznych. Z uwagi na ich istotny wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych wprowadzono kryteria jakościowe, tak aby proces ich przygotowywania był przejrzysty dla późniejszych użytkowników. Regulacje obowiązujące w przygotowywaniu i wydawaniu wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC (pod adresem <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne ESC prezentują oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są regularnie aktualizowane.

ESC prowadzi wiele rejestrów, które odgrywają kluczową rolę w ocenie procesów diagnostyczno-terapeutycznych, efektywności wykorzystywania zasobów i przestrzegania wytycznych. Rejestry

te służą lepszemu zrozumieniu praktyki klinicznej w Europie i na świecie dzięki danym zgromadzonym podczas rutynowej praktyki klinicznej.

Wytyczne przygotowywane są wraz z dodatkowymi materiałami edukacyjnymi dopasowanymi do środowiskowych i zawodowych potrzeb kardiologów i specjalistów w dziedzinach pokrewnych. Zbieranie wysokiej jakości danych obserwacyjnych w odpowiednich odstępach czasu od wydania wytycznych ESC pomaga oceniać stopień ich wdrożenia, zwłaszcza w odniesieniu do głównych punktów końcowych, zdefiniowanych przez Komisję ds. Edukacji i ds. Wytycznych ESC, a także członków odpowiedzialnych za nie Grup Roboczych.

Członkowie Grupy Roboczej odpowiedzialnej za niniejsze wytyczne zostali wybrani przez ESC i EAS z uwzględnieniem podgrup specjalistycznych, co pozwoliło zgromadzić reprezentację specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad pacjentami ze schorzeniami, które stanowią przedmiot niniejszych wytycznych. Tak wybrana grupa ekspertów z obu towarzystw podjęła się wszechstronnego przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących postępowania w omawianych schorzeniach zgodnie z zasadami Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano także krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, uwzględniając ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych naukowych oraz klasę zalecenia dla poszczególnych sposobów postępowania wyważono i uszeregowano

TABELA 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Stosowane wyrażenia
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne	zaleca się / jest wskazane
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	należy rozważyć
IIb	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	można rozważyć
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się

TABELA 2. Poziom wiarygodności danych naukowych

poziom A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
poziom B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
poziom C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

zgodnie z określonymi przez ESC skalami, które przedstawiono w **TABELACH 1 i 2**.

Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i recenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów, uwzględniając wszelkie powiązania, które mogłyby być postrzegane jako potencjalne lub rzeczywiste źródła takiego konfliktu. Deklaracje zostały zebrane w jeden plik, który jest dostępny na stronie ESC (pod adresem <http://www.escardio.org/guidelines>). Zmiany, które powstawały w trakcie spisywania wytycznych, były zgłaszane do Przewodniczących ESC i EAS i stanowiły podstawę aktualizacji tych oświadczeń. Grupa Robocza przygotowująca wytyczne otrzymała za tę pracę wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i EAS, bez finansowego udziału przedsiębiorstw branży medycznej.

CPG nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych. Odpowiada ponadto za proces ich zatwierdzania. Wytyczne ESC podlegają szczegółowym recenzjom, które przeprowadzają CPG oraz eksperci zewnętrzni. Po uwzględnieniu koniecznych poprawek wszyscy eksperci wchodzący w skład Grupy Roboczej akceptują wytyczne. Ostateczną wersję dokumentu aprobuje CPG i EAS, a na swoich łamach publikują „European Heart Journal” i „Atherosclerosis Journal”. Wytyczne opracowano na podstawie starannej analizy aktualnej wiedzy naukowej i medycznej z uwzględnieniem dostępnych danych.

Proces przygotowania wytycznych ESC/EAS obejmuje także przygotowanie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania tych zaleceń, takich jak: skrócone wersje kieszonkowe, slajdy podsumowujące, foldery z kluczowymi informacjami, podsumowania dla niespecjalistów, a także wersje elektroniczne w formie aplikacji na urządzenia mobilne itd. Wersje te są ograniczone, a zatem w poszukiwaniu dokładniejszych informacji użytkownik powinien zawsze sięgać do pełnej wersji tekstu wytycznych, udostępnianej bez żadnych ograniczeń na stronach ESC i EAS oraz „European Heart Journal” i „Atherosclerosis Journal”. Narodowe towarzystwa wchodzące w skład ESC zachęca się do aprobowania, tłumaczenia i wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Programy wdrożeniowe są potrzebne, ponieważ – jak udowodniono – to właśnie dzięki rzetelnemu stosowaniu rekomendacji klinicznych można poprawić wyniki leczenia.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni uwzględniać wytyczne ESC/EAS w swojej całościowej ocenie klinicznej, a także używać ich do planowania i realizacji strategii prewencyjnych, diagnostycznych i terapeutycznych w praktyce medycznej. Wytyczne ESC/EAS nie znoszą jednak, w jakimkolwiek zakresie, indywidualnej odpowiedzialności pracowników medycznych za podejmowanie właściwych decyzji – adekwatnych do stanu klinicznego danego pacjenta, a także uwzględniających jego opinię albo – jeśli to uzasadnione i konieczne – opinię jego opiekuna. Obowiązkiem pracownika medycznego jest ponadto zweryfikowanie przepisów i regulacji aktualnie obowiązujących w każdym z krajów, zanim zastosuje określony lek czy urządzenie medyczne.

2. Wprowadzenie

Poprzednie wytyczne ESC/EAS dotyczące zaburzeń lipidowych zostały opublikowane w sierpniu 2016 roku.¹ Pojawienie się w ciągu ostatnich kilku lat znacznej ilości nowych danych naukowych przyczyniło się do konieczności opracowania zaktualizowanych wytycznych.

Nowe dane potwierdziły, że kluczowym wydarzeniem inicjującym miażdżycę jest odkładanie się w ścianie tętnic cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) oraz innych apolipoprotein (apo) o dużej zawartości cholesterolu B zawierających lipoproteiny.² Opublikowane ostatnio wyniki kilku badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazały, że dodanie do leczenia statyną ezetyminy lub przeciwciał monoklonalnych (mAb) przeciwko konwertazie proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9) zapewnia dalszą redukcję ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), która jest bezpośrednio i pozytywnie skorelowana ze stopniowo osiąganym bezwzględnym zmniejszeniem stężenia LDL-C. Co więcej, te badania kliniczne wyraźnie wykaza-

ły, że wraz ze zmniejszeniem stężenia LDL-C, zmniejsza się ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV), przy czym nie zaobserwowano dolnej granicy dla wartości LDL-C ani efektu krzywej „J”. Badania oceniające bezpieczeństwo kliniczne osiągniętych w ten sposób bardzo małych wartości LDL-C okazały się uspokajające, aczkolwiek konieczne jest dalsze monitorowanie tego zagadnienia przez dłuższy okres. W kwestii strategii zwiększania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) ostatnie badania wykazały, że obecnie dostępne terapie nie zmniejszają ryzyka ASCVD. Badania z udziałem ludzi, w których wykorzystano tzw. randomizację mendlowską, wykazały ponadto kluczową rolę LDL-C i innych lipoprotein o dużej zawartości cholesterolu zawierających apoB w powstawaniu blaszek miażdżycowych i związanych z nimi późniejszych zdarzeń CV. Nie mówimy już zatem o „hipotezie LDL-C”, ale o udowodnionych naukowo faktach wskazujących jasno, że podwyższone wartości LDL-C są przyczynowo związane z ASCVD i że maksymalne możliwe zmniejszenie stężenia LDL i innych lipoprotein zawierających apoB zmniejsza ryzyko zdarzeń CV.

Aby się dostosować do tych nowych danych, członkowie Grupy Roboczej ESC/EAS, którzy opracowali niniejsze wytyczne, zaproponowali nowe docelowe wartości LDL-C, a także zmodyfikowali zasady oceny ryzyka CV, które są szczególnie istotne w postępowaniu u chorych z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka.

Niniejsze uaktualnione wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach dostarczają ważnych nowych zaleceń dotyczących postępowania z pacjentami, które powinny umożliwić większej liczbie lekarzy skuteczne i bezpieczne redukcje ryzyka CV poprzez leczenie zaburzeń lipidowych.

2.1. Co nowego w wytycznych z 2019 roku?

Nowe zalecenia oraz nowe i zmienione koncepcje zabrano w **TABELI 3**.

3. Czym jest prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego?

3.1. Definicja i uzasadnienie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD), których główną składową jest ASCVD, są odpowiedzialne za ponad 4 miliony zgonów w Europie każdego roku. Z ich powodu umiera więcej kobiet (2,2 mln) niż mężczyzn (1,8 mln), chociaż zgony z przyczyn CV przed 65. rokiem życia są częstsze u mężczyzn (490 000 vs 193 000).³ Prewencję definiuje się jako skoordynowany zestaw działań, które się podejmuje zarówno na poziomie populacji, jak i poszczególnych jednostek w celu wyeliminowania lub zminimalizowania wpływu CVD i związanej z nimi niepełnosprawności. Pierwsze zdarzenie CV przeżywa coraz więcej osób i są one narażone na duże ryzyko wy-

stąpienia kolejnych. Ponadto zwiększa się częstość występowania niektórych czynników ryzyka, w szczególności cukrzycy (DM) i otyłości. Znaczenie prewencji ASCVD pozostaje niekwestionowane i powinno się je realizować na poziomie populacji ogólnej poprzez promowanie zdrowego stylu życia⁴ oraz na poziomie indywidualnym poprzez przeciwdziałanie niezdrowemu stylowi życia oraz redukcję obciążenia czynnikami ryzyka CV, takimi jak zwiększone stężenie cholesterolu LDL lub podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (BP).

3.2. Opracowanie wytycznych Wspólnej Grupy Roboczej do spraw leczenia dyslipidemii

Niniejsze wytyczne stanowią konsensus Europejskiej Grupy Roboczej obejmującej ESC i ESA przyjęty na podstawie danych naukowych.

Oceniając obecnie dostępne dowody i identyfikując luki w wiedzy dotyczącej leczenia dyslipidemii, Grupa Robocza sformułowała zalecenia, które mają wskazywać działania w praktyce klinicznej ukierunkowane na zapobieganie ASCVD poprzez modyfikację nieprawidłowych parametrów lipidowych osocza.

Niniejszy dokument został opracowany na potrzeby specjalistycznego personelu opieki zdrowotnej, aby ułatwić mu świadomą komunikację z pacjentami w kwestii obciążającego ich ryzyka CV, a także korzyści wynikających z wprowadzenia i utrzymania zasad zdrowego stylu życia oraz wczesnej modyfikacji czynników ryzyka związanych z nieprawidłowym poziomem lipidów. Wytyczne dostarczają ponadto pracownikom opieki zdrowotnej narzędzia, które umożliwiają promowanie aktualnych strategii interwencji i ich zintegrowanie z krajowymi lub regionalnymi ramowymi programami prewencji, a także realizowanie w ramach dostępnych lokalnie usług opieki zdrowotnej, zgodnie z zaleceniami zawartymi w opracowaniu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zatytułowanym „Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010”.⁵

Na ryzyko CV należy zwracać uwagę przez całe życie.¹ Oznacza to, że poza promowaniem zmian nawyków związanych ze stylem życia oraz redukcji czynników ryzyka wśród chorych z rozpoznaną ASCVD oraz u osób należących do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia ASCVD, do wprowadzenia lub utrzymania zdrowego stylu życia należy zachęcać wszystkich, niezależnie od wieku.

4. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe

4.1. Szacowanie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

W kontekście niniejszych wytycznych poprzez ryzyko CV rozumie się prawdopodobieństwo wystąpienia u danej osoby zdarzenia CV o etiologii miażdżycowej w określonym przedziale czasu. Całkowite ryzyko CV wyraża łączny wpływ licznych czynników ryzyka na oszacowanie ry-

TABELA 3. Nowe zalecenia oraz nowe i zmienione koncepcje

Nowe zalecenia	
obrazowanie CV w ocenie ryzyka ASCVD	
Ultrasonograficzną ocenę zaawansowania zmian miażdżycowych (w tętnicach szyjnych i/lub udowych) należy uznać za czynnik modyfikujący ryzyko u osób z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka	
obrazowanie CV w ocenie ryzyka ASCVD	
Ocenę CAC przy użyciu CT można uważać za czynnik modyfikujący w szacowaniu ryzyka CV u bezobjawowych osób z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka	
oznaczenia lipidów w ocenie ryzyka CVD	
Pomiar Lp(a) należy rozważyć przynajmniej raz w życiu u każdego dorosłego, aby zidentyfikować osoby z bardzo dużym wrodzonym stężeniem Lp(a) >180 mg/dl (>430 nmol/l), u których ryzyko wystąpienia ASCVD w ciągu całego życia równoważy się z ryzykiem związanym z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	
leczenie farmakologiczne pacjentów z hipertriglicerydemią	
U pacjentów dużego (lub bardzo dużego) ryzyka ze stężeniem TG mieszczącym się w zakresie 1,5–5,6 mmol/l (135–499 mg/dl) pomimo leczenia statynami należy rozważyć zastosowanie PUFA z grupy omega-3 (icosapent etylowy 2×2 g/d) w połączeniu ze statynami	
leczenie pacjentów z heterozygotyczną FH	
W prewencji pierwotnej u osób z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	
leczenie dyslipidemii u osób starszych	
W prewencji pierwotnej u osób starszych w wieku ≤75 lat zaleca się leczenie statynami zgodnie z poziomem ryzyka	
leczenie dyslipidemii u osób starszych	
Można rozważyć rozpoczęcie leczenia statynami w prewencji pierwotnej u osób >75. rż., jeśli należą do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka	
leczenie dyslipidemii w DM	
U pacjentów z T2DM należących do grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). U pacjentów z T2DM należących do grupy dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl). Statyny zaleca się u pacjentów z T1DM należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka	
leczenie dyslipidemii w DM	
Przed wprowadzeniem terapii skojarzonej należy rozważyć intensyfikację terapii statynami. Jeśli mimo to nie osiąga się wartości docelowych, należy rozważyć skojarzenie statyn z ezetymibem	
leczenie dyslipidemii w DM	
Nie zaleca się stosowania statyn u pacjentek z DM przed menopauzą, które rozważają zajście w ciążę lub nie stosują odpowiedniej antykoncepcji	
leczenie hipolipemizujące u pacjentów z ACS	
U pacjentów, u których wystąpił ACS i nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C pomimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 niezwłocznie po zdarzeniu (podczas hospitalizacji z powodu ACS, jeśli to możliwe)	
Zmiany w zaleceniach	
Aktualizacje	
2016	2019
oznaczenia lipidów w ocenie ryzyka CVD	
Stężenie apoB należy rozważyć jako alternatywny wskaźnik ryzyka, zwłaszcza u osób z dużym stężeniem TG	Zaleca się oznaczenie stężenia apoB w celu szacowania ryzyka, szczególnie u osób ze zwiększonym stężeniem TG, DM, otyłością, MetS lub bardzo małym stężeniem LDL-C. Jeżeli oznaczenie stężenia apoB jest dostępne, można je wykorzystać alternatywnie do stężenia LDL-C jako główny parametr lipidowy w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu. Można preferować oznaczanie stężenia apoB zamiast stężenia nie-HDL-C w grupie osób z dużym stężeniem TG, z DM, otyłością lub z bardzo małym stężeniem LDL-C
farmakologiczne zmniejszanie stężenia LDL-C	
Jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego, należy rozważyć połączenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu	Jeżeli za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto celów leczenia zaleca się połączenie statyny z ezetymibem

TABELA 3. Nowe zalecenia oraz nowe i zmienione koncepcje, cd.

Zmiany w zaleceniach			
Aktualizacje			
2016		2019	
farmakologiczne zmniejszanie stężenia LDL-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 ezetymibem, a także u pacjentów nietolerujących statyn można rozważyć inhibitor PCSK9		W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	
		U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	
leczenie farmakologiczne HTG			
U pacjentów z grupy dużego ryzyka CV z HTG jako lek pierwszego wyboru w celu zmniejszenia ryzyka CVD można rozważyć statynę		Statyny zaleca się jako lek pierwszego wyboru w celu zmniejszenia ryzyka CVD u osób z grupy dużego ryzyka z HTG (stężenie TG >2,3 mmol/l [>200 mg/dl])	
leczenie pacjentów z heterozygotyczną FH			
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		U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C przynajmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Jeżeli nie udało się osiągnąć celów leczenia, zaleca się terapię skojarzoną	
leczenie pacjentów z heterozygotyczną FH			
Leczenie przeciwciałami przeciwko PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z FH i CVD lub innymi czynnikami, które narażają ich na bardzo duże ryzyko CHD, takimi jak inne czynniki ryzyka CV, obciążające wywiady rodzinne, duże stężenie Lp(a) lub nietolerancja statyn		Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto wartości docelowych przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem	
leczenie dyslipidemii u osób starszych			
Ponieważ u osób starszych często występują choroby współistniejące, a farmakokinetyka leków jest zmieniona, podawanie leków hipolipemizujących należy rozpoczynać od mniejszych dawek, a następnie zwiększać je ostrożnie w celu osiągnięcia takich samych docelowych parametrów lipidowych jak u młodszych osób		Jeżeli u pacjenta występują istotne upośledzenie funkcji nerek i/lub potencjalne interakcje pomiędzy lekami, zaleca się rozpoczynanie terapii statynami od małej dawki, a następnie stopniowe jej zwiększanie, tak aby osiągnąć docelowe wartości LDL-C	
leczenie hipolipemizujące u pacjentów z ACS			
Jeżeli pomimo zastosowania największej tolerowanej dawki statyny i/lub ezetymibu nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C, można rozważyć zastosowanie inhibitorów PCSK9 w połączeniu z leczeniem hipolipemizującym bądź też w monoterapii lub w połączeniu z ezetymibem u pacjentów nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania		Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną stosowaną w największej tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem nie osiągnięto celów leczenia w zakresie LDL-C, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	
klasyfikacja zaleceń			
klasa I	klasa IIa	klasa IIb	klasa III
Nowe rozdziały			
Nowy rozdział koncentrujący się na użyteczności nieinwazyjnego obrazowania CV w klasyfikacji całkowitego ryzyka CVD, z implikacjami dla zalecanych terapii modyfikujących stężenie lipidów			
Przedstawiono więcej danych na temat biologii oraz fizjologii lipidów i lipoprotein oraz ich roli w patofizjologii			
Omówiono pochodzące z badań obserwacyjnych, RCT i badań genetycznych (randomizacja mendłowska) nowe dane, które jednoznacznie wskazują na przyczynowo-skutkową zależność między stężeniem LDL-C a rozwojem ASCVD, oraz przedstawiono nowsze dane dotyczące wpływu stężenia TG i HDL na ryzyko ASCVD			
Nowe rozdziały opisujące nowe leki modyfikujące stężenie lipidów, a także nowe metody zmniejszania stężenia LDL-C, TG i Lp(a)			
Nowy rozdział omawiający ryzyko związane ze stanem zapalnym u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka i potencjalną rolę stanu zapalnego jako celu terapeutycznego w zmniejszaniu ryzyka ASCVD			
Nowe/zmienione koncepcje			
Bardziej intensywne zmniejszanie stężenia LDL-C we wszystkich kategoriach ryzyka CV			
W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl).			
U pacjentów z ASCVD, u których w ciągu 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze) mimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce, jako wartość docelową można rozważyć stężenie LDL-C <1,0 mmol/l (<40 mg/dl)			

TABELA 3. Nowe zalecenia oraz nowe i zmienione koncepcje, cd.

Nowe/zmienione koncepcje
W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, ale bez FH, zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). W przypadku pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka (tj. z innym czynnikiem ryzyka, ale bez ASCVD) w prewencji pierwotnej należy rozważyć te same cele w zakresie zmniejszania stężenia LDL-C U pacjentów z grupy dużego ryzyka zaleca się zmniejszanie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka jako wartość docelową należy rozważyć stężenie LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) U pacjentów z grupy małego ryzyka jako wartość docelową można rozważyć stężenie LDL-C $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl) Omówiono uzasadnienie dla zmienionych, mniejszych niż dotychczas docelowych wartości stężenia LDL-C we wszystkich kategoriach ryzyka CV na podstawie krytycznej syntezy dostępnych danych dotyczących interwencji modyfikujących stężenie lipidów, które skutkują zmniejszeniem ryzyka CV
farmakologiczne strategie zmniejszania stężenia LDL-C
W części poświęconej farmakologicznym strategiom zmniejszania stężenia LDL-C podkreślono koncepcję, że bezwzględne zmniejszenie stężenia LDL-C (uzależnione od stężenia LDL-C przed leczeniem i skuteczności leków w zakresie zmniejszania stężenia LDL-C) warunkuje względne zmniejszenie ryzyka, a to z kolei – w zależności od podstawowego ryzyka CV – definiuje bezwzględne zmniejszenie ryzyka CV u poszczególnych pacjentów
klasyfikacja ryzyka u pacjentów z FH
Pacjenci z FH współistniejącą z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka zaliczają się do grupy bardzo dużego ryzyka, a pacjenci bez ASCVD w wywiadzie oraz bez innych czynników ryzyka zaliczają się do grupy dużego ryzyka. Odpowiednio zdefiniowano zalecane cele leczenia
działania niepożądane statyn
Podkreślono różnicę między miopatią statynową a tzw. objawami mięśniowymi związanymi ze statynami, a rozbieżność pomiędzy częstością objawów zgłaszanych w RCT i w badaniach obserwacyjnych omówiono krytycznie, odwołując się do nowych istotnych danych
inhibitory PCSK9
Przedstawiono nowe dane dotyczące stosowania inhibitorów PCSK9 pochodzące z badań oceniających punkty kliniczne i przedstawiono zaktualizowane zalecenia odnośnie do zastosowania klinicznego
opłacalność
Kwestię opłacalności interwencji modyfikujących stężenie lipidów zaktualizowano w kontekście zmienionej dostępności generycznych odpowiedników statyn i ezetymibu oraz pojawienia się inhibitorów PCSK9

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, apoB – apolipoproteina B, ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, CAC – wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, CHD – choroba niedokrwienna serca, CT – tomografia komputerowa, CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, DM – cukrzyca, FH – hipercholesterolemia rodzinna, HDL – lipoproteiny o dużej gęstości, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, HTG – hipertriglicerydemia, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, Lp(a) – lipoproteina (a), MetS – zespół metaboliczny, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9, PUFA – wielonienasycony kwas tłuszczowy, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2, TG – triglicerydy

ryzka. W wytycznych omawiamy wpływ profilu lipidowego na całkowite ryzyko CV oraz wynikające z niego zasady postępowania w praktyce klinicznej.

4.1.1. Uzasadnienie oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

We wszystkich aktualnych wytycznych dotyczących prewencji ASCVD w praktyce klinicznej zaleca się ocenę całkowitego ryzyka CV. Prewencję ASCVD u danej osoby powinno się dostosować do jej całkowitego ryzyka CV zgodnie z zasadą: im większe ryzyko, tym intensywniejsze działania powinno się podejmować.

Można skorzystać z wielu systemów oceny ryzyka, które zostały poddane wszechstronnym analizom (TAB. UZUP. 1 w SUPLEMENCIE). W większości wytycznych stosuje się jeden z tych systemów.⁶⁻⁸ W optymalnej sytuacji tabele ryzyka powinny się odwoływać do pochodzących z poszczególnych krajów danych z badań kohortowych. W przypadku większości krajów nie dysponujemy jednak takimi danymi. Skalę SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) można

rekalibrować, uwzględniając czasowe zmiany umieralności z powodu CVD oraz częstość występowania czynników ryzyka, co umożliwia jej stosowanie w różnych populacjach. Dostępne są wersje skalibrowane do warunków i potrzeb wielu państw europejskich i można je znaleźć na stronie <http://www.heartscore.org>. Są one obecnie aktualizowane, aby dostarczyć wszystkim państwom europejskim ponownie skalibrowane, aktualne tabele dla poszczególnych krajów. Inne systemy szacowania ryzyka również można rekalibrować, wykorzystując zarówno zdarzenia zakończone, jak i niezakończone zgonem, proces ten jest jednak łatwiejszy i naukowo bardziej wiarygodny, jeśli bierze się pod uwagę umieralność, a nie łączną częstość występowania wszystkich zdarzeń. W europejskich wytycznych dotyczących zapobiegania CVD w praktyce klinicznej (zarówno w wersji z 2012,⁹ jak i 2016¹⁰ roku) zleca się stosowanie skali SCORE, ponieważ jest ona oparta na zestawach danych z dużych, reprezentatywnych kohort europejskich, a także z uwagi na stosunkowo prostą rekalibrację dla poszczególnych krajów.

Osoby z udokumentowaną ASCVD, cukrzycą typu 1 (T1DM) lub 2 (T2DM) oraz bardzo dużym nasileniem poszczególnych czynników ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek (CKD) automatycznie przypisuje się do grupy bardzo dużego lub dużego całkowitego ryzyka CV. W tych grupach nie ma potrzeby stosowania modeli szacowania ryzyka i wszystkie zaliczane do nich osoby wymagają aktywnej interwencji ukierunkowanej na wszystkie czynniki ryzyka. U wszystkich pozostałych, pozornie zdrowych osób, w celu oszacowania całkowitego ryzyka CV zaleca się stosowanie systemów szacowania ryzyka, na przykład skali SCORE, która ocenia skumulowane 10-letnie ryzyko pierwszego zakończonego zgonem zdarzenia o etiologii miażdżycowej, ponieważ u wielu z nich mogą występować liczne czynniki ryzyka, które zsumowane mogą przemawiać za zaliczeniem pacjenta do grupy dużego całkowitego ryzyka CV.

Skale oceny ryzyka opracowano w postaci kart dla regionów Europy o dużym lub małym ryzyku (RYC. 1 i RYC. 2).¹¹ Uwzględniono w nich wszystkie kody Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD), które się odnoszą do zgonów pochodzenia naczyniowego spowodowanych miażdżycą. Przyczyną utrzymania systemu, który szacuje wyłącznie ryzyko zdarzeń zakończonych zgonem w przeciwieństwie do systemów oceniających łącznie ryzyko zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem, jest to, że kwalifikacja zdarzeń niezakończonych zgonem zależy od przyjętych definicji oraz postępu w zakresie testów diagnostycznych i metod oceny. Wszystkie te czynniki mogą się zmieniać, co powoduje duże różnice przeliczników między zdarzeniami zakończonymi zgonem a wszystkimi zdarzeniami. Ponadto skale uwzględniające wszystkie zdarzenia, w odróżnieniu od tych, w których uwzględnia się jedynie umieralność, trudniej dostosowywać do potrzeb różnych populacji. Trwają jednak prace nad stworzeniem dla poszczególnych regionów tabel obejmujących wszystkie zdarzenia.

Z danych ze skali SCORE wynika, że u mężczyzn całkowite ryzyko zdarzenia CV jest około 3 razy większe od ryzyka takiego zdarzenia zakończonego śmiercią, tak więc 5% ryzyko w skali SCORE odpowiada mniej więcej 15% ryzyku wszystkich zdarzeń CV (zdarzenia zakończone i niezakończone zgonem). Przelicznik ten jest wyższy u kobiet, natomiast niższy u osób starszych.

Lekarze często proszą o określenie wartości progowych, od których należy podejmować pewne interwencje. Ich wyznaczenie nie jest łatwe, ponieważ ryzyko ma charakter ciągły i nie ma jednej wartości progowej, po której przekroczeniu można by automatycznie zastosować na przykład wskazania do wdrożenia jakiegoś leku. Dotyczy to wszystkich czynników ryzyka o charakterze ciągłym, takich jak stężenie cho-

lesterolu w osoczu lub skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP). Cele terapeutyczne zaproponowane w niniejszym dokumencie odzwierciedlają ten właśnie sposób rozumowania.

Szczególnie problematyczną kwestią jest sytuacja młodych osób z nasilonymi czynnikami ryzyka, ponieważ małe ryzyko bezwzględne może maskować bardzo duże ryzyko względne, które wymaga przynajmniej wdrożenia intensywnego poradnictwa w zakresie modyfikacji stylu życia. W celu zmotywowania młodych osób (tj. w wieku <40 lat), aby nie odraczały zerwania z niezdrowymi nawykami, pomocna może być ocena obciążającego ich ryzyka względnego, która pokazuje, że modyfikacje stylu życia mogą je znacznie zmniejszyć (RYC. UZUP. 4).

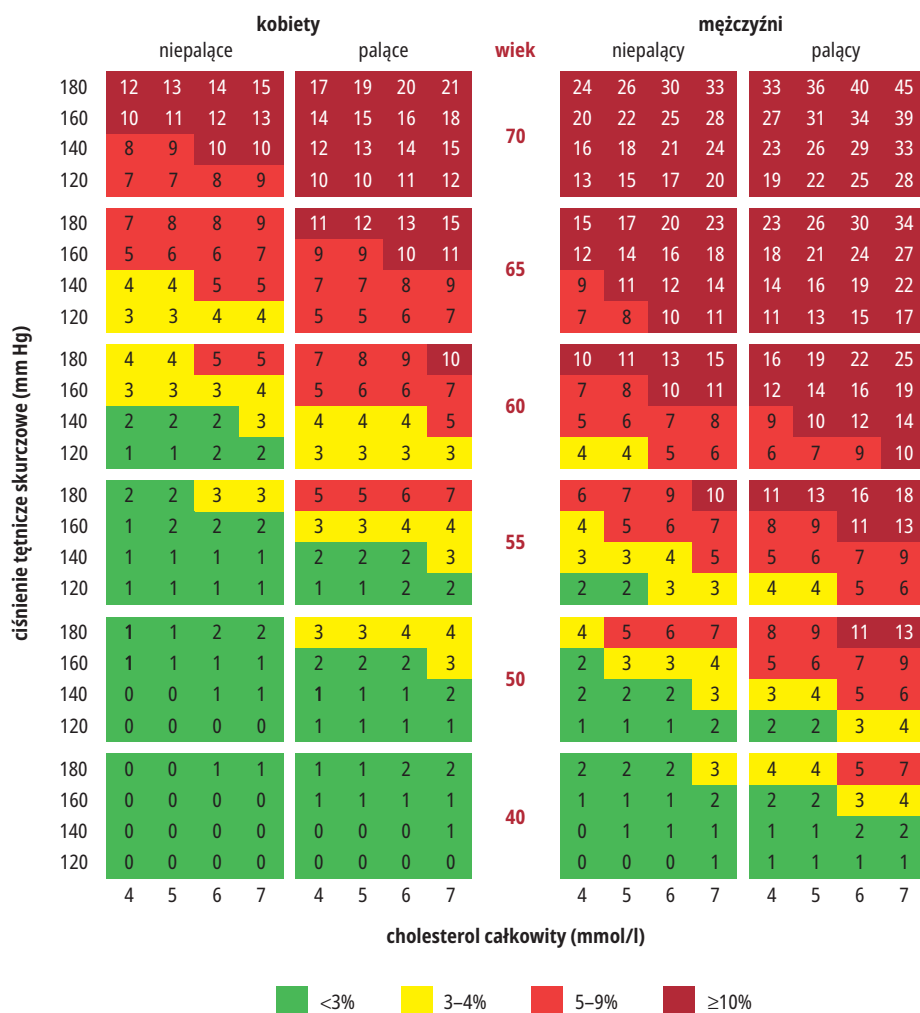
Innym podejściem do tego problemu jest koncepcja wieku serca (*CV risk age*). Wiek serca u pacjenta, u którego występuje kilka czynników ryzyka CV, jest równy wiekowi osoby obciążonej takim samym ryzykiem, ale z idealnymi poziomami czynników ryzyka. Przykładowo: dla 40-latk obciążonego dużym ryzykiem wiek serca może wynosić ≥65 lat. Wiek serca można oszacować wizualnie, korzystając z tabel ryzyka SCORE (co zilustrowano na RYC. UZUP. 2). Wiek serca u osoby z czynnikami ryzyka definiuje się jako wiek, w którym ten sam poziom ryzyka osiągnęłaby osoba z idealnymi wartościami czynników ryzyka. Idealne wartości czynników ryzyka definiuje się jako niepalenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego (TC) ≤4 mmol/l (≤155 mg/dl) oraz SBP ≤120 mm Hg. Wiek serca można również obliczyć automatycznie, korzystając z najnowszej wersji kalkulatora HeartScore (<http://www.HeartScore.org>).

Wykazano, że wiek serca nie zależy od przyjętego sercowo-naczyniowego punktu końcowego.^{6,8} Można się nim posługiwać w każdej populacji niezależnie od wyjściowego poziomu ryzyka i czasowych zmian umieralności, a przez to unika się potrzeby rekaliibracji.

Innym sposobem ilustrowania wpływu czynników ryzyka, który może być użyteczny u młodszych osób, jest koncepcja ryzyka dożywotniego (*lifetime risk*).¹² Im większe jest obciążenie czynnikami ryzyka, tym większe ryzyko dożywotnie. Takie podejście zakłada, że ryzyko jest większe u osób młodszych z uwagi na dłuższy czas ekspozycji na działanie danych czynników. Koncepcja ta jest więc bardziej przydatna jako sposób obrazowania ryzyka niż źródło zaleceń terapeutycznych, ponieważ badania kliniczne dotyczące leczenia opierały się na określonym okresie obserwacji, a nie na ryzyku dożywotnim.

U osób starszych spotykamy się z innym problemem. W niektórych grupach wiekowych u większości osób, zwłaszcza mężczyzn, oszacowane 10-letnie skumulowane ryzyko zgonu z powodów CV jest większe niż 5–10% tylko z uwagi na wiek, nawet jeżeli nasilenie innych czynni-

karta oceny ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE
10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem
obszary Europy o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym



RYCINA 1. Karta systematycznej oceny ryzyka wieńcowego w populacjach europejskich obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem w populacjach o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym opiera się na następujących czynnikach ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, ciśnienie tętnicze skurczowe i cholesterol całkowity. Aby przeliczyć ryzyko zakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych na całkowite ryzyko (zakończonych zgonem + niezakończonych zgonem) incydentów sercowo-naczyniowych należy pomnożyć je przez 3 w przypadku mężczyzn i przez 4 w przypadku kobiet, a przez nieco mniej u osób w wieku podeszłym.

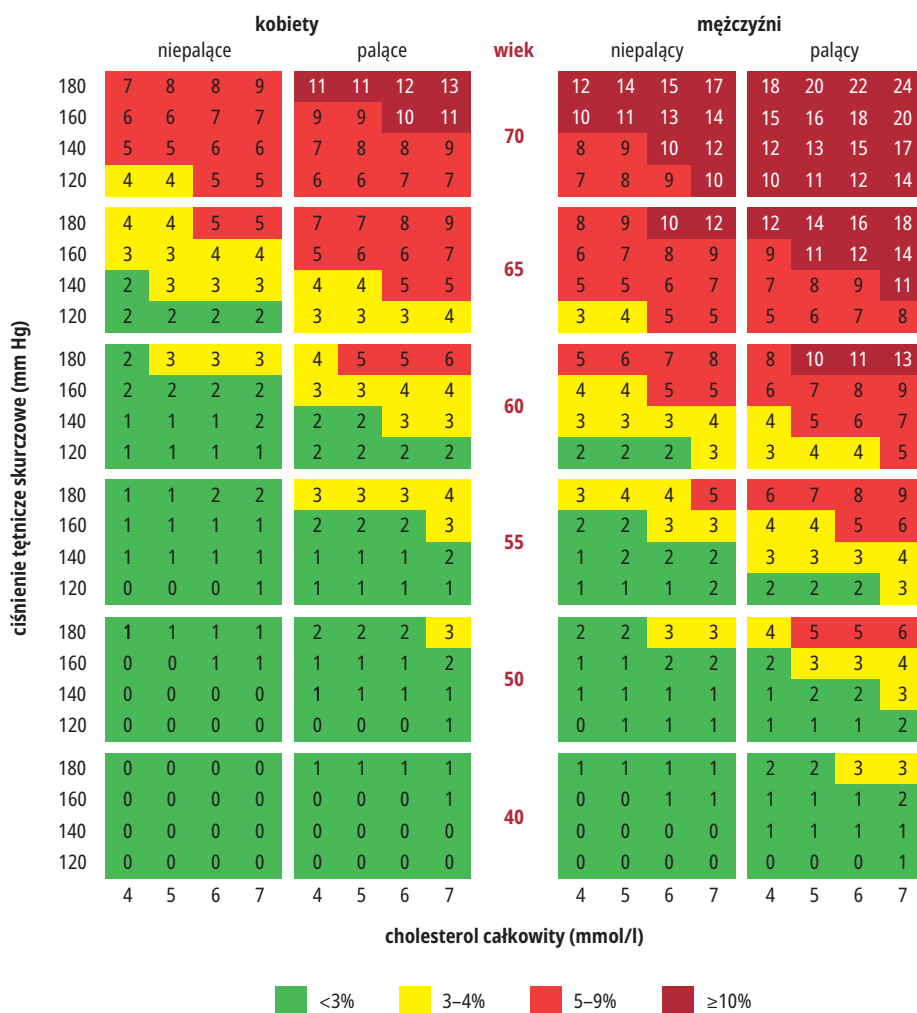
Uwaga: karta systematycznej oceny ryzyka wieńcowego jest przeznaczona do stosowania u osób bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy (typu 1 i typu 2), przewlekłej choroby nerek, hipercholesterolemii rodzinnej lub bardzo nasilonych indywidualnych czynników, ponieważ takie osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają intensywnego postępowania w celu kontroli tych czynników ryzyka. Cholesterol: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl. Karty ryzyka SCORE pokazane powyżej różnią się nieco od tych z wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society z 2016 roku dotyczących leczenia dyslipidemii i od wytycznych z 2016 roku dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej tym, że: 1) wiek został wydłużony z 65. do 70. rż.; 2) uwzględniono interakcje między wiekiem a każdym z pozostałych czynników ryzyka i w ten sposób zmniejszono przeszacowanie ryzyka u osób w wieku podeszłym, które występowało w oryginalnych kartach systematycznej oceny ryzyka wieńcowego i 3) usunięto kategorię stężenia cholesterolu 8 mmol/l, ponieważ osoby z takim stężeniem cholesterolu kwalifikują się do dalszej oceny w każdym przypadku

Skróty: SCORE (Systematic COronary Risk Estimation) – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego

ków ryzyka CV jest stosunkowo małe. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia osób starszych lekarze powinni dokładnie ocenić ich stan. Względne znaczenie czynników ryzyka różni się w zależności od wieku, a skala SCORE przeszacowuje ryzyko u osób starszych (tj. >65. rż.).¹¹ W niniejszych wytycznych zamieszczono kar-

ty ilustrujące ryzyko dla osób starszych (zob. RYC. 1 i RYC. 2). Choć osoby te odnoszą korzyści z zaprzestania palenia tytoniu oraz z kontroli nadciśnienia i hiperlipidemii (zob. ROZDZ. 9.3), konieczna jest ocena kliniczna, która pozwoli uniknąć działań niepożądanych spowodowanych nadmierną farmakoterapią.

karta oceny ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE
10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem
obszary Europy o małym ryzyku sercowo-naczyniowym



RYCINA 2. Karta systematycznej oceny ryzyka wieńcowego w populacjach europejskich o małym ryzyku sercowo-naczyniowym. 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem w populacjach o małym ryzyku sercowo-naczyniowym opiera się na następujących czynnikach ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, ciśnienie tętnicze skurczowe i cholesterol całkowity. Aby przeliczyć ryzyko zakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych na całkowite ryzyko (zakończonych zgonem + niezakończonych zgonem) incydentów sercowo-naczyniowych należy pomnożyć je przez 3 w przypadku mężczyzn i przez 4 w przypadku kobiet, a przez nieco mniej u osób w wieku podeszłym.

Uwaga: karta systematycznej oceny ryzyka wieńcowego jest przeznaczona do stosowania u osób bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy (typu 1 i typu 2), przewlekłej choroby nerek, hipercholesterolemii rodzinnej lub bardzo nasilonych indywidualnych czynników, ponieważ takie osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają intensywnego postępowania w celu kontroli tych czynników ryzyka. Cholesterol: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl. Karty ryzyka SCORE pokazane powyżej różnią się nieco od tych z wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society z 2016 roku dotyczących leczenia dyslipidemii i od wytycznych z 2016 roku dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej tym, że: 1) wiek został wydłużony z 65. do 70. rż.; 2) uwzględniono interakcje między wiekiem a każdym z pozostałych czynników ryzyka i w ten sposób zmniejszono przeszacowanie ryzyka u osób w wieku podeszłym, które występowało w oryginalnych kartach systematycznej oceny ryzyka wieńcowego i 3) usunięto kategorię stężenia cholesterolu 8 mmol/l, ponieważ osoby z takim stężeniem cholesterolu kwalifikują się do dalszej oceny w każdym przypadku

Skróty: SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego

Dodatkowy wpływ stężenia HDL-C na szacowanie ryzyka przedstawiono na RYCINACH UZUPEŁNIAJĄCYCH 3 oraz 4 w SUPLEMENCIE; parametr ten można wykorzystać do zwiększenia dokładności oceny ryzyka. W zaprezentowanych kartach stężenie HDL-C wykorzystano w podziale na kategorie. Elektroniczną wersję skali SCORE – HeartScore (http://www.heartscore.org/en_GB/) – zmodyfikowano tak, by

uwzględniała stężenie HDL-C jako zmienną ciągłą. Lekarze powinni mieć na uwadze, że bardzo duże stężenia HDL-C (ponad ~2,3 mmol/l [90 mg/dl]) najpewniej wiążą się ze zwiększonym ryzykiem ASCVD, tak więc przy takich wartościach nie można stosować HDL-C jako wskaźnika ryzyka.

RAMKA 1. 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, jeśli osoba zbliża się do następnej kategorii wiekowej

Ryzyko ocenia się początkowo na podstawie stężenia TC i skurczowego ciśnienia tętniczego przed leczeniem, jeżeli te parametry są znane. Im dłuższe i bardziej skuteczne jest leczenie, tym większe zmniejszenie ryzyka, ale zasadniczo redukcja ta nie przekracza 1/3 początkowego ryzyka. Na przykład u osoby otrzymującej leczenie hipotensyjne, 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 tego statusu. Mimo że żadnej wartości progowej nie można stosować uniwersalnie, powinno się zwiększać intensywność poradnictwa wraz ze zwiększaniem ryzyka

Karty ryzyka mogą również dostarczać pewnych wskazówek na temat efektów ograniczania czynników ryzyka, z uwzględnieniem czasu, który musi upłynąć, zanim ryzyko się zmniejszy. Osoby, które przestają palić, zmniejszają swoje skumulowane ryzyko o połowę w stosunkowo krótkim czasie

Skróty: CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego, TC – cholesterol całkowity

RAMKA 2. Karty szacowania ryzyka dla różnych krajów (populacji)

Stosowanie kart dla populacji (krajów) o małym ryzyku należy rozważyć w Austrii, Belgii, na Cyprze, w Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Islandii, Izraelu, Luksemburgu, na Malcie, w Niemczech, Norwegii, Portugalii, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Wielkiej Brytanii i we Włoszech

Stosowanie kart dla populacji (krajów) o dużym ryzyku należy rozważyć w Albanii, Algierii, Armenii, Bośni i Hercegowinie, Chorwacji, Czarnogórze, Czechach, Estonii, Libanie, Libii, na Litwie, Łotwie, w Maroku, Polsce, Rumunii, Serbii, Słowacji, Tunezji, Turcji i na Węgrzech

W niektórych krajach umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego wynosi > 350/100 000, a karty dla populacji (krajów) o dużym ryzyku mogą nie doszacowywać ryzyka. Są to Azerbejdżan, Białoruś, Bułgaria, Egipt, Gruzja, Kazachstan, Kirgistan, Macedonia Północna, Mołdawia, Rosja, Syria, Tadżykistan, Turkmenistan, Ukraina i Uzbekistan

Zob. <http://apps.who.int/gho/data/node.home>

RAMKA 3. Kwalifikatory ryzyka

Karty ryzyka mogą ułatwiać ocenę ryzyka i postępowanie, ale muszą być interpretowane w świetle wiedzy i doświadczenia lekarza oraz prawdopodobieństwa CVD przed testem u danego pacjenta

Ryzyko będzie przeszacowane w krajach, w których umieralność z powodu CVD się zmniejsza, a niedoszacowane w tych, w których umieralność się zwiększa. Można temu zaradzić poprzez rekaliibrację (http://www.heartscore.org/en_GB/)

Oszacowane ryzyko jest mniejsze u kobiet niż u mężczyzn. W rzeczywistości jednak ryzyko u kobiet jest tylko odroczone – u 60-letniej kobiety jest bowiem podobne jak u 50-letniego mężczyzny. W ogólnym rozrachunku z powodu CVD umiera więcej kobiet niż mężczyzn

U młodych osób ryzyko względne może być nieoczekiwanie duże nawet w przypadku małego ryzyka bezwzględnego. W celu identyfikacji takich osób i prowadzenia u nich poradnictwa pomocne mogą być karty ryzyka względnego (RYC. UZUP. 1) oraz oszacowany wiek ryzyka (RYC. UZUP. 2)

Skróty: CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego

4.1.2. W jaki sposób posługiwać się kartami oceny ryzyka?

To, czy użyjemy karty SCORE dla populacji obciążonej małym czy dużym ryzykiem, zależy od obserwowanej w danym kraju umieralności z powodu CVD. Mimo że każda wartość progowa jest arbitralna i może być przedmiotem dyskusji, wykorzystane w niniejszych wytycznych wartości progowe, które pozwalają zaliczyć kraj do grupy „małego ryzyka CVD”, wynikają z danych WHO pochodzących z Global Burden of Disease Study.

Do grupy małego ryzyka zaliczono kraje, w których skorygowana względem wieku umie-

ralność z powodu CVD w 2016 roku wynosiła <150/100 000 (łącznie dla mężczyzn i kobiet; http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). Kraje, w których śmiertelność z powodu CVD wynosiła ≥150/100 000, uznaje się za kraje dużego ryzyka.

W RAMKACH 1–5 podsumowano główne informacje dotyczące kart szacowania ryzyka i ich wykorzystania.

Wykluczenie społeczne i stres psychospołeczny przyczyniają się do zwiększenia ryzyka.¹³ U osób obciążonych umiarkowanym ryzykiem pewne czynniki – w tym czynniki metabo-

RAMKA 4. 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 wywiadzie rodzinnym (mężczyźni: <55. rż., kobiety: <60. rż.)
przewlekłe mediowane immunologicznie choroby zapalne
poważne choroby psychiczne
leczenie z powodu zakażenia HIV
migotanie przedsionków
przerost lewej komory
przewlekła choroba nerek
zespół obturacyjnego bezdechu sennego
niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Skróty: CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności

RAMKA 5. Szacowanie ryzyka – najważniejsze informacje

U pozornie zdrowych osób na ryzyko CVD wpływa wiele współdziałających czynników ryzyka. Jest to podstawa szacowania całkowitego ryzyka CV oraz postępowania mającego na celu jego zmniejszenie
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 racjonalnych decyzji terapeutycznych, a także pomóc uniknąć zarówno niedostatecznej, jak i nadmiernie intensywnego leczenia
U niektórych osób ryzyko CVD uznaje się za duże lub bardzo duże bez potrzeby jego szacowania i należy w ich przypadku niezwłocznie zwrócić uwagę na wszystkie czynniki ryzyka. Dotyczy to pacjentów z udokumentowaną CVD, starszych osób z długotrwałą DM, osób z FH, CKD, blaszkami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych lub udowych, wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych >100 lub ekstremalnie zwiększonym stężeniem Lp(a)
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 całkowitego ryzyka zapewnia elastyczność – jeżeli nie można uzyskać optymalnego efektu w odniesieniu do danego czynnika ryzyka, ryzyko wciąż można zmniejszyć, podejmując więcej działań dotyczących innych czynników ryzyka

Skróty: CKD – przewlekła choroba nerek, CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, DM – cukrzyca, FH – hipercholesterolemia rodzinna, Lp(a) – lipoproteina (a), SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego

liczne, takie jak zwiększone stężenie apoB, lipoproteiny (a) (Lp[a]), triglicerydów (TG) lub białka C-reaktywnego; występowanie albuminurii; obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub udowych; lub wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC) – mogą przemawiać za zakwalifikowaniem do wyższej kategorii. Wiele innych biomarkerów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD, chociaż tylko w przypadku niewielu wykazano zależność z istotną zmianą klasyfikacji ryzyka. Całkowite ryzyko CV będzie również większe, niż wynikałoby to z kart ryzyka SCORE, u bezobjawowych osób z nieprawidłowymi wskaźnikami subkliniczne-

go miażdżycowego uszkodzenia naczyń. Zmiana klasyfikacji ryzyka ma znaczenie u osób zaliczonych do grupy umiarkowanego ryzyka CV przy użyciu takich markerów, jak: CAC >100 j. Agatstona, wskaźnik kostka–ramię (ABI) <0,9 lub >1,40, prędkości fali tętna między tętnicą szyjną a udową >10 m/s lub obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub udowych stwierdzona w badaniu ultrasonograficznym. W badaniach, w których porównywano te wskaźniki, CAC najsilniej wpływał na klasyfikację kategorii ryzyka.¹⁴⁻¹⁶

Niektóre czynniki, takie jak duże stężenie HDL-C (do 2,3 mmol/l [90 mg/dl])¹⁷ lub długo-

TABELA 4. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego

ryzyko bardzo duże	osoby z 1 z poniższych: rozpoznana (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych) ASCVD, co obejmuje: przebyty ACS (MI lub niestabilna dławica piersiowa), stabilną dławicę piersiową, rewaskularyzację wieńcową (PCI, CABG i inne procedury rewaskularyzacji tętnic), udar mózgu i TIA oraz chorobę tętnic obwodowych; ASCVD jednoznacznie rozpoznana w badaniach obrazowych obejmuje stany, o których wiadomo, że pozwalają przewidzieć ryzyko występowania zdarzeń klinicznych, a więc: obecność istotnych blaszek miażdżycowych stwierdzoną w koronarografii lub CT (wielonaczyniowa choroba wieńcowa ze zwężeniem >50% w dwóch głównych naczyniach wieńcowych) lub w USG tętnic szyjnych DM z powikłaniami narządowymi ^a lub z ≥3 głównymi czynnikami ryzyka lub T1DM o wczesnym początku i długim czasie trwania (>20 lat) ciężka CKD (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²) wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD ≥10% FH współistniejąca z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka
ryzyko duże	osoby ze znacznie nasilonymi pojedynczymi czynnikami ryzyka, w szczególności stężeniem TC >8 mmol/l (>310 mg/dl) i LDL-C >4,9 mmol/l (>190 mg/dl) lub BP ≥180/110 mm Hg pacjenci z FH bez innych głównych czynników ryzyka pacjenci z DM bez powikłań narządowych, ^a u których DM trwa ≥10 lat lub obciążonych innym dodatkowym czynnikiem ryzyka umiarkowana CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD ≥5% oraz <10%
ryzyko umiarkowane	młodzi pacjenci (<35. rż. w przypadku T1DM oraz <50. rż. w przypadku T2DM) z DM od <10. rż., bez innych czynników ryzyka wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD ≥1%, ale <5%
ryzyko małe	wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD <1%

^a Przez powikłania narządowe rozumie się: mikroalbuminurię, retinopatię lub neuropatię.

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, BP – ciśnienie tętnicze, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CKD – przewlekła choroba nerek, CT – tomografia komputerowa, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, DM – cukrzyca, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, MI – zawał serca, PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2, TC – cholesterol całkowity, TIA – przemijający atak niedokrwienny, USG – ultrasonografia

wieczność w rodzinie, również mogą się wiązać z mniejszym ryzykiem.

4.2. Kategorie ryzyka

Szacowane całkowite ryzyko CV jest częścią pewnego kontinuum. Wartości progowe wykorzystywane do definiowania dużego ryzyka są z jednej strony arbitralne, z drugiej jednak odwołują się do poziomów ryzyka, przy których widoczne są korzyści w badaniach klinicznych. W praktyce klinicznej należy uwzględniać zagadnienia praktyczne w odniesieniu do lokalnych systemów opieki zdrowotnej. Należy nie tylko identyfikować i leczyć osoby z grup dużego ryzyka, ale również udzielać osobom z grupy ryzyka umiarkowanego profesjonalnych porad dotyczących modyfikacji stylu życia; w niektórych przypadkach w celu ograniczenia ryzyka miażdżycy konieczne będzie leczenie farmakologiczne.

U osób z grupy małego ryzyka należy prowadzić poradnictwo, które ułatwi im utrzymanie tego statusu. Intensywność działań prewencyjnych powinno się więc dostosować do całkowitego ryzyka CV u danego pacjenta. Najsilniejszym czynnikiem wpływającym na całkowite ryzyko CV jest wiek, który można traktować jako „długość okresu ekspozycji” na działanie czynników ryzyka.

Z tych właśnie powodów, kierując się najlepszymi dostępnymi dowodami naukowymi i zakładając działanie w idealnym środowisku z nieograniczonymi zasobami, Grupa Robocza sugeruje niniejsze kategorie ryzyka i cele leczenia LDL-C. Zaproponowane kategorie stanowią punkt odniesienia, do którego należy dążyć. Odnoszące się do idealnych warunków zalecenia mają służyć wyłącznie jako wskazówki, a decyzje podejmowane w praktyce muszą się odnosić do tego, co jest właściwe w konkretnym miejscu.

Na podstawie powyższych rozważań zaproponowano kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego zebrane w **TABELI 4**.

4.2.1. Znaczenie nieinwazyjnych technik obrazowania serca i naczyń w ocenie całkowitego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Dzięki nieinwazyjnym technikom obrazowania można wykryć obecność miażdżycowego uszkodzenia naczyń, oszacować jego zasięg i ocenić konsekwencje kliniczne. Ocena CAC za pomocą tomografii komputerowej (CT) bez użycia kontrastu pozwala na dobre oszacowanie nasilenia zmian miażdżycowych i jest silnie związana z ryzykiem zdarzeń CV.¹⁸ W opublikowanej ostatnio metaanalizie przygotowanej przez US Preventive Services Task Force podsumowano dostęp-

Zalecenia dotyczące obrazowania sercowo-naczyniowego w ocenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicach (szyjnych i/lub udowych) ocenione w USG tętnic należy uznać za czynnik modyfikujący ryzyko u osób należących do grupy małego lub umiarkowanego ryzyka ^{29,30}	IIa	B
CAC oceniany w CT można uznać za czynnik modyfikujący ryzyko w ocenie ryzyka CV u bezobjawowych osób należących do grupy małego lub umiarkowanego ryzyka ^{14-16,24,26}	IIb	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CAC – wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, CT – tomografia komputerowa, CV – sercowo-naczyniowe, USG – ultrasonografia

ne dowody dotyczące znaczenia niekonwencjonalnych czynników ryzyka w szacowaniu ryzyka. Stwierdzono w niej, że chociaż nie ma badań klinicznych z randomizacją, które by wskazywały, że zastosowanie CAC przyczynia się do rzadszego występowania punktów końcowych, pozwala ono zarówno lepiej kwalifikować pacjentów do właściwej grupy ryzyka, jak i zmieniać kategorię ryzyka.¹⁹ Wykazano również, że ultrasonograficzna ocena nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub udowych pozwala przewidywać zdarzenia CV ze skutecznością porównywalną z CAC,²⁰⁻²³ podczas gdy pomiar grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej jest gorszy od CAC i oceny występowania blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej.^{16,24,25}

U bezobjawowych pacjentów z grup małego lub umiarkowanego ryzyka, którzy kwalifikowaliby się do leczenia statynami (zob. TAB. 5), ocena ASCVD przy użyciu technik obrazowania może mieć wpływ na leczenie, zarówno z punktu widzenia lekarza, jak i pacjenta. W badaniu Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) wykazano, że u 41–57% osób, które kwalifikowałyby się do leczenia statynami, CAC wynosił 0, a częstość miażdżycowych zdarzeń CV w 10-letnim okresie obserwacji była niewielka (1,5–4,9%).²⁶ U osób z CAC >100 j. Agatstona częstość ASCVD i choroby niedokrwiennej serca (CHD) wynosiła natomiast odpowiednio 18,9 i 12,7 na 1000 osobolat.¹⁸ Wykazano, że wykorzystanie CAC w podejmowaniu decyzji o długoterminowej terapii statynami jest – w porównaniu ze strategią leczenia wszystkich pacjentów – bardziej opłacalne ekonomicznie.²⁷ Należy pamiętać, że CAC u pacjentów w wieku <45 lat, z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (FH), w tym homozygotyczną FH (HoFH) jest często bardzo mały, w związku z czym odznacza się w tej populacji małą swoistością.

Ocena zwężenia światła naczyń wieńcowych >50% i składu blaszki miażdżycowej za pomocą angiografii naczyń wieńcowych CT zapewnia również zwiększenie wartości prognostycznej w porównaniu z tradycyjnymi modelami stratyfikacji ryzyka.²⁸ W rezultacie stwierdzenie u bezobjawowych osób z grupą umiarkowa-

negu ryzyka CAC >100 j. Agatstona oraz zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub udowych ocenionych podczas badania ultrasonograficznego, może doprowadzić do ich przeniesienia do wyższej kategorii ryzyka. Z tego właśnie względu w tej grupie pacjentów należy szczególnie rozważyć stosowanie tych metod (zob. Zalecenia dotyczące obrazowania sercowo-naczyniowego w ocenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy).¹⁴⁻¹⁶ Uogólniając: ocenę CAC za pomocą angiografii CT można rozważyć u osób z grup małego lub umiarkowanego ryzyka, u których nie udało się osiągnąć oczekiwanych wartości LDL-C jedynie za pomocą modyfikacji stylu życia, a możliwe jest leczenie farmakologiczne (zob. TAB. 5). Zastosowanie technik obrazowania w celu stwierdzenia obecności zmian miażdżycowych i ich nasilenia w naczyniach u osób z grupy małego ryzyka, które nie kwalifikują się do leczenia statynami, nie jest uzasadnione ze względu na małą wartość prognostyczną oraz związane z tym postępowaniem koszty i ekspozycję na promieniowanie podczas pomiaru CAC; dotyczy to szczególnie kobiet z grupy małego ryzyka.²⁹ Warto zauważyć, że CAC wzrasta po leczeniu statynami; dlatego też u pacjentów leczonych statynami należy tę wartość interpretować ostrożnie.

4.2.2. Strategie interwencji uzależnione od poziomu ryzyka

W TABELI 5 przedstawiono proponowane strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka CV oraz stężenia LDL-C. To stopniowane podejście opracowano na podstawie dowodów z wielu metaanaliz i pojedynczych badań klinicznych z randomizacją (RCT), które wskazują zgodne i proporcjonalne zmniejszenie ryzyka ASCVD w odpowiedzi na zmniejszenie stężenia TC i LDL-C (zob. Zalecenia dotyczące szacowania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego).³¹⁻⁴¹ Zgodnie wykazano w nich, że względne zmniejszenie ryzyka jest proporcjonalne do bezwzględne zmniejszenia stężenia LDL-C, a bezwzględne zmniejszenie stężenia LDL-C wynikające z zastosowania określonego schematu leczenia zależy tylko od wyjściowego LDL-C, tak więc na

TABELA 5. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości przed leczeniem

Całkowite ryzyko CV (SCORE) %		Stężenie LDL-C przed leczeniem					
		<1,4 mmol/l (55 mg/dl)	od 1,4 do <1,8 mmol/l (od 55 do <70 mg/dl)	od 1,8 do <2,6 mmol/l (od 70 do <100 mg/dl)	od 2,6 do <3,0 mmol/l (od 100 do <116 mg/dl)	od 3,0 do <4,9 mmol/l (od 116 do <190 mg/dl)	≥4,9 mmol/l (≥190 mg/dl)
prewencja pierwotna	<1 ryzyko małe	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
	klasa ^a /poziom ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	od ≥1 do <5 lub ryzyko umiarkowane (zob. TAB. 4)	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	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 i jednocześnie interwencja farmakologiczna
prewencja wtórna	klasa ^a /poziom ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	od ≥5 do <10 lub ryzyko duże (zob. TAB. 4)	porady dotyczące stylu życia	porady dotyczące stylu życia	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	I/A
prewencja wtórna	≥10 lub ryzyko bardzo duże ze względu na stan zwiększający ryzyko (zob. TAB. 4)	porady dotyczące stylu życia	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	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
	klasa ^a /poziom ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	ryzyko bardzo duże	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	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
prewencja wtórna	klasa ^a /poziom ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CV – sercowo-naczyniowe, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Ocenę całkowitego ryzyka przy zastosowaniu systemu szacowania ryzyka, takiego jak skala SCORE, zaleca się u bezobjawowych osób dorosłych w wieku >40 lat bez objawów wskazujących na istnienie CVD, DM, CKD, FH lub ze stężeniem LDL-C >4,9 mmol/l (>190 mg/dl)	I	C
Zaleca się, aby osoby z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka identyfikować na podstawie udokumentowanej CVD, DM, umiarkowanej lub ciężkiej choroby nerek, bardzo dużych wartości poszczególnych czynników ryzyka, FH lub dużego ryzyka według skali SCORE. Zaleca się, aby takich pacjentów traktować priorytetowo w zakresie poradnictwa i leczenia wszystkich czynników ryzyka	I	C
Nie zaleca się stosowania skal ryzyka opracowanych dla populacji ogólnej do oceny ryzyka CV u pacjentów z DM lub FH	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CKD – przewlekła choroba nerek, CV – sercowo-naczyniowe, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, DM – cukrzyca, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego

dowolnym poziomie wyjściowego ryzyka sprawdza się zasada: im większe wyjściowe stężenie LDL-C, tym większe bezwzględne zmniejszenie ryzyka. Wskazówki dotyczące stosowania poszczególnych leków przedstawiono w ROZDZIALE 8.

5. Lipidy i lipoproteiny

5.1. Biologiczna rola lipidów i lipoprotein

Lipoproteiny krążące w osoczu transportują lipidy do tkanek, gdzie służą one jako źródło energii, a także do odkładania lipidów, produkcji hormonów steroidowych i tworzenia kwasów żółciowych. Lipoproteiny składają się ze zestryfikowanego i niezestryfikowanego cholesterolu, TG i fosfolipidów oraz składników białkowych zwanych apolipoproteinami (apo), które działają jako składniki strukturalne: ligandy do wiązania receptorów komórkowych oraz aktywatory lub inhibitory enzymów.

We krwi występuje sześć głównych lipoprotein: chylomikrony, lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL), LDL; Lp(a) i HDL (TAB. 6 i RYC. UZUP. 5).

5.2. Rola lipidów i lipoprotein w patofizjologii miażdżycy

Wszystkie lipoproteiny zawierające apoB o średnicy <70 nm, w tym mniejsze lipoproteiny o dużej zawartości TG (TRL) i ich remnanty, mogą przekraczać barierę śródbłonkową, szczególnie w przypadku dysfunkcji śródbłonka, w którym mogą zostać uwieszone po interakcji ze strukturami pozakomórkowymi, takimi jak proteoglikany.⁴² Jeśli lipoproteiny zawierające apoB zostaną zatrzymane w ścianie tętnicy, wywołują złożony proces, który prowadzi do odkładania lipidów i formowania blaszki miażdżycowej.⁴³

Ciągła ekspozycja na lipoproteiny zawierające apoB prowadzi do dalszego zatrzymywania w ścianach tętnic dodatkowych cząstek oraz do wzrostu i progresji blaszek miażdżycowych. Przeciętnie osoby z większymi stężeniami lipoprotein zawierających apoB w osoczu zatrzymują więcej cząstek i szybciej gromadzą lipidy,

co powoduje szybszy wzrost i progresję blaszek miażdżycowych.

Zatrzymywanie w ścianie naczyń dodatkowych cząstek lipoprotein zawierających apoB z upływem czasu prowadzi do wzrostu blaszek miażdżycowych. Nasilenie procesu miażdżycowego prawdopodobnie jest determinowane zarówno poprzez stężenie krążących LDL-C i innych lipoprotein zawierających apoB, jak i przez całkowity czas ekspozycji na ich działanie. Dlatego całkowite nasilenie procesu miażdżycowego u danej osoby będzie najpewniej proporcjonalne do skumulowanej ekspozycji na te lipoproteiny.⁴⁴

Ostatecznie nasilenie procesu miażdżycowego wraz ze zmianami w składzie blaszek miażdżycowych osiąga punkt krytyczny, w którym może dojść do rozerwania blaszki, czemu towarzyszy powstanie pokrywającej ją skrzepliny; blokuje ona nagle przepływ krwi, powodując niestabilną dławicę piersiową, zawał serca (MI) lub zgon. Dlatego ryzyko wystąpienia ostrego zdarzenia ASCVD rośnie szybko, gdy więcej lipoprotein zawierających apoB zostaje zatrzymanych w ścianie naczyń i nasila się proces miażdżycowy. Z tego właśnie względu ważne jest promowanie zdrowego stylu życia ukierunkowanego na utrzymanie małego stężenia lipoprotein zawierających apoB przez całe życie, aby spowolnić postęp miażdżycy, oraz zalecanie leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C i innych lipoprotein zawierających apoB zarówno w ramach prewencji pierwotnej ASCVD, jak i wtórnej, zapobiegającej kolejnym zdarzeniom CV.⁴⁴

5.3. Dowody na związek przyczynowo-skutkowy między lipidami i lipoproteinami a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

5.3.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości a ryzyko miażdżycy

Stężenie LDL-C w osoczu jest miarą masy cholesterolu przenoszonej przez cząsteczki LDL, zdecydowanie najliczniejszej frakcji spośród lipoprotein zawierających apoB, i pozwala oszacować

TABELA 6. Właściwości fizyczne i chemiczne lipoprotein ludzkiego osocza

	Gęstość (g/ml)	Średnica (nm)	TG (%)	Estry cholesterolu (%)	PL (%)	Cholesterol (%)	Apolipoproteiny	
							Główne	Pozostałe
chylomikrony	<0,95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	apoB-48	apoA-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0,95–1,006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	apoB-100	apoA-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1,006–1,019	25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	apoB-100	apoC-II, C-III, E
LDL	1,019–1,063	20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	apoB-100	
HDL	1,063–1,210	8–13	7	10–20	55	5	apoA-I	apoA-II, C-III, E, M
Lp(a)	1,006–1,125	25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	apo(a)	apoB-100

Skróty: apo – apolipoproteina, HDL – lipoproteina o dużej gęstości, IDL – lipoproteina o pośredniej gęstości, LDL – lipoproteina o małej gęstości, Lp(a) – lipoproteina (a), PL – fosfolipidy, TG – triglicerydy, VLDL – lipoproteina o bardzo małej gęstości

stężenie krążącego LDL. Liczne badania epidemiologiczne, badania wykorzystujące randomizację mendlowską oraz RCT konsekwentnie wykazały log-liniowy związek między bezwzględnymi zmianami stężenia LDL-C w osoczu a ryzykiem ASCVD.^{34,45-50} Niezwykła spójność tych badań dostarcza, poza dowodami biologicznymi i eksperymentalnymi, przekonujących dowodów na to, że LDL-C jest przyczynowo związany z ryzykiem ASCVD, a zmniejszenie jego stężenia zmniejsza ryzyko ASCVD proporcjonalnie do osiągniętego bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C.^{2,51}

Co więcej, badania wykorzystujące randomizację mendlowską wykazały, że długotrwała ekspozycja na mniejsze stężenia LDL-C wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych niż ekspozycja krótkoterminowa (jaką osiągnano np. w RCT).^{48,52} Dane te silnie przemawiają za koncepcją, że cząsteczki LDL mają zarówno przyczynowo-skutkowy, jak i skumulowany wpływ na ryzyko ASCVD. Dlatego wydaje się, że wpływ LDL-C na ryzyko ASCVD zależy zarówno od bezwzględnego nasilenia, jak i całkowitego czasu ekspozycji na LDL-C.²

Korzyści kliniczne wynikające ze zmniejszenia stężenia LDL-C zależą od zmniejszenia krążących cząstek LDL szacowanych na podstawie stężenia apoB, co zwykle odzwierciedla zmniejszenie stężenia cholesterolu przenoszonego przez te cząsteczki.^{2,53} Dlatego korzyści kliniczne płynące z terapii zmniejszających stężenie LDL-C poprzez zmniejszenie masy cząstek LDL będą proporcjonalne do bezwzględnego zmniejszenia LDL-C, ponieważ – uśredniając – zmniejszenia stężenia LDL-C i cząstek LDL będą zgodne.^{34,50,54,55} I przeciwnie: korzyści kliniczne płynące z terapii zmniejszających stężenie LDL-C przez mechanizm, który może radykalnie modyfikować ich skład, mogą nie być proporcjonalne do obserwowanego bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C, ale oczekuje się, że będą proporcjonalne do bezwzględnej zmia-

ny stężenia cząsteczek LDL mierzonej na podstawie zmniejszenia stężenia apoB.^{2,53}

5.3.2. Lipoproteiny z dużą zawartością triglicerydów a ryzyko miażdżycy

Cząsteczki VLDL z dużą zawartością TG i ich remnanty przenoszą większość krążących TG. Dlatego stężenie TG w osoczu odzwierciedla stężenie krążących lipoprotein zawierających apoB z dużą zawartością TG.

Zwiększone stężenia TG w osoczu wiążą się ze zwiększeniem ryzyka ASCVD, ale ten związek przestaje istnieć po skorygowaniu o stężenie nie-HDL-C, które wyraża całkowite stężenie wszystkich lipoprotein zawierających apoB.⁴⁵ Podobnie zmniejszenie stężenia TG za pomocą fibratów zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w tym samym stopniu co terapie zmniejszające stężenie LDL-C, jeżeli przy ocenie uwzględnimy zmiany stężenia nie-HDL-C,⁵⁰ co sugeruje, że wpływ stężenia TG w osoczu na ASCVD jest związany ze zmianami stężenia TRL szacowanego na podstawie stężenia nie-HDL-C.

W badaniach wykorzystujących randomizację mendlowską wykazano również, że związek między stężeniem TG w osoczu a ryzykiem CHD może być przyczynowy, dowody te należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ prawie wszystkie warianty związane z TG są również związane z HDL-C, LDL-C lub Lp(a).⁵⁶⁻⁵⁹ Z opublikowanego niedawno badania wykorzystującego randomizację mendlowską wynika, że warianty lipazy lipoproteinowej (LPL) zmniejszające stężenie TG i warianty receptora LDL zmniejszające stężenie LDL-C miały taki sam wpływ na ryzyko ASCVD na jednostkową zmianę stężenia apoB, co sugeruje, że wszystkie lipoproteiny zawierające apoB mają taki sam wpływ na ryzyko CHD.⁵³ Badania te oceniane łącznie zdecydowanie sugerują, że wpływ TRL i ich remnantów na ryzyko ASCVD zależy raczej od stężenia krążących cząsteczek zawierających apoB, niż od samej zawartości TG.

5.3.3. Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości a ryzyko miażdżycy

Odwrotny związek między stężeniem HDL-C w osoczu a ryzykiem ASCVD należy do najbardziej spójnych i powtarzalnych zależności w epidemiologii obserwacyjnej.^{45,60} Badania wykorzystujące randomizację mendlowską nie dostarczają jednak przekonujących dowodów na to, że stężenie HDL-C jest przyczynowo związane z ryzykiem ASCVD.^{49,61,62} Dowody te należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ większość wariantów genetycznych związanych z HDL-C wiąże się również z przeciwnie ukierunkowanymi zmianami w TG, LDL-C lub w obu, co bardzo utrudnia oszacowanie wpływu HDL-C na ryzyko ASCVD w badaniach wykorzystujących randomizację mendlowską.

Nie ma ponadto dowodów z RCT, które by potwierdzały, że metody leczenia zwiększające stężenie HDL-C w osoczu przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV.⁶³⁻⁶⁷ W badaniu Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome (dal-OUTCOMES) leczenie dalcetrapibem – inhibitorem białka transportującego estry cholesterolu (CETP) – zwiększało stężenie HDL-C bez żadnego wpływu na LDL-C lub apoB, ale nie zmniejszało ryzyka poważnych zdarzeń CV.⁶⁵ Podobne wyniki przyniosły badania Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes (ACCELERATE) oraz Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid modification (REVEAL), w których leczenie inhibitorami CETP ponaddwukrotnie zwiększyło stężenie HDL-C, ale nie wydaje się, by zmniejszało ryzyko zdarzeń ASCVD bardziej, niż można się było spodziewać po niewielkim zmniejszeniu stężenia apoB.^{2,63,64} Co więcej, kilka RCT wykazało, że bezpośrednie infuzje mimetyków HDL zwiększają stężenie HDL-C w osoczu, ale nie spowalniają postępu miażdżycy ocenianego za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej.^{68,69}

Nie ma zatem obecnie RCT ani dowodów pochodzących z badań genetycznych, które by sugerowały, że zwiększenie stężenia HDL-C w osoczu może zmniejszyć ryzyko zdarzeń ASCVD. Nie wiadomo także, czy terapie modyfikujące funkcje cząsteczek HDL zmniejszą ryzyko ASCVD.

5.3.4. Lipoproteina (a) a ryzyko miażdżycy

Lp(a) jest cząsteczką LDL zawierającą apo(a) kowalencyjnie związaną ze składnikiem apoB.⁷⁰ Ma średnicę <70 nm i może swobodnie przepływać przez barierę śródbłonkową oraz zostać – podobnie jak LDL – zatrzymana w ścianie tętnicy, a zatem może zwiększać ryzyko ASCVD. Proaterogenne działanie Lp(a) przypisano również efektom prokoagulacyjnym, ponieważ Lp(a) ma strukturę podobną do plazminogenu i wykazuje działanie prozapalne, najprawdopodobniej

związane z ładunkiem oksydowanych fosfolipidów przenoszonych przez Lp(a).⁷¹

Zwiększone stężenia Lp(a) w osoczu są związane ze zwiększonym ryzykiem ASCVD, ale wydaje się, że dla większości jest to znacznie słabszy czynnik ryzyka niż LDL-C.^{72,73} W badaniach wykorzystujących randomizację mendlowską bezsprzecznie wykazano, że trwająca przez całe życie ekspozycja na zwiększone stężenie Lp(a) jest silnie i przyczynowo związana ze zwiększonym ryzykiem ASCVD.^{74,75} Chociaż RCT, w których oceniano leczenie zmniejszające stężenie Lp(a) o 20–30% (w tym z użyciem niacyny i inhibitorów CETP), nie dostarczyły dowodów na to, że zmniejszenie Lp(a) zmniejsza ryzyko ASCVD bardziej, niż można by tego oczekiwać po obserwowanym zmniejszeniu stężenia lipoprotein zawierających apoB, ostatnie dane dotyczące inhibitorów PCSK9 sugerują możliwą rolę zmniejszania Lp(a) w zmniejszaniu ryzyka CV.⁷⁶

Wydaje się, że te sprzeczne dowody udało się uzgodnić dzięki opublikowanemu niedawno badaniu z randomizacją mendlowską, które wykazało, że wpływ stężenia Lp(a) na ryzyko ASCVD jest proporcjonalny do bezwzględnej zmiany stężenia Lp(a) w osoczu. Co ważne, badanie to sugeruje również, że osoby, u których stężenie Lp(a) jest wyjątkowo duże (>180 mg/dl [>430 nmol/l]) mogą być obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia ASCVD w ciągu całego życia, zbliżonym do ryzyka osób z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH). Ponieważ za około 90% stężenia Lp(a) u danej osoby odpowiadają czynniki dziedziczne, skrajnie zwiększone stężenie Lp(a) może być przejawem nowego dziedzicznego zaburzenia lipidowego, które się wiąże z wyjątkowo dużym ryzykiem wystąpienia ASCVD w ciągu całego życia i występuje dwukrotnie częściej niż HeFH.⁷⁷ We wspomnianym badaniu⁷⁷ oraz w opartym na próbie klinicznej badaniu Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)⁷⁸ wykazano, że do uzyskania klinicznie znaczącego zmniejszenia ryzyka zdarzeń ASCVD mogą być potrzebne duże bezwzględne zmiany stężenia Lp(a).

5.4. Laboratoryjna ocena lipidów i lipoprotein

Pomiary stężenia lipidów i lipoprotein służą do oceny ryzyka ASCVD i ukierunkowują podejmowanie decyzji terapeutycznych. Ilościową ocenę lipidów w osoczu można przeprowadzić, oznaczając ich stężenie w pełnym osoczu, a ilościową ocenę lipoprotein – poprzez pomiar ich składników białkowych. Roboczo lipoproteiny klasyfikuje się na podstawie ich gęstości w stanie uwodnionym (zob. TAB. 6).

5.4.1. Ocena lipoprotein

Z uwagi na kluczową rolę lipoprotein zawierających apoB w inicjowaniu i progresji miażdżycy idealny byłby bezpośredni pomiar stężenia

krążących miażdżycogennych lipoprotein zawierających apoB zarówno w celu oszacowania ryzyka, jak i podejmowania decyzji dotyczących leczenia. Ponieważ wszystkie lipoproteiny zawierające apoB – w tym VLDL, remnanty TRL oraz LDL – zawierają pojedynczą cząsteczkę apoB, ilościowa ocena apoB pozwala na bezpośrednie oszacowanie liczby aterogennych składników osocza.

Dostępne są znormalizowane, zautomatyzowane, dokładne i niedrogie metody pomiaru apoB. Nie wymaga się oznaczeń na czczo, ponieważ nawet w okresie poposiłkowym chylomikrony zawierające apoB₄₈ stanowią zazwyczaj <1% całkowitego stężenia krążących lipoprotein zawierających apoB. Ponadto wydajność analityczna metod pomiaru apoB przewyższa pomiar lub obliczenia LDL-C i nie-HDL-C.⁷⁹

5.4.2. Ocena lipidów

W praktyce klinicznej zwykle nie wykonuje się bezpośredniego pomiaru stężenia lipoprotein w osoczu, szacuje się je na podstawie pomiaru zawartego w nich cholesterolu. U ludzi TC jest zawarty w większości w trzech głównych klasach lipoprotein: VLDL, LDL i HDL. W mniejszych ilościach cholesterol zawarty jest również w dwóch mniejszych klasach lipoprotein: IDL i Lp(a). Standardowo profil lipidowy surowicy obejmuje stężenia TC i HDL-C, a także TG. Dzięki tym wartościom można oszacować stężenie LDL-C.

Stężenie LDL-C w osoczu można oznaczać bezpośrednio, stosując metody enzymatyczne lub ultrawiwrowanie analityczne, ale w praktyce klinicznej najczęściej oblicza się je za pomocą wzoru Friedewalda:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2,2 \text{ (w mmol/l)}$$

lub

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5 \text{ (w mg/dl)}$$

Chociaż jest to wygodne, użycie tego wzoru do obliczenia stężenia LDL-C wiąże się z pewnymi dobrze znanymi ograniczeniami: 1) błędy metodologiczne mogą się kumulować, ponieważ wzór wymaga trzech oddzielnych oznaczeń stężenia TC, TG i HDL-C, a ponadto 2) zakłada się stały stosunek zawartości cholesterolu do TG w VLDL. Powyższego wzoru nie można stosować w przypadku dużego stężenia TG (>4,5 mmol/l, czyli >400 mg/dl), szczególnie jeśli próbkę pobierano nie na czczo.

Problemy związane z obliczaniem stężenia LDL-C można rozwiązać dzięki bezpośrednim enzymatycznym metodom oceny stężenia LDL-C. Są one dostępne komercyjnie jako gotowe do użycia narzędzia przeznaczone do automatycznej analizy. Stężenie LDL-C – zarówno wyliczone za pomocą równania Friedewalda, jak i ocenione w wyniku bezpośredniego pomiaru – definiuje się w ten sam sposób, jako stężenie

nie-HDL-C pomniejszone o stężenie VLDL-C, reprezentujące sumę cholesterolu przenoszonego przez biochemicznie zdefiniowane podfrakcje LDL, IDL i Lp(a).

Dla populacji ogólnej stężenie wyliczanego LDL-C oraz stężenie LDL-C ocenione w pomiarze bezpośrednim są ze sobą mocno skorelowane.⁸⁰⁻⁸³ Stwierdzono, że wyliczane LDL-C niedoszacowuje stężenia LDL-C przy stężeniach TG ≥ 2 mmol/l (177 mg/dl).^{81,82} Wyliczone stężenie LDL-C może ponadto wprowadzać w błąd przy bardzo małych stężeniach LDL-C, szczególnie w przypadku dużego stężenia TG.^{81,84-86} Aby uniknąć niektórych problemów ze wzorem Friedewalda, zasugerowano szereg zmodyfikowanych wzorów obliczania LDL-C, ale nie udowodniono jeszcze, czy przewyższają one wzór Friedewalda w szacowaniu ryzyka CV.^{81,85-87} Należy zauważyć, że podczas bezpośrednich pomiarów stężenia LDL-C również należy się liczyć z pewnymi ograniczeniami, m.in. z ryzykiem błędu systematycznego oraz niedokładności u pacjentów z dyslipidemią, szczególnie przy zwiększonym stężeniu TG.⁸⁸⁻⁹⁰

Zamiast stężenia LDL-C można też wyliczać stężenie nie-HDL-C jako różnicę pomiędzy TC a HDL-C. Ocenia się w ten sposób stężenie TC przenoszone przez wszystkie aterogenne lipoproteiny zawierające apoB, w tym obecne w VLDL cząsteczki z dużą zawartością TG oraz ich remnanty.¹⁰⁰

Dostępnych jest kilka metod oznaczania Lp(a). Złożona struktura molekularna Lp(a) i różnice w wielkości apo(a) stanowiły wyzwanie podczas opracowywania analitycznych metod oznaczania Lp(a). Dostępne metody są w różnym stopniu zależne od izoformy apo(a).⁹¹ Ponadto w różnych testach stężenie Lp(a) podaje się jako stężenie molowe (nmol/l) lub jako masę (mg/dl). Stwierdzono, że przeliczanie między stężeniami molowymi i masowymi zależy zarówno od wielkości, jak i od stężenia.⁹¹⁻⁹³ Dlatego do ustalenia wiarygodnej i powtarzalnej metody określania masy Lp(a) lub liczby cząsteczek konieczna jest standaryzacja między testami.⁹²

5.4.3. Pomiary na czczo czy nie?

Tradycyjnie do oznaczeń lipidów zaleca się pobieranie krwi na czczo. Ostatnie badania systematyczne sugerują jednak, że dla większości parametrów różnica między próbkami pobieranymi na czczo a próbkami pobieranymi nie na czczo jest niewielka.^{85,94-100} W dużych badaniach populacyjnych zastosowano oznaczenia nie na czczo.¹⁰⁰ W większości badań w próbkach pobieranych od osób niebędących na czczo stężenie TG było o około 0,3 mmol/l (27 mg/dl) większe.^{100,101} Uogólniając, można więc stwierdzić, że w przypadku większości osób zwiększenie to nie będzie miało znaczenia klinicznego. I rzeczywiście w wielu wytycznych zaleca się pobieranie próbek nie na czczo.^{100,102,103}

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Stężenie TC należy stosować do szacowania całkowitego ryzyka CV za pomocą skali SCORE	I	C
Zaleca się oznaczenie stężenia HDL-C w celu dokładniejszego szacowania ryzyka za pomocą skali SCORE w wersji online	I	C
Zaleca się oznaczenie stężenia LDL-C jako głównego parametru lipidowego w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu	I	C
Zaleca się oznaczenie stężenia TG jako część rutynowej oceny profilu lipidowego	I	C
Zaleca się oznaczenie stężenia nie-HDL-C w celu szacowania ryzyka, szczególnie u osób z dużym stężeniem TG, DM, otyłością lub bardzo małym stężeniem LDL-C	I	C
Zaleca się oznaczenie stężenia apoB w celu szacowania ryzyka, szczególnie u osób ze zwiększonym stężeniem TG, DM, otyłością, MetS lub bardzo małym stężeniem LDL-C. Jeżeli oznaczenie stężenia apoB jest dostępne, można je wykorzystać alternatywnie do stężenia LDL-C jako główny parametr lipidowy w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu. Można preferować oznaczanie stężenia apoB zamiast stężenia nie-HDL-C w grupie osób z dużym stężeniem TG, DM, otyłością lub bardzo małym stężeniem LDL-C	I	C
Pomiar Lp(a) należy rozważyć u każdego dorosłego przynajmniej raz w życiu, co pozwala zidentyfikować osoby z wrodzonym bardzo dużym stężeniem Lp(a) >180 mg/dl (>430 nmol/l), u których ryzyko wystąpienia ASCVD w ciągu całego życia może być porównywalne z ryzykiem związanym z HeFH	IIa	C
Pomiar Lp(a) należy rozważyć u wybranych pacjentów z przedwczesną CVD w wywiadzie rodzinnym oraz w celu reklasyfikacji ryzyka u osób, u których ryzyko jest bliskie granicy między ryzykiem umiarkowanym a dużym	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: apo – apolipoproteina, ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, CV – sercowo-naczyniowy, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, DM – cukrzyca, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, Lp(a) – lipoproteina (a), MetS – zespół metaboliczny, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego, TC – cholesterol całkowity, TG – triglicerydy

W ogólnej przesiewowej ocenie ryzyka oznaczenia nie na czczo wydają się mieć co najmniej taką samą wartość prognostyczną jak próbki na czczo.¹⁰⁴ Praktyczne zalety pobierania próbek nie na czczo, w tym większy komfort pacjenta, przeważają nad potencjalnym brakiem dokładności u niektórych osób, chociaż może to uniemożliwiać wykonanie niektórych innych kluczowych badań analitycznych, takich jak na przykład stężenie glukozy na czczo. Ponadto nawet jeśli w większości przypadków można pobierać próbki nie na czczo, u pacjentów z zespołem metabolicznym (MetS), DM lub hipertriglicydemią (HTG) wyliczaną wartość stężenia LDL-C należy interpretować ostrożnie.

5.5. Zalecenia dotyczące oznaczania lipidów i lipoprotein w celu określenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

Ocena stężenia TC w osoczu jest potrzebna do obliczenia ryzyka za pomocą skali SCORE, a uwzględnienie stężenia HDL-C w osoczu może poprawić szacowanie ryzyka za pomocą kalkulatora SCORE dostępnego online. Dlatego w celu oszacowania ryzyka ASCVD danej osoby za pomocą skali SCORE lub innego kalkulatora ryzyka (z których niemal wszystkie obejmują pomiary stężenia TC i HDL-C) powinno się oceniać zarówno stężenie TC, jak i HDL-C.

Należy oznaczyć stężenie LDL-C w osoczu, aby oszacować ryzyko ASCVD, które można zmodyfikować za pomocą terapii zmniejszających stęże-

nie LDL-C, oraz w celu ustalenia, czy występują znacząco zwiększone stężenia LDL-C, co może sugerować dożywno duże ryzyko ASCVD w wyniku skumulowanej ekspozycji na zwiększone stężenia aterogennych lipoprotein przez całe życie, tak jak w FH. Stężenie LDL-C w osoczu można wyliczyć lub oznaczyć bezpośrednio.

Stężenie TG w osoczu należy oceniać w celu zidentyfikowania osób, u których modyfikowalne ryzyko ASCVD może być większe niż określone przez stężenie LDL-C, ze względu na obecność podwyższonego stężenia aterogennych apoB zawierających TRL i ich remnanty. Ma także na celu identyfikację osób, u których obliczone i bezpośrednio zmierzone stężenie LDL-C może nie doszacowywać ryzyka ASCVD poprzez niedoszacowanie stężenia krążących cząstek LDL lub zawartości w nich cholesterolu, tak jak w przypadku osób z bardzo małym stężeniem LDL. Może to być szczególnie istotne u pacjentów z DM lub MetS.

Stężenia LDL-C, nie-HDL-C i apoB są bardzo silnie skorelowane i dlatego w większości przypadków dostarczają bardzo podobnych informacji na temat ryzyka ASCVD.^{45,105-108} W pewnych okolicznościach – w tym u osób ze zwiększonym stężeniem TG, DM, otyłością lub z bardzo małym stężeniem LDL-C osiągniętym w wyniku leczenia – wyliczone lub bezpośrednio zmierzone stężenie LDL-C może nie doszacowywać zarówno całkowitego stężenia cholesterolu przenoszonego przez LDL, jak i – co ważniejsze – całkowitego stężenia lipoprotein zawierających apoB,

a tym samym wskazywać na mniejsze niż rzeczywiste ryzyko ASCVD. Niezgodności między zmierzonymi stężeniami LDL-C i apoB mogą występować u około 20% pacjentów.^{85,109}

Przez wzgląd na potencjalną niedokładność oznaczeń stężenia LDL-C w dyslipidemiach – szczególnie wśród pacjentów z DM lub zwiększonym stężeniem TG oraz u osób z bardzo małym stężeniem LDL-C – u pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG w osoczu jako element rutynowej oceny lipidów w celu szacowania ryzyka zaleca się oznaczanie zarówno apoB, jak i nie-HDL-C. Ponieważ apoB zapewnia dokładne oszacowanie całkowitego stężenia aterogennych cząstek niezależnie od okoliczności, preferuje się jego oznaczenie w celu doskonalenia szacowania ryzyka ASCVD, które można modyfikować poprzez leczenie hipolipemizujące.

Lp(a) ma podobną strukturę do plazminogenu i wiąże się z jego receptorem, co prowadzi do nasilenia procesów krzepnięcia (jest czynnikiem prozakrzepowym). Oznaczenie Lp(a), jeśli jest dostępne, należy rozważyć przynajmniej raz w życiu u każdej osoby w celu zidentyfikowania osób z wrodzonym wyjątkowo dużym stężeniem Lp(a) (≥ 180 mg/dl [≥ 430 nmol/l]), a przez to obciążonych bardzo dużym ryzykiem wystąpienia ASCVD w ciągu całego życia, które jest w przybliżeniu równe ryzyku związanemu z HeFH. Ponadto strategia ta umożliwi identyfikowanie osób, które mimo że nie mają ekstremalnie zwiększonego stężenia Lp(a), mogą być obciążone zwiększonym ryzykiem ASCVD, czego nie odzwierciedla ani ocena w skali SCORE ani inne pomiary lipidów lub lipoprotein. Wykazano, że pomiary Lp(a) zapewniają w określonych warunkach klinicznie istotny korzystny wpływ na reklasyfikację ryzyka i dlatego należy brać je pod uwagę u pacjentów, u których szacowane 10-letnie ryzyko ASCVD jest bliskie granicy między ryzykiem dużym a średnim.¹¹⁰⁻¹¹²

Zalecenia dotyczące oceny lipidów i lipoprotein w szacowaniu ryzyka ASCVD podsumowano w zaleceniach na s. 26.

6. Cele leczenia

W poprzednich wytycznych EAS/ESC dotyczących postępowania w zaburzeniach lipidowych^{1,113} oraz w innych głównych wytycznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii w celu zmniejszenia ryzyka miażdżycowych zdarzeń CV u osób dorosłych^{40,114} zdecydowanie podkreślono znaczenie zmniejszania stężenia LDL-C w celu zapobiegania ASCVD. Europejska Grupa Robocza uznała, że ograniczenie źródeł obecnej wiedzy na temat prewencji zdarzeń CV jedynie do danych pochodzących z RCT zawęża możliwości wykorzystania dostępnego materiału do zapobiegania ASCVD. To właśnie zgodność wniosków płynących z różnych źródeł (z nauk podstawowych, obserwacji klinicznych, genetyki, epidemiologii, RCT itp.) przyczynia się do zro-

zumienia przyczyn ASCVD i poszerzania możliwości prewencji. Niniejsza Grupa Robocza zdała sobie sprawę z ograniczeń niektórych źródeł dowodów i akceptuje fakt, że różne cele leczenia w zakresie stężenia LDL-C nie zostały systematycznie zbadane w RCT, ale uznała, że powinno się uwzględniać całokształt dostępnych dowodów. Szczególną uwagę zwracają wyniki metaanaliz potwierdzające zależne od dawki zmniejszenie ryzyka ASCVD za pomocą środków zmniejszających stężenie LDL-C; im większe bezwzględne zmniejszenie stężenia LDL-C, tym większa redukcja ryzyka CV.^{35,36,50,115} Korzyści związane ze zmniejszeniem stężenia LDL-C nie dotyczą jedynie terapii statynami.³³ Nie zdefiniowano stężenia LDL-C, poniżej którego nie odnotowuje się już korzyści z leczenia lub pojawiają się niepożądane efekty terapii.

Zaobserwowano znaczną indywidualną zmienność odpowiedzi stężenia LDL-C na leczenie dietetyczne i farmakologiczne,³¹ co tradycyjnie uznaje się za argument na rzecz indywidualnego doboru właściwego postępowania. Zmniejszenie całkowitego ryzyka CV powinno być indywidualizowane, a można je uszczegółowić, jeżeli określi się cele terapeutyczne. Posługiwanie się takimi celami może również ułatwić komunikację pacjent–lekarz. Ocenia się, że podejście oparte na wyznaczaniu celów terapeutycznych może ułatwić pacjentom przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, chociaż ta zgodna opinia ekspertów nie została w pełni zbadana. Z tych wszystkich powodów Europejska Grupa Robocza utrzymuje w leczeniu zaburzeń lipidowych podejście oparte na wyznaczaniu celów terapeutycznych i cele leczenia dostosowane do poziomu całkowitego ryzyka CV. Istnieją również dowody sugerujące, że zmniejszenie stężenia LDL-C poniżej wartości docelowych określonych w poprzednich wytycznych EAS/ESC wiąże się ze zmniejszeniem liczby zdarzeń ASCVD.^{34,116,117} Wydaje się właściwe, by zmniejszać stężenie LDL-C do jak najmniejszych wartości, przynajmniej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV. Z tego też powodu sugeruje się, aby wraz z osiągnięciem wybranego celu terapeutycznego dążyć do zmniejszenia stężenia LDL o co najmniej 50%.

Docelowe parametry lipidowe są częścią wszechstronnej strategii zmniejszania ryzyka CV, którą podsumowano w **TABELI 7**. Uzasadnienie pozalipidowych celów leczenia przedstawiono we wspólnych wytycznych ESC i innych towarzystw dotyczących prewencji wydanych w roku 2016.¹⁰

Celem ukierunkowanego podejścia do leczenia zaburzeń lipidowych jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka miażdżycowego poprzez znaczne zmniejszenie stężenia LDL-C do poziomów osiągniętych w opublikowanych ostatnio dużych badaniach oceniających stosowanie inhibitorów PCSK9. Dlatego też u pacjentów obciąż-

Zalecenia dotyczące docelowych wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka ^c zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, ^d a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) ^{33-35,119,120}	I	A
W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, ale bez FH ^c , zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, ^d a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) ³⁴⁻³⁶	I	C
W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl)	IIa	C
U pacjentów z ASCVD, u których w okresie 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze) mimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce, można rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) ^{119,120}	IIb	B
U pacjentów z grupy dużego ryzyka ^c zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, ^d a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) ^{34,35}	I	A
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka ^c należy rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) ³⁴	IIa	A
U osób z grupy małego ^c ryzyka można rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl) ³⁶	IIb	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c definicje – zob. TAB. 4

d Termin „wartość wyjściowa” odnosi się do stężenia LDL-C u osoby nieprzyjmującej żadnych leków zmniejszających stężenie LDL-C. U osób, które przyjmują lek (leki) zmniejszający stężenie LDL-C, należy oszacować przewidywane wyjściowe stężenie LDL-C (bez leczenia) na podstawie średniej skuteczności danego leku lub kombinacji leków w zmniejszaniu stężenia LDL-C.

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

TABELA 7. Cele leczenia w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego

palenie tytoniu	uniknąć ekspozycji na tytoń w jakiegokolwiek postaci
sposób odżywiania	stosować zdrową dietę z ograniczeniem tłuszczów nasyconych i szczególnym uwzględnieniem spożycia produktów pełnoziarnistych, warzyw, owoców i ryb
aktywność fizyczna	3,5–7 h umiarkowanie intensywniej aktywności fizycznej tygodniowo lub 30–60 min prawie codziennie
masa ciała	BMI 20–25 kg/m ² oraz obwód pasa < 94 cm (mężczyźni) i < 80 cm (kobiety)
ciśnienie tętnicze	$< 140/90$ mm Hg ^a
LDL-C	grupa bardzo dużego ryzyka (w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej) schemat terapeutyczny, który pozwala zmniejszyć stężenie LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej^b i osiągnąć jako wartość docelową stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) osoby niestosujące aktualnie statyn mogą wymagać bardzo intensywnego leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C osoby otrzymujące aktualnie leczenie zmniejszające stężenie LDL-C wymagają zwiększenia jego intensywności grupa dużego ryzyka schemat terapeutyczny, który pozwala zmniejszyć stężenie LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej^b i osiągnąć jako wartość docelową stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) grupa umiarkowanego ryzyka docelowe stężenie LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) grupa małego ryzyka docelowe stężenie LDL-C $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl)
nie-HDL-C	stężenie nie-HDL-C (jako dodatkowy cel terapeutyczny) $< 2,2$ mmol/l (< 85 mg/dl) w grupie bardzo dużego ryzyka, $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) w grupie dużego ryzyka i $< 3,4$ mmol/l (130 mg/dl) w grupie umiarkowanego ryzyka
apoB	stężenie apoB (jako dodatkowy cel terapeutyczny) < 65 mg/dl w grupie bardzo dużego ryzyka, < 80 mg/dl w grupie dużego ryzyka i < 100 mg/dl w grupie umiarkowanego ryzyka
triglicerydy	stężenie triglicerydów nie jest celem terapeutycznym, ale stężenie $< 1,7$ mmol/l (< 150 mg/dl) wskazuje na małe ryzyko, a większe wartości – na konieczność poszukiwania innych czynników ryzyka
cukrzyca	HbA1c $< 7\%$ (< 53 mmol/mol)

a Mniejsze wartości docelowe zaleca się u większości leczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia.¹¹⁸

b Termin „wartość wyjściowa” odnosi się do stężenia LDL-C u osoby nieprzyjmującej żadnych leków hipolipemizujących lub do ekstrapolowanej wartości wyjściowej dla osób aktualnie leczonych.

Skróty: apo – apolipoproteina, BMI – wskaźnik masy ciała, HbA1c – hemoglobina glikowana, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

żonych bardzo dużym ryzykiem CV zaleca się – zarówno w profilaktyce wtórnej, jak i (rzadziej) w profilaktyce pierwotnej – zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i docelowo osiągnięcie wartości $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). U chorych z ASCVD, u których w ciągu 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze) podczas leczenia opartego na podawaniu statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, można rozważyć docelowe stężenie LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl).^{119,120} U osób obciążonych dużym ryzykiem CV zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i osiągnięcie docelowego stężenia $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl). U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka CV należy rozważyć osiągnięcie docelowo stężenia LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl), a u osób z grupy małego ryzyka – $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl); zob. Zalecenia dotyczące celów leczenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości oraz **TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2**.

Określono również cele drugorzędowe dotyczące stężeń nie-HDL-C oraz apoB. Otrzymały one niższe klasy zaleceń, ponieważ nie zostały dokładnie zbadane w RCT. Docelowe stężenie nie-HDL-C powinno być o $0,8$ mmol/l (30 mg/dl) większe niż odpowiadające mu docelowe stężenie LDL-C. Dostosowanie leczenia hipolipemizującego w celu osiągnięcia tych drugorzędowych celów leczenia można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C, chociaż wynikające z takiego postępowania korzyści kliniczne w zakresie punktów końcowych wymagają dalszych badań. W ramach celów drugorzędowych zaleca się dążenie do stężeń: 1) nie-HDL-C $< 2,2$ mmol/l (< 85 mg/dl) w grupie bardzo dużego ryzyka CV, $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) w grupie dużego ryzyka CV oraz $< 3,4$ mmol/l (< 130 mg/dl) w grupie umiarkowanego ryzyka CV;¹²¹⁻¹²³ 2) apoB < 65 mg/dl w grupie bardzo dużego całkowitego ryzyka CV, < 80 mg/dl w grupie dużego całkowitego ryzyka CV i < 100 mg/dl w grupie umiarkowanego całkowitego ryzyka CV.^{121,123,124}

W próbach klinicznych nie określono dotychczas docelowych stężeń HDL-C i TG, chociaż zwiększenie stężenia HDL-C pozwala przewidywać regresję zmian miażdżycowych, a małe stężenie HDL-C wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń i większą śmiertelnością wśród pacjentów z chorobą wieńcową (CAD), nawet przy małych stężeniach LDL-C. Lekarze rozważający dalszą intensyfikację leczenia u pacjentów z grup dużego lub bardzo dużego całkowitego ryzyka CV powinni bazować na ocenie klinicznej.

7. Modyfikacje stylu życia w celu poprawy profilu lipidowego osocza

Kluczowa rola żywienia w zapobieganiu ASCVD została szeroko przeanalizowana.¹²⁵⁻¹²⁹ Czynniki żywieniowe wpływają na rozwój CVD bezpośred-

nio lub poprzez działanie na tradycyjne czynniki ryzyka, takie jak stężenie lipidów w osoczu, ciśnienie tętnicze lub stężenie glukozy.

Przekonujące dowody potwierdzające związek przyczynowy między odżywianiem a ryzykiem ASCVD wynikają jednak pośrednio z RCT typu *metabolic ward studies*, w których wykazano, że duże spożycie tłuszczów nasyconych powoduje zwiększenie stężenia LDL-C, oraz z badań kohortowych, genetycznych badań epidemiologicznych i RCT wykazujących, że zwiększone stężenie LDL-C powoduje ASCVD.

Brak zgodności między badaniami wynika zarówno z problemów metodologicznych (szczególnie nieodpowiedniej wielkości próby lub krótkiego czasu trwania), jak i trudności w ocenie wpływu jednego czynnika żywieniowego niezależnie od innych zmian sposobu odżywiania.¹³⁰ Ponieważ żywność składa się z różnych składników odżywczych i innych elementów, niewłaściwe jest przypisywanie skutków zdrowotnych żywności tylko jednemu z jej składników. Co więcej, aby utrzymać stały poziom spożycia energii, ograniczenie podaży jednego makroskładnika wiąże się z koniecznością zwiększenia podaży innych. Jakość zamiennika (np. tłuszcze nienasycone w porównaniu z wysoko przetworzonymi ziarnami) może wpływać na obserwowany efekt, istotnie zmieniając wpływ zastępowanego składnika odżywczego na zdrowie. W związku z powyższym należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników RCT, a nawet metaanaliz RCT w kontekście wpływu pojedynczych zmian sposobu odżywiania na ASCVD.¹³⁰

Aby przezwyciężyć, przynajmniej częściowo, wspomniane ograniczenia, w ostatnich latach badania dotyczące odżywiania skupiały się z jednej strony na jego związku z ASCVD, a z drugiej – na ocenie żywności i wzorców odżywiania, a nie pojedynczych składników odżywczych. Spójne dowody z badań epidemiologicznych wskazują, że zwiększenie spożycia owoców, warzyw nieskrobiowych, orzechów, roślin strączkowych, ryb, olejów roślinnych, jogurtu i produktów pełnoziarnistych wraz z ograniczeniem spożycia czerwonego i przetworzonego mięsa, żywności obfitującej w węglowodany rafinowane i sól wiąże się z rzadszym występowaniem zdarzeń CV.¹³¹ Ponadto wskazuje się, że zastąpienie tłuszczów zwierzęcych (w tym tłuszczu mlecznego) roślinnymi źródłami tłuszczów i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) może zmniejszyć ryzyko CVD.¹³²

Dokładniej oceniono dwa wzorce żywieniowe: dietę DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – szczególnie w kontekście kontroli BP – oraz dietę śródziemnomorską. Okazało się, że oba te wzorce skutecznie wpływają na ograniczenie czynników ryzyka CV i prawdopodobnie przyczyniają się do zapobiegania ASCVD.¹³³ Najważniejszą różnicą między dietą śródziemnomorską a dietą DASH jest nacisk,

TABELA 8. Wpływ poszczególnych modyfikacji stylu życia na stężenie lipidów

	Wielkość efektu	Poziom wiarygodności danych	Piśmiennictwo
interwencje dotyczące stylu życia stosowane w celu zmniejszenia stężeń TC i LDL-C			
ograniczenie spożycia tłuszczów trans	++	A	129,138
ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych	++	A	129,139
zwiększenie spożycia błonnika	++	A	140,141
spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami	++	A	142,143
stosowanie suplementów zawierających czerwony sfermentowany ryż	++	A	144-146
redukcja nadmiernej masy ciała	++	A	147,148
ograniczenie spożycia cholesterolu	+	B	149,150
zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+	B	151
interwencje dotyczące stylu życia stosowane w celu zmniejszenia stężenia lipoprotein o dużej zawartości TG			
redukcja nadmiernej masy ciała	+	A	147,148
ograniczenie spożycia alkoholu	+++	A	152,153
zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	++	A	151,154
ograniczenie całkowitego spożycia węglowodanów	++	A	147,155
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	129,137
interwencje dotyczące stylu życia stosowane w celu zwiększenia stężenia HDL-C			
unikanie spożywania tłuszczów trans	++	A	129,160
zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+++	A	151,161
redukcja nadmiernej masy ciała	++	A	147,148
ograniczenie spożycia węglowodanów i zastępowanie ich tłuszczami nienasyconymi	++	A	147,162
osoby pijące alkohol mogą kontynuować jego spożycie w niewielkich ilościach	++	B	153
zaprzestanie palenia tytoniu	+	B	163

Wielkość efektu (+++ = >10%, ++ = 5–10%, + = <5%) i poziom wiarygodności danych odnoszą się do wpływu poszczególnych modyfikacji stylu życia na stężenie danej klasy lipoprotein w osoczu.

Skróty: HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, TC – cholesterol całkowity, TG – triglicerydy

jaki w tej pierwszej kładzie się na znaczenie oliwy z pierwszego tłoczenia (*extra virgin*). W badaniach epidemiologicznych stosowanie diety śródziemnomorskiej wiąże się ze zmniejszoną zapadalnością na CV i inne choroby niezakaźne.^{134,135} W RCT wykazano ponadto, że skutecznie przyczynia się ona do redukcji zdarzeń CV zarówno w ramach prewencji pierwotnej, jak i wtórnej.¹³⁶ W badaniu Prevenición con Dieta Mediterránea (PREDIMED) wykazano, że dieta typu śródziemnomorskiego uzupełniona oliwą z pierwszego tłoczenia lub orzechami przyczynia się do istotnego zmniejszenia (o ok. 30%) częstości występowania poważnych zdarzeń CV w porównaniu z dietą niskotłuszczową.¹³⁷

Podsumowując, pomimo wyników badania PREDIMED i kilku innych badań interwencyjnych z oceną punktów końcowych związanych

z ASCVD, które akcentują rolę zdrowego stylu życia w ramach prewencji ASCVD, RCT nie mogą stanowić jedynej podstawy zaleceń dietetycznych. Muszą się one również opierać na połączeniu danych z dużych obserwacyjnych badań kohortowych i stosunkowo krótkoterminowych RCT, w których jako punkty końcowe przyjęto pośrednie czynniki ryzyka (takie jak stężenie lipidów we krwi).

Obecnie dostępne dane potwierdzające wpływ zmiany stylu życia i żywności funkcjonalnej na stężenie lipoprotein podsumowano w **TABELI 8**. Wielkość efektów przedstawionych w tej tabeli oraz klasy dowodów odnoszą się do wpływu modyfikacji diety na stężenie poszczególnych klas lipoprotein. Z opisanych powyżej powodów przy podawaniu klasy dowodów nie uwzględniono RCT z punktami końcowymi związanymi

mi z ASCVD. Co więcej, w niniejszych wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii za istotne klinicznie uznano informacje wskazujące możliwość poprawy profilu lipoprotein w osoczu dzięki postępowaniu dietetycznemu, nawet przy braku wyraźnego wykazania korzyści CV.

7.1. Wpływ stylu życia na stężenie cholesterolu całkowitego i stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości

Czynnikami żywieniowymi, który najsilniej wpływa na stężenie LDL-C, są nasycone kwasy tłuszczowe (SFA; zwiększenie 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).¹⁶⁴ Pod względem ilościowym udział kwasów tłuszczowych trans w diecie powoduje podobne zwiększenie stężenia LDL-C jak SFA; SFA powodują jednak również zwiększenie stężenia HDL-C, które kwasy tłuszczowe trans zmniejszają.¹³⁷ Kwasy tłuszczowe trans nienasycone występują w niewielkich ilościach (zwykle <5% całkowitej zawartości tłuszczu) w produktach mlecznych i w mięsie przeżuwaczy. Głównym źródłem kwasów tłuszczowych trans w pożywieniu są częściowo uwodornione kwasy tłuszczowe pochodzenia przemysłowego, których średnie spożycie w różnych populacjach wynosi 0,2–6,5% łącznej wartości energetycznej pożywienia.¹⁶⁵ Wykazano, że bogate w nienasycone kwasy tłuszczowe oleje z krokosza barwierskiego, słonecznika, rzepaku, siemienia lnianego, kukurydzy, oliwek i soi zmniejszają stężenie LDL-C (od –0,42 do –0,20 mmol/l), jeśli się nimi zastąpi produkty o dużej zawartości SFA, takie jak masło lub smalec.¹⁶⁶ Wpływ spożycia węglowodanów na stężenie LDL-C opisano w **ROZDZIALE 7.4.3**.

Redukcja masy ciała również wpływa na stężenie TC i LDL-C, ale znaczenie tego efektu jest dość małe. U osób z otyłością obserwuje się zmniejszenie stężenia LDL-C o około 0,2 mmol/l (8 mg/dl) na każde 10 kg zmniejszenia masy ciała.^{147,167} Jeszcze mniejszy wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C ma systematyczny wysiłek fizyczny.^{151,168} Wynikające z redukcji masy ciała i podejmowania wysiłku fizycznego korzyści w zakresie ryzyka CV wpływają prawdopodobnie także na inne czynniki ryzyka, zwłaszcza nadciśnienie tętnicze i cukrzycę.

Zdrowe wybory żywieniowe mające wpływ na zmniejszenie stężeń TC i LDL-C podsumowano w **TABELI 9**. Z uwagi na zróżnicowanie kulturowe populacji europejskich na podstawie podanych zaleceń należy opracować praktyczne wskazówki z uwzględnieniem lokalnych zwyczajów i czynników społeczno-ekonomicznych.

7.2. Wpływ stylu życia na stężenie triglicerydów

Redukcja masy ciała przyczynia się do zwiększenia insulinowrażliwości tkanek i zmniejszenia stężenia TG. Regularne ćwiczenia fizyczne przyczyniają się do zmniejszenia stężenia TG w oso-

czu w stopniu wykraczającym poza efekt zmniejszenia masy ciała.^{151,168,169} Spożycie alkoholu znacząco wpływa na stężenie TG, szczególnie u osób z HTG.^{153,170} Szkodliwy wpływ diety wysokowęglowodanowej na stężenie TG dotyczy głównie spożywania wysoko przetworzonych pokarmów o dużej zawartości węglowodanów, choć jest on znacznie mniej widoczny, jeśli dieta bazuje głównie na bogatych w błonnik produktach o niskim indeksie glikemicznym. Dotyczy to szczególnie osób z DM lub MetS.^{171,172}

Stałe pożywanie istotnych ilości fruktozy (>10% wartości energetycznej pożywienia) przyczynia się do zwiększenia stężenia TG, zwłaszcza u osób z HTG lub otyłością brzuszną. Efekty te zależą od dawki: jeżeli zwykłe 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.^{159,173,174}

7.3. Wpływ stylu życia na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Redukcja masy ciała wpływa na zwiększenie stężenia HDL-C: obserwuje się zwiększenie stężenia HDL-C o 0,01 mmol/l (0,4 mg/dl) na każdy kilogram zmniejszenia masy ciała po ustabilizowaniu redukcji. Aerobowy wysiłek fizyczny, na przykład 25–30 km szybkiego marszu tygodniowo (lub dowolna równoważna aktywność), może prowadzić do zwiększenia stężenia HDL-C o 0,08–0,15 mmol/l (3,1–6 mg/dl).¹⁶⁹ Do zwiększenia stężenia HDL-C przyczynia się również zaprzestanie palenia, pod warunkiem że zapobiega się przyrostowi masy ciała.¹⁶³

7.4. Zalecenia dotyczące stylu życia w celu poprawy profilu lipidowego osocza

Zmniejszenie stężenia LDL-C jest głównym celem terapeutycznym, który się przyczynia do zmniejszenia ryzyka CV, i dlatego zasługuje ono na szczególną uwagę w ocenie działań z zakresu stylu życia, które są użyteczne w prewencji CVD. Korzystny wpływ na stężenie TG i HDL-C w osoczu może również, zwłaszcza u osób z grupy zwiększonego ryzyka CV, wykazywać dieta zalecana w populacji ogólnej (**TAB. 9**). Niniejszy rozdział koncentruje się na zagadnieniach związanych z dietą i innymi elementami stylu życia, które można zastosować w celu poprawy ogólnego profilu lipoprotein.

7.4.1. Masa ciała i aktywność fizyczna

Ponieważ nadwaga i otyłość, a w szczególności otyłość brzuszną, często się przyczyniają do dyslipidemii, należy zmniejszyć spożycie kalorii i zwiększyć wydatek energetyczny u osób z nadwagą i/lub otyłością brzuszną.

W przypadku nadwagi zmniejszenie masy ciała, nawet niewielkie (5–10% wyjściowej masy ciała), poprawia zaburzenia lipidowe i korzyst-

TABELA 9. Zdrowe wybory żywieniowe stosowane w celu zmniejszenia poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości i poprawy ogólnego profilu lipoprotein

	Produkty preferowane	Produkty, które należy spożywać w umiarkowanych ilościach	Produkty, które należy wybierać jedynie sporadycznie i w ograniczonych ilościach
produkty zbożowe	produkty pełnoziarniste	pieczywo z wysoko oczyszczonej mąki, ryż i makarony, herbatniki, płatki kukurydziane	ciasta, babeczki, ciasteczka, rogaliki i inne słodkie pieczywo
warzywa	surowe i gotowane warzywa	ziemniaki	warzywa przygotowane z masłem lub śmietaną
rośliny strączkowe	soczewica, fasola, bób, groch, ciecierzycza, soja		
owoce	owoce świeże lub mrożone	suszone owoce, galaretki, dżemy, owoce w puszkach, sorbety, lizaki lodowe, sok owocowy	
słodcyce 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	niskotłuszczowe mleko, niskotłuszczowe sery i inne produkty mleczne, jaja	zwykłe sery, śmietana, pełnotłuste mleko i jogurty
tłuszcze i sosy/dressingi	ocet, musztarda, sosy bez tłuszczu	oliwa, nietropikalne oleje roślinne, miękkie margaryny, dressingi do sałatek, majonez, ketchup	tłuszcze trans i twarde margaryny (najlepiej ich unikać), oleje 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 na dużym ogniu, pieczenie	smażenie

nie wpływa na inne czynniki ryzyka CV często występujące u osób z dyslipidemią.¹⁴⁸ Chociaż wykazano korzystny wpływ zmniejszenia masy ciała na markery metaboliczne i inne markery zastępcze, korzystny wpływ redukcji masy ciała na śmiertelność i ryzyko wystąpienia zdarzeń CV nie jest już tak oczywisty.¹⁷⁵

Zmniejszenie masy ciała można osiągnąć poprzez ograniczenie spożycia pokarmów o dużej gęstości energetycznej, aby wywoływać deficyt energetyczny wynoszący 300–500 kcal/dzień. Działania te powinny obejmować zarówno dietę, jak i aktywność fizyczną. Takie podejście poprawia również sprawność fizyczną i jakość życia oraz minimalizuje ubytek masy mięśniowej i kostnej, szczególnie u osób starszych.¹⁷⁶ Zawsze powinno się zachęcać osoby z dyslipidemią, nawet jeśli nie mają nadwagi, do regularnego podejmowania umiarkowanego intensywnego aktywności fizycznej przez ≥ 30 min dziennie.¹⁶⁸

7.4.2. Spożycie tłuszczów

Głównym sposobem prewencji CVD poprzez zmiany sposobu odżywiania jest unikanie spożycia tłuszczów trans, nawet w najmniejszych ilościach. Kwasy tłuszczowe trans, które powstają podczas częściowego uwodornienia olejów roślinnych, stanowią 80% łącznego spożycia tłuszczów trans. W ostatnich 10–15 latach

udało się je znacznie zmniejszyć dzięki wysiłkom poczynionym w różnych częściach świata.

Tłuszcze nasycone powinny stanowić $<10\%$ łącznej wartości energetycznej pożywienia, a w przypadku hipercholesterolemii powinno się jeszcze bardziej ograniczyć ich spożycie (do $<7\%$ łącznej wartości energetycznej pożywienia). U większości osób dopuszcza się szeroki zakres całkowitego spożycia tłuszczów, zależnie od indywidualnych preferencji i cech. Należy jednak zauważyć, że spożycie tłuszczów $>35\text{--}40\%$ łącznej wartości energetycznej pożywienia wiąże się na ogół zarówno ze zwiększonym spożyciem tłuszczów nasyconych, jak i z nadmierną wartością energetyczną pożywienia. Małe spożycie tłuszczów i olejów zwiększa natomiast ryzyko niedostatecznej podaży witaminy E i niezbędnych kwasów tłuszczowych, a ponadto może się przyczyniać do zmniejszenia stężenia HDL-C.¹⁶⁴

Źródłem tłuszczów powinny być przede wszystkim produkty bogate w jednonienasycone kwasy tłuszczowe, włącznie z PUFA, zarówno z grupy omega-6, jak i omega-3. Nie ma wystarczających danych, by sformułować zalecenia dotyczące optymalnego stosunku kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 do kwasów tłuszczowych z grupy omega-6 w diecie.^{177,178} Powinno się ograniczyć spożycie cholesterolu

(<300 mg/dzień), przede wszystkim u osób z dużym stężeniem tego składnika w osoczu.

7.4.3. Spożycie węglowodanów i błonnika

Spożycie węglowodanów ma „neutralny” wpływ na stężenie LDL-C, lecz ich nadmierna podaż oddziałuje niekorzystnie na stężenie TG i HDL-C w osoczu.¹⁶⁴ Błonnik pokarmowy (szczególnie rozpuszczalny), który występuje w roślinach strączkowych, owocach, warzywach i pełnoziarnistych produktach zbożowych (np. owsianych i jęczmiennych), zmniejsza stężenie cholesterolu. Stanowi on dobry zamiennik dietetyczny dla tłuszczów nasyconych i wpływa na zmaksymalizowanie korzyści w zakresie stężenia LDL-C i zminimalizowanie niepożądanego wpływu diety wysokowęglowodanowej na stężenie pozostałych lipoprotein.^{140,179}

Spożycie węglowodanów powinno wynosić 45–55% łącznej wartości energetycznej pożywienia – zarówno mniejsza, jak i większa procentowa zawartość tego składnika w diecie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością.^{180,181} Dieta o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów, która dostarcza łącznie 25–40 g błonnika, z czego ≥ 7 –13 g stanowi błonnik rozpuszczalny, jest dobrze tolerowana, skuteczna i zalecana w celu kontroli parametrów lipidowych osocza. Nie ma natomiast uzasadnienia dla stosowania diet o bardzo małej zawartości węglowodanów.¹⁸²

Spożycie cukru powinno przekraczać 10% całkowitej wartości energetycznej pożywienia (nie dotyczy to cukrów obecnych w naturalnych produktach, 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, z MetS lub DM. Powinno się ograniczyć spożycie słodkich napojów bezalkoholowych w populacji ogólnej, a u osób ze zwiększonym stężeniem TG w osoczu lub otyłością brzuszną ograniczenie powinno być drastyczne.^{158,159,174} W badaniu Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) – dużym, kohortowym badaniu epidemiologicznym (obejmującym 135 335 osób w 18 krajach), w którym wykorzystano kwestionariusze dotyczące częstotliwości spożywania posiłków – wykazano, że całkowite spożycie tłuszczu oraz jego rodzaj nie wiązały się z ryzykiem CVD, MI oraz śmiertelnością z powodu CVD, a większe spożycie tłuszczów nasyconych wiązało się z mniejszym ryzykiem udaru mózgu.¹⁸¹ Metaanaliza badań epidemiologicznych, w tym badania PURE, wykazała jednak U-kształtną zależność między spożyciem węglowodanów a śmiertelnością. Diety, w których węglowodany stanowiły >70% i <40% całkowitej wartości energetycznej pożywienia, wiązały się z największym wskaźnikiem umieralności. Najmniejsze ryzyko zgonu obserwowano, gdy udział węglowodanów w diecie wynosił 45–55%.¹⁸⁰

7.4.4. Alkohol

Umiarkowane spożycie alkoholu (≤ 10 g/dzień [1 jednostka] dla mężczyzn i kobiet) jest dopuszczalne w przypadku osób, które spożywają napoje alkoholowe, pod warunkiem że stężenie TG w osoczu nie jest zwiększone.^{183,184}

7.4.5. Palenie tytoniu

Zaprzestanie palenia tytoniu wywołuje jednoznacznie korzystny wpływ na całkowite ryzyko CV, a spośród parametrów lipidowych szczególnie korzystnie wpływa na stężenie HDL-C.¹⁶³

7.5. Suplementy diety i żywność funkcjonalna w leczeniu dyslipidemii

Ocena żywności funkcjonalnej obejmuje nie tylko poszukiwanie klinicznych dowodów potwierdzających korzyści istotne dla poprawy stanu zdrowia lub zmniejszenia ryzyka choroby, ale również wykazanie jej dobrej tolerancji. Zidentyfikowane dotychczas dowody dotyczące żywności funkcjonalnej są w tej dziedzinie niekompletne, a główną luką jest brak badań dotyczących postępowania dietetycznego, które trwałyby wystarczająco długo, by uznać je za istotne dla naturalnego przebiegu dyslipidemii i CVD.

7.5.1. Fitosterole

Głównymi fitosterolami są sitosterol, kampesterol i stygmasterol, które występują naturalnie w olejach roślinnych, a w mniejszych ilościach także w warzywach, świeżych owocach, orzechach, zbożach i roślinach strączkowych. Spożycie steroli roślinnych w pożywieniu waha się od średnio 250 mg/dzień w Europie Północnej do około 500 mg/dzień w krajach śródziemnomorskich. Fitosterole konkurują z cholesterolem w procesie wchłaniania jelitowego i w ten sposób modulują stężenie TC.

Spożywanie 2 g fitosteroli dziennie może skutecznie zmniejszyć stężenie TC i LDL-C o 7–10% u ludzi (występuje tu pewna zmienność osobnicza), na stężenie HDL-C i TG oddziałuje natomiast jedynie w niewielkim stopniu lub w ogóle.¹⁴³ Nie zbadano jednak dotychczas, czy łączy się to z wpływem na CVD. Biorąc pod uwagę zmniejszenie stężenia LDL-C oraz brak zgłoszeń efektów ubocznych, można rozważyć stosowanie żywności funkcjonalnej zawierającej sterole i stanole roślinne (≥ 2 g/d z głównym posiłkiem): 1) u osób ze zwiększonym stężeniem cholesterolu i umiarkowanym lub małym całkowitym ryzykiem CV, które się nie kwalifikują do leczenia farmakologicznego; 2) jako uzupełnienie farmakoterapii u pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka CV, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C podczas leczenia statyną lub nie tolerują leków z tej grupy; 3) u dorosłych i dzieci (w wieku >6 lat) z FH, zgodnie z aktualnymi zaleceniami.¹⁴²

7.5.2. Monakolina i czerwony sfermentowany ryż

Czerwony sfermentowany ryż (ryż sfermentowany przy udziale czerwonych drożdży *Monasascus purpureus*; RYR) jest źródłem pigmentu, który od stuleci stosuje się w Chinach jako barwnik spożywczy i wzmacniacz smaku. Zmniejszanie stężenia cholesterolu przez RYR wiąże się ze statynowym mechanizmem działania, czyli hamowaniem aktywności reduktazy hydroksymetyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) przez monakolinę, które są bioaktywnym składnikiem RYR. Komercyjnie dostępne preparaty RYR różnią się zawartością monakoliny i wpływem na zmniejszenie stężenia TC i LDL-C, konsument jednak nie jest w stanie uchwycić tych różnic.^{144,185} Nie udokumentowano ponadto dostatecznie długoterminowego bezpieczeństwa regularnego spożywania tego typu produktów, co więcej, sygnalizowano zagrożenia związane z możliwą obecnością zanieczyszczeń w niektórych preparatach. Donoszono także o działaniach niepożądanych podobnych do tych, które się obserwuje podczas przyjmowania statyn.

W jedynym dostępnym RCT, do którego włączono pacjentów z ASCVD, częściowo oczyszczony ekstrakt RYR spowodował zmniejszenie częstości występowania ponownych zdarzeń CV o 45%.¹⁴⁶ Klinicznie istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu (zmniejszenie do 20%) obserwuje się podczas stosowania preparatów RYR, które dostarczają 2,5–10 mg monakoliny K dziennie.¹⁴⁵ Można rozważyć podawanie nutraceutyków zawierających oczyszczony RYR u osób ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w osoczu, które nie kwalifikują się do leczenia statynami ze względu na zbyt małe całkowite ryzyko CV. Istnieje wyraźna potrzeba lepszego uregulowania rynku suplementów RYR. Należy wprowadzić informacje dotyczące dokładnego składu tych produktów oraz zawartości i stopnia oczyszczenia składników.¹⁸⁵

7.5.3. Błonnik pokarmowy

Dostępne dane naukowe zgodnie dowodzą, że β -glukan, rozpuszczalny błonnik pokarmowy pochodzący z owsa i jęczmienia, zmniejsza stężenie TC i LDL-C. Pokarmy wzbogacone o ten błonnik lub zawierające go suplementy są dobrze tolerowane, skuteczne i zalecane w celu zmniejszenia stężenia LDL-C.¹⁸⁶ Dawka potrzebna do uzyskania klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia LDL-C o 3–5% waha się w granicach 3–10 g/d, w zależności od konkretnego rodzaju błonnika.¹⁸⁷

7.5.4. Białko soi

Wpływ soi na zmniejszenie stężenia cholesterolu przypisuje się przede wszystkim zawartym w niej izoflawonom i fitoestrogenom, których stężenie zmniejsza się stopniowo wraz ze wzrostem stopnia przetworzenia soi. Wskazywano również, że białko sojowe może wywierać nie-

wielki wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C, kiedy zastępuje się nim produkty zawierające białko zwierzęce. Nie zostało to jednak potwierdzone, gdy wzięto jednocześnie pod uwagę zmiany dotyczące innych składników diety.^{187,188}

7.5.5. Polikozanol i berberyna

Polikozanol jest naturalną mieszaniną długocząsteczkowych alkoholi alifatycznych, uzyskiwaną głównie z wosku z trzciny cukrowej.¹⁸⁹ Przeprowadzone badania wskazują, że polikozanol z trzciny cukrowej, ryżu lub kiełków pszenicy nie wywiera znaczącego wpływu na stężenia LDL-C, HDL-C, TG, apoB, Lp(a), homocysteiny, białka C-reaktywnego oznaczonego testem o wysokiej czułości, fibrynogenu ani czynników krzepnięcia krwi.¹⁹⁰

Jeśli chodzi o berberynę, w ostatniej metaanalizie oceniono jej wpływ na stężenie lipidów w osoczu u ludzi.¹⁹¹ 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. Ze względu na brak wysokiej jakości RCT skuteczność berberyny w leczeniu dyslipidemii wymaga jednak potwierdzenia. Co więcej, dostępność biologiczna różnych preparatów berberyny jest przedmiotem dyskusji.¹⁸⁷

7.5.6. Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3

Dane obserwacyjne wskazują, że spożywanie ryb (przynajmniej 2×/tydz.) i pokarmów roślinnych bogatych w kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 (kwas alfa-linolowy występuje w orzechach włoskich, niektórych warzywach i niektórych olejach z nasion) wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn CV i udaru mózgu, lecz nie ma znaczącego wpływu na metabolizm lipoprotein w osoczu.^{178,192} Farmakologiczne dawki długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (2–3 g/dz.) zmniejszają stężenie TG (o około 30%) oraz poposiłkowy wzrost lipemii, ale większa dawka może zwiększać stężenie LDL-C. Kwas alfa-linolenowy jest mniej skuteczny w obniżaniu stężenia TG.^{156,193} W niedawno opublikowanym badaniu zaobserwowano znacznie mniejsze ryzyko zdarzeń niedokrwienych (w tym zgonu z przyczyn CV) u pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG pomimo stosowania statyn, którzy otrzymywali 2 g ikozapentenu etylowego 2× dz.¹⁹⁴

Inne elementy zdrowego sposobu odżywiania, które się przyczyniają do zapobiegania CVD, przedstawiono w SUPLEMENCIE.

8. Leki stosowane w leczeniu dyslipidemii

8.1. Statyny

8.1.1. Mechanizm działania

Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie poprzez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy HMG-CoA, ograniczając w ten sposób szybkość biosyntezy cholesterolu.

lu. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu wywołuje zwiększoną ekspresję receptora lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co z kolei skutkuje zwiększonym wychwytem LDL z krwi oraz zmniejszeniem stężenia LDL i innych lipoprotein zawierających apoB, w tym cząsteczek o dużej zawartości TG.

8.1.2. Wpływ na lipidy

8.1.2.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C zależy od dawki statyny i różni się między poszczególnymi preparatami. Intensywne leczenie statynami definiuje się jako stosowanie statyny w dawce, która przeciętnie zmniejsza stężenie LDL-C o $\geq 50\%$. Przez terapię o umiarkowanym natężeniu rozumie się podawanie statyny w dawce, przy której oczekuje się zmniejszenia stężenia LDL-C o 30–50%. Warto odnotować znaczną zmienność osobniczą w zakresie zmniejszania stężenia LDL-C przez tę samą dawkę leku.³¹ Słaba odpowiedź na leczenie statynami obserwowana w badaniach klinicznych wynika w pewnym stopniu z nieprzyjmowania zaleconych leków, ale można ją również wyjaśnić podłożem genetycznym.^{195,196} Z uwagi na osobniczą zmienność odpowiedzi na leczenie statynami należy monitorować indywidualną odpowiedź na leczenie po rozpoczęciu terapii.

U pacjentów, którzy nie tolerują zalecanej dawki statyny z powodu działań niepożądanych, a także u osób, które nie osiągają wyznaczonych celów terapeutycznych, zaleca się dodanie do statyny stosowanej w maksymalnej tolerowanej dawce innego niż statyna leku hipolipemizującego.^{197,198}

8.1.2.2. Triglicerydy

Statyny zwykle zmniejszają stężenie TG o 10–20% w stosunku do wartości wyjściowych.¹⁹⁹ Silniejsze statyny (atorwastatyna, rozuwastatyna i pitawastatyna) znacznie zmniejszają stężenie TG, szczególnie jeśli są podawane w dużych dawkach i u pacjentów z HTG, u których ryzyko bezwzględne – a zatem także bezwzględne zmniejszenie ryzyka – jest większe.

Mechanizm działania, który wpływa na zmniejszenie stężenia TG nie został w pełni wyjaśniony, ale wydaje się, że jest częściowo niezależny od szlaku LDLR. Może obejmować zwiększenie wychwytu VLDL przez hepatocyty, a także zmniejszenie szybkości wytwarzania VLDL; efekty zależą prawdopodobnie od stężeń VLDL przed leczeniem.²⁰⁰

8.1.2.3. Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

W metaanalizie²⁰¹ zwiększenie stężenia HDL-C zależało od dawki statyny i wahało się w zakresie 1–10%. Z uwagi na znaczne, zachodzące pod wpływem statyn zmniejszenie stężenia aterogennych lipoprotein zawierających apoB,

nie można wiarygodnie ocenić, w jakim stopniu ów bardzo niewielki wpływ na stężenie HDL-C może się przyczyniać do ogólnego zmniejszenia ryzyka CV, które konsekwentnie potwierdzają wyniki badań interwencyjnych z użyciem statyn.

8.1.2.4. Lipoproteina (a)

Statyny jedynie nieznacznie wpływają na stężenie Lp(a) w osoczu. We wcześniejszych badaniach donoszono o braku wpływu lub zwiększeniu stężenia Lp(a) po leczeniu statyną.^{202,203} Mechanizmy, dzięki którym statyny zwiększają zawartość utlenionych fosfolipidów w Lp(a), wymagają dalszych badań.

8.1.3. Inne efekty działania statyn

Chociaż zmniejszenie stężenia LDL-C jest głównym efektem działania statyn, sugerowano, że wiąże się z nimi wiele innych, potencjalnie ważnych efektów (działanie plejotropowe).^{204,205} Przeciwwzapalne i przeciwutleniające działanie statyn może mieć znaczenie w zapobieganiu CVD. Efekty te wykazano *in vitro* i w układach eksperymentalnych, ale ich znaczenie kliniczne nadal nie zostało udowodnione.^{18,206}

8.1.3.1. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową

Przeprowadzono wiele metaanaliz w celu oceny efektów stosowania statyn w większych populacjach oraz ich podgrupach.^{34-36,38,51,207-214} W metaanalizie Cholesterol Treatment Trialists (CTT) uwzględniono indywidualne dane (IPD) ponad 170 000 uczestników 26 RCT, w których porównywano stosowanie statyn z ich niestosowaniem (grupa kontrolna) oraz intensywne leczenie statynami z mniej intensywnym schematem terapii.³⁴ Podczas 5-letniej obserwacji odnotowano, że na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (40 mg/dl) statyny lub intensywne leczenie statynami przyczyniły się do zmniejszenia ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych (MI, zgon z powodu choroby wieńcowej, udar z jakiegokolwiek przyczyny lub rewalaryzacja wieńcowa) o około 22%, poważnych zdarzeń wieńcowych o 23%, zgonów z powodu choroby wieńcowej o 20%, łącznie wszystkich udarów mózgu o 17%, a śmiertelności całkowitej o 10%. Proporcjonalny wpływ (na mmol/l redukcji stężenia LDL-C) na duże zdarzenia naczyniowe był podobny we wszystkich badanych podgrupach, bezwzględne zmniejszenie ryzyka było więc proporcjonalne do bezwzględnego ryzyka wyjściowego. W pierwszym roku względne korzyści były o połowę mniejsze niż w latach kolejnych. Wśród osób otrzymujących statyny nie stwierdzono zwiększenia ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny innej niż CV, w tym z powodu choroby nowotworowej. Bezwzględne korzyści z leczenia statynami były mniejsze u osób, u których prowadzono prewencję pierwotną, ponieważ zazwyczaj wyjściowo cechu-

ją się one mniejszym ryzykiem.^{36,38,214,215} Kiedy w metaanalizie CTT oceniono leczenie osób z grupy małego ryzyka choroby naczyniowej,³⁶ stwierdzono, że względne zmniejszenie ryzyka dużych zdarzeń naczyniowych przypadające na każdy mmol/l zmniejszenia stężenia LDL-C było co najmniej tak samo duże jak w grupie małego ryzyka (tj. w prewencji pierwotnej). U osób bez choroby naczyniowej w wywiadzie leczenie statynami zmniejszyło ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 9% na każdy mmol/l zmniejszenia stężenia LDL-C. Podobne wyniki uzyskano w przeglądzie Cochrane opublikowanym w 2013 roku.²¹³ Niedawno przeanalizowano ponownie dane z badania West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) i wykazano, że korzyści z leczenia statynami odnoszą nawet osoby bez DM oraz te, u których 10-letnie przewidywane ryzyko ASCVD wynosi <7,5%. Stwierdzono również, że efekt leczenia utrzymuje się długo po zakończeniu badania interwencyjnego – po 20 latach obserwacji stwierdzono 18% zmniejszenie śmiertelności całkowitej.²¹⁶ Statyny są skuteczne w zapobieganiu ASCVD u osób starszych, także w wieku >75 lat.²¹⁷ Nie są natomiast skuteczne w kilku określonych grupach, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca (HF) lub poddawanych hemodializie.^{214,218-222}

Obecnie dostępne dowody z metaanaliz wskazują, że korzyści kliniczne z leczenia statynami są w dużej mierze niezależne od rodzaju statyny (tzw. efekt klasy), lecz zależą od bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C. Rodzaj zastosowanej statyny powinno się uzależniać od indywidualnych celów leczenia.

Można zaproponować następujący schemat postępowania:

- ocenić całkowite ryzyko CV u danej osoby
- określić cele leczenia (w zależności od aktualnego ryzyka)
- włączyć pacjenta w podejmowanie decyzji dotyczących leczenia mającego na celu zmniejszenie ryzyka CV
- wybrać schemat leczenia statyną, a w razie potrzeby także dodatkowe leczenie (np. ezetimib lub inhibitory PCSK9), które pozwoli osiągnąć cel leczenia (zarówno procentowy, jak i w zakresie wartości bezwzględnej)
- z uwagi na zmienność odpowiedzi na leczenie statynami może być konieczne zwiększenie dawki statyny przed wdrożeniem dodatkowego leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C.

Powyższe kryteria wyboru leku są oczywiście ogólne. W podejmowaniu ostatecznej decyzji o wyborze leku i dawki główną rolę będą odgrywać takie czynniki jak: stan kliniczny pacjenta, stosowane równocześnie leki, tolerancja leków, lokalne tradycje leczenia oraz koszt leków.

Oceniono ponadto wpływ statyn na wiele innych stanów klinicznych. Metaanaliza IPD z RCT wykazała, że statyny nie mają żadnego znaczącego wpływu na nowotwory, przynajmniej przez

okres około 5 lat.²²³ Badano również inne stany kliniczne, takie jak otyłość,²²⁴ stłuszczenie wątroby,²²⁵ żylna choroba zakrzepowo-zatorowa,²²⁶ migotanie przedsionków^{227,228} i zespół policystycznych jajników.²²⁹ Wiarygodnie wykazano, że statyny nie wywierają żadnego wpływu na ich przebieg. Sugerowany wpływ na chorobę Alzheimera przeanalizowano niedawno w analizie danych z bazy Cochrane i nie stwierdzono jednoznacznego korzystnego działania statyn.²³⁰ Funkcje neuropoznawcze szczegółowo oceniano ponadto w badaniu Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects (EBBINGHAUS).²³¹ Nie stwierdzono w nim zwiększonego ryzyka upośledzenia tych funkcji u leczonych statynami pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej mAb PCSK9.

8.1.4. Działania niepożądane i interakcje statyn

Statyny różnią się wchłanianiem, dostępnością biologiczną, wiązaniem z białkami osocza, wydalaniem i rozpuszczalnością w tłuszczach. Zwykle zaleca się przyjmowanie statyn wieczorem. Lowastatyna i simwastatyna są prolekami, inne dostępne statyny podaje się natomiast w postaci aktywnej. Ich biodostępność jest stosunkowo mała ze względu na efekt pierwszego przejścia w wątrobie, a wiele statyn ulega znacznemu metabolizmowi wątrobowemu za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P450 (CYP450), z wyjątkiem prawastatyny, rozuwastatyny i pitawastatyny. Enzymy te ulegają ekspresji głównie w wątrobie i ścianie jelita. Chociaż statyny są zasadniczo bardzo dobrze tolerowane, wywołują działania niepożądane w postaci objawów mięśniowych oraz wpływu na metabolizm glukozy i ryzyko udaru krwotocznego. Szeroko rozpowszechnione są również błędne informacje na temat potencjalnych działań niepożądanych, co zostało ostatnio omówione.^{232,233}

8.1.4.1. Niepożądany wpływ na mięśnie

Miopatia jest najistotniejszym klinicznie działaniem niepożądanym statyn. Pośród czynników ryzyka miopatii, które należy rozważyć, szczególnie ważne są interakcje z jednocześnie stosowanymi lekami (zob. dalej). Najcięższą postacią uszkodzenia mięśni wywołanego statynami jest rhabdomyoliza. Charakteryzuje się ona silnym bólem i martwicą mięśni oraz mioglobinurią, która potencjalnie może prowadzić do niewydolności nerek i śmierci.

W rhabdomyolizie aktywność kinazy kreatynowej (CK) jest zwiększona co najmniej 10-krotnie, często nawet do wartości przekraczających 40-krotnie górną granicę normy (ULN).²³⁴ Częstość występowania rhabdomyolizy oszacowano na 1–3 przypadki na 100 000 pacjentolat leczenia.²³⁵ Pacjenci przyjmujący statyny często zgłaszają objawy mięśniowe [objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statyn – SAMS)].

W badaniach obserwacyjnych bez randomizacji stosowanie statyn wiązało się z bólem i tkliwością mięśniową (mialgia) bez zwiększenia CK ani istotnych zaburzeń czynnościowych, przy czym zgłaszana częstość występowania SAMS wahała się w tych badaniach między 10 a 15% u osób przyjmujących statyny.²³⁶⁻²³⁸ Badania obserwacyjne nie są jednak wiarygodne w odniesieniu do oceny działań niepożądanych statyn, między innymi dlatego, że ich uczestnicy wiedzą, jakie leczenie otrzymują.²³³ W zaślepienych RCT, w których porównywano statyny z placebo, w grupach przydzielonych do leczenia statyną nie obserwowano objawów mięśniowych w ogóle lub stwierdzano jedynie ich nieznacznie zwiększoną częstość.^{239,240} Zagadnienie to analizowano w badaniu Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), porównując występowanie czterech różnych zdarzeń niepożądanych, w tym objawów mięśniowych, zarówno podczas kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą, jak i w otwartej kontynuacji badania.²³⁸ Badacze doszli do wniosku, że stwierdzane w badaniach obserwacyjnych częstsze w porównaniu z badaniami klinicznymi występowanie SAMS można częściowo tłumaczyć efektem nocebo (tj. wynikającym z negatywnego nastawienia uczestników badania). Sugerowane praktyczne wskazówki dotyczące postępowania w przypadku objawów mięśniowych przedstawiono na **RYCINIE UZUPEŁNIĄCEJ 6**.^{198,234,241} W kilku badaniach wykazano istotne zmniejszenie stężenia LDL-C dzięki zastosowaniu alternatywnych schematów dawkowania atorwastatyny lub rozuwastatyny, takich jak podawanie leku co drugi dzień lub dwa razy w tygodniu.²⁴² Chociaż nie ma danych z badań oceniających kliniczne punkty końcowe, takie leczenie należy rozważyć u pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy nie tolerują codziennych dawek statyn.

8.1.4.2. Niepożądany wpływ na wątrobę

Do oceny uszkodzenia komórek wątrobowych powszechnie stosuje się oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w osoczu. Niewielkie zwiększenie aktywności ALT występuje u 0,5–2,0% pacjentów leczonych statyną, częściej u osób otrzymujących silne statyny lub duże dawki leków z tej grupy. Często przyjmowaną definicją klinicznie istotnego zwiększenia aktywności ALT jest otrzymanie wartości przekraczających ULN 3-krotnie w dwóch kolejnych pomiarach. Nie wykazano, aby niewielki wzrost aktywności ALT wiązał się z rzeczywistą hepatotoksycznością lub zaburzeniami czynności wątroby. Progresja do niewydolności wątroby jest niezwykle rzadka, dlatego podczas leczenia statyną nie zaleca się już rutynowego monitorowania aktywności ALT.²⁴³ Pacjentów z niewielkim zwiększeniem ALT z powodu stłuszczenia wątroby zbadano podczas le-

czenia statyną i nie ma danych wskazujących, że leki te powodują jakiekolwiek nasilenie choroby wątroby.²⁴⁴⁻²⁴⁶

8.1.4.3. Zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy

Wykazano, że u pacjentów leczonych statynami występuje zwiększone ryzyko zaburzeń tolerancji glukozy i rozwoju T2DM. W kilku badaniach stwierdzono, że jest to spójny efekt zależny od dawki.²³² Obserwowano również niewielkie, nieistotne klinicznie zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Liczbę pacjentów, których trzeba leczyć, aby wystąpił jeden przypadek cukrzycy więcej, oszacowano na 255 osób leczonych statynami przez 4 lata.²⁴⁷ Ryzyko jest jednak większe w przypadku silniejszych statyn podawanych w dużych dawkach²⁴⁸ oraz u osób starszych i w przypadku występowania innych czynników ryzyka cukrzycy, takich jak nadwaga lub insulinooporność.²⁴⁹ W sumie bezwzględne zmniejszenie ryzyka CVD w grupie dużego ryzyka wyraźnie przeważa nad możliwymi konsekwencjami niewielkiego zwiększenia zachorowalności na cukrzycę.²³³ Ten efekt wiąże się prawdopodobnie z mechanizmem działania statyn. W badaniach z randomizacją mendlowską potwierdzono zwiększone ryzyko DM u osób z polimorfizmami reduktazy HMG-CoA, które zmniejszają syntezę cholesterolu.²⁵⁰

8.1.4.4. Zwiększone ryzyko udaru krwotocznego

W badaniach obserwacyjnych wykazano negatywny związek między stężeniem TC a ryzykiem udaru krwotocznego. W metaanalizie CTT obserwowano względne zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego o 21% (95% przedział ufności [CI] 5–41%; $p = 0,01$) na każdy mmol/l zmniejszenia stężenia LDL-C.^{34,251,252} Inne metaanalizy przynoszą sprzeczne wyniki, co wskazuje na potrzebę dalszego zbadania ryzyka udaru krwotocznego w poszczególnych grupach pacjentów. Należy tymczasem podkreślić, że ogólna korzyść obserwowana w odniesieniu do innych typów udarów znacznie przewyższa to niewielkie (i niepewne) zagrożenie.^{34,36}

8.1.4.5. Niepożądany wpływ na funkcję nerek

Nie ma wyraźnych dowodów na to, że statyny mają klinicznie istotny korzystny lub niekorzystny wpływ na czynność nerek.²⁵³ Zwiększoną częstość występowania białkomoczu opisano dla wszystkich statyn, przy czym bardziej szczegółowo przeanalizowano to zagadnienie dla rozuwastatyny. Donoszono, że podczas stosowania jej w dawce 80 mg białkomocz występował z 12% częstością. Znaczenie rzadziej, z częstością zbliżoną do tej, którą się obserwuje podczas stosowania innych statyn, dochodziło do niego u osób przyjmujących zarejestrowane dawki <40 mg. Statyny wywołują białkomocz pochodzenia cewkowego, zwykle przejściowy i – jak się uważa – wynikający ze zmniejszenia zwrot-

TABELA 10. Leki potencjalnie wchodzące w interakcje ze statynami metabolizowane przez cytochrom P450 3A4, prowadzące do zwiększonego ryzyka miopatii i rhabdomyolizy

Leki przeciwiinfekcyjne	Antagoniści wapnia	Inne
itakonazol	werapamil	cyklosporyna
ketokonazol	diltiazem	danazol
posakonazol	amlodypina	amiodaron
erytromycyna		ranolazyna
klarytromycyna		sok grejfrutowy
telitromycyna		nefazodon
inhibitory proteazy HIV		gemfibrozyl

Zaadaptowane z: Egan i Colman²⁵⁷ oraz Wiklund i wsp.²⁵⁸

Skróty: HIV – ludzki wirus niedoboru odporności

nego wchłaniania białka w cewkach nerkowych, a nie z dysfunkcji kłębuszków.^{254,255} Obserwowana w badaniach klinicznych częstość białkomoczu jest na ogół mała i w większości przypadków nie większa niż w grupie placebo.²⁵⁶

8.1.4.6. 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 10. Wszystkie obecnie dostępne statyny, z wyjątkiem prawastatyny, rozuwastatyny i pitawastatyny, podlegają istotnemu metabolizmowi wątrobowemu za pośrednictwem CYP. Te izoenzymy ulegają ekspresji głównie w wątrobie i jelicie. Prawastatyna nie podlega metabolizmowi za pośrednictwem układu CYP, ale jest metabolizowana poprzez sulfatację i sprężanie. W największych ilościach występują izoenzymy CYP3A, ale inne izoenzymy, takie jak CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, również często uczestniczą w metabolizmie statyn. Mogą z nim więc interferować inne farmakologiczne substraty CYP, a terapia statynami może z kolei zakłócać katabolizm innych leków metabolizowanych przez ten sam układ enzymatyczny.

Łączenie statyn z gemfibrozylem zwiększa ryzyko miopatii i należy go unikać. Ryzyko miopatii nie występuje wcale lub jest bardzo niewielkie, gdy statyny łączy się z innymi fibratami, takimi jak fenofibrat, bezafibrat lub ciprofibrat.^{259,260}

8.2. Inhibitory wchłaniania cholesterolu

8.2.1. Mechanizm działania

Ezetymib hamuje wychwyt cholesterolu pochodzącego z pożywienia i żółci na poziomie rąbka szczoteczki jelita (poprzez interakcję z białkiem typu 1 podobnym do białka Niemana i Picka C1 [NPC1L1]) bez wpływu na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Hamując wchłanianie cholesterolu, ezetymib zmniejsza ilość cholesterolu do-

cierającego do wątroby. W odpowiedzi na ograniczony dowóz cholesterolu wątroba zwiększa ekspresję LDLR, co z kolei prowadzi do zwiększonego usuwania LDL z krwi.

8.2.2. Wpływ na lipidy

W badaniach klinicznych zastosowana u pacjentów z hipercholesterolemią monoterapia ezetymibem podawanym w dawce 10 mg/d zmniejsza stężenie LDL-C o 15–22% przy stosunkowo dużej zmienności międzyosobniczej.²⁶¹ Metaanaliza RCT obejmująca ponad 2700 osób wykazała zmniejszenie stężenia LDL-C o 18,5% w porównaniu z placebo.²⁶² W grupie otrzymującej ezetymib odnotowano ponadto istotne zwiększenie stężenia HDL-C o 3%, istotne zmniejszenie stężenia TG o 8% oraz zmniejszenie stężenia TC o 13% w porównaniu z placebo.

U pacjentów z hipercholesterolemią, zarówno z rozpoznaną CHD, jak i bez niej, dodanie ezetymibu do trwającego leczenia statynami zmniejsza stężenie LDL-C o dodatkowe 21–27% w porównaniu z placebo. U pacjentów nieleczonych dotychczas statynami skojarzona terapia ezetymibem ze statyną powodowała o około 15% większe zmniejszenie stężenia LDL-C w porównaniu ze stosowaniem tych samych statyn w identycznych dawkach w monoterapii. W innych badaniach połączenie to także istotnie zwiększało redukcję stężenia LDL-C w porównaniu z podwojeniem dawki statyny (13–20%) oraz po zmianie monoterapii statynami na terapię skojarzoną ezetymibem i statyną (11–15%).²⁶³

Donoszono, że równoczesne stosowanie ezetymibu i leków wiążących kwasy żółciowe (kolesewelam, kolestypol lub cholestyramina) powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 10–20% w porównaniu z przyjmowaniem leków wiążących kwasy żółciowe.²⁶⁴ Jednocześnie podawanie ezetymibu z inhibitorami PCSK9 również przynosi dodatkowy efekt.²⁶⁵

8.2.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową

Skuteczność ezetymibu w połączeniu z simwastatyną u chorych ze stenozą aortalną oceniano w badaniu Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)²⁶⁶ oraz u pacjentów z CKD w badaniu Study of Heart and Renal Protection (SHARP).²²² Zarówno w badaniu SEAS, jak i w badaniu SHARP wykazano zmniejszenie częstości występowania zdarzeń CV w grupie chorych przyjmujących simwastatynę i ezetymib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.^{266,267}

W badaniu Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) ezetymib dołączono do simwastatyny (w dawce 40 mg) u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (ACS).³³ Do leczenia statyną lub statyną w połączeniu z ezetymibem przydzielono losowo łącznie 18 144 osoby, w ciągu 7 lat obserwacji zdarzenie CV wystąpiło u 5314 uczestników. W grupie przyjmującej simwastatynę łącznie z ezetymibem odnotowano o 170 zdarzeń mniej (32,7% vs 34,7%; $p = 0,016$). Średnie stężenie LDL-C podczas badania wyniosło 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w grupie stosującej simwastatynę i 1,4 mmol/l (55 mg/dl) u pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu z simwastatyną. W tym badaniu klinicznym stwierdzono także zmniejszenie częstości występowania udarów niedokrwiennych o 21% ($p = 0,008$). Nie uzyskano natomiast danych wskazujących na szkodliwość dalszego zmniejszania stężenia LDL-C za pomocą ezetymibu. W grupie pacjentów, którzy już otrzymywali statyny po to, by osiągnąć docelowe wartości LDL-C, bezwzględne korzyści CV z dodania ezetymibu były niewielkie, ale znaczące i zgodne z oczekiwaniami płynącymi z metaanalizy CTT.²⁶⁸ Badanie potwierdziło więc tezę, że zmniejszenie stężenia LDL-C za pomocą środków innych niż statyny jest korzystne i bezpieczne. Korzystny wpływ ezetymibu potwierdzają również badania genetyczne mutacji w NPC1L1; stwierdzono, że naturalnie występujące mutacje, które inaktywują to białko, są związane ze zmniejszonym stężeniem LDL-C w osoczu i zmniejszonym ryzykiem CAD.^{526,269,270}

W połączeniu z wynikami innych badań²⁷¹ wnioski z badania IMPROVE-IT potwierdzają tezę, że ezetymib powinno się włączyć jako leczenie drugiego rzutu w skojarzeniu ze statyną, jeśli nie udało się osiągnąć celu terapeutycznego przy stosowaniu statyny w maksymalnej tolerowanej dawce albo jeśli nie można zastosować statyn.^{272,273}

8.2.4. Działania niepożądane i interakcje

Ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu metabolizowany do farmakologicznie czynnego glukuronidu ezetymibu. Zalecaną dawkę ezetymibu (10 mg/d) można przyjmować rano lub wieczorem, niezależnie od posiłków. Nie

stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku, płci ani rasy na farmakokinetykę ezetymibu, nie jest też konieczne modyfikowanie dawki u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek. Po zastosowaniu ezetymibu w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami niezwykle rzadko występuje zagrażająca życiu niewydolność wątroby. Wydaje się, że dodanie ezetymibu do terapii statynami nie zwiększa częstości występowania zwiększenia aktywności CK ponad wartości odnotowane podczas leczenia samymi statynami.²⁶¹

8.3. Leki wiążące kwasy żółciowe

8.3.1. 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 kolestypol, są żywicielami jonowymiennymi. W niektórych krajach dostępny jest także syntetyczny lek z tej grupy – kolesewelam. Leki wiążące kwasy żółciowe nie wchłaniają się do krążenia układowego, nie wpływają na nie również enzymy trawienne, a więc ich korzystne efekty kliniczne mają charakter pośredni. Poprzez wiązanie kwasów żółciowych zapobiegają one zwrotnemu wchłanianiu kompleksu leku połączonego z cholesterolem do krwi, dzięki czemu usuwają znaczną część kwasów żółciowych z krążenia jelitowo-wątrobowego. Pozbawiona żółci wątroba syntetyzuje jej więcej z wątrobowych zapasów cholesterolu, zwiększając w ten sposób zapotrzebowanie wątroby na cholesterol i zwiększając ekspresję LDLR, co powoduje zmniejszenie stężenia krążącego LDL.

8.3.2. Wpływ na lipidy

Podczas stosowania maksymalnych dawek: 24 g cholestyraminy, 20 g kolestypolu lub 4,5 g kolesewelamu obserwuje się zmniejszenie stężenia LDL-C o 18–25%. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenie HDL-C, stężenie TG może się natomiast zwiększyć u niektórych pacjentów.²⁷⁴ Kolesewelam może również zmniejszać stężenie glukozy u pacjentów z hiperglikemią.²⁷⁵

8.3.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową

W badaniach klinicznych leki wiążące kwasy żółciowe w znacznym stopniu przyczyniły się do wykazania, że zmniejszanie stężenia LDL-C jest skuteczną interwencją korzystnie wpływającą na częstość występowania zdarzeń CV u osób z hipercholesterolemią, a jej efekty zależą proporcjonalnie od stopnia zmniejszenia stężenia LDL-C. Warto jednak zauważyć, że badania te przeprowadzono przed wprowadzeniem wielu współcześnie stosowanych leków.²⁷⁶⁻²⁷⁸

8.3.4. Działania niepożądane i interakcje

Podczas przyjmowania leków wiążących kwasy żółciowe, nawet w małych dawkach, często występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej wzdęcia, zaparcia, dyspepsja i nudności), co ogranicza możliwości ich stosowania w praktyce. Działania niepożądane można zmniejszyć, rozpoczynając leczenie od małych dawek i podając lek z dużą ilością płynów. Dawkę powinno się ponadto zwiększać stopniowo. Donoszono o powodowanym przez te leki zmniejszeniu wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. U niektórych pacjentów mogą one również zwiększać stężenie TG.

Leki wiążące kwasy żółciowe wchodzi w ważne interakcje z wieloma często przepisywanymi lekami i w związku z tym powinno się je przyjmować albo 4 godziny przed innymi lekami, albo godzinę po nich. Kolesewelam jest lepiej tolerowany, rzadziej wchodzi w interakcje z innymi lekami i może być przyjmowany razem ze statynami i niektórymi innymi lekami.²⁷⁹

8.4. Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9)

8.4.1. Mechanizm działania

Ostatnio wprowadzono nową klasę leków – inhibitory PCSK9, które działają na białko (PCSK9) uczestniczące w kontroli LDLR.²⁸⁰ Zwiększenie stężenia lub funkcji 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, zmniejszenie stężenia lub czynności PCSK9 wiąże się natomiast ze zmniejszeniem osoczkowego stężenia LDL-C.²⁸¹ W opracowanych strategiach terapeutycznych uwzględniono głównie stosowanie przeciwciał monoklonalnych. Mechanizm ich działania polega na zmniejszeniu stężenia PCSK9 w osoczu, przez co białko to przestaje być dostępne i nie może się związać z LDLR. Ponieważ ta interakcja inicjuje wewnątrzkomórkową degradację LDLR, mniejsze stężenie krążącego PCSK9 prowadzi do zwiększenia ekspresji LDLR na powierzchni komórek, a przez to do zmniejszenia stężenia krążącego LDL-C w osoczu.²⁸¹ Obecnie jedynymi zarejestrowanymi inhibitorami PCSK9 są dwa w pełni ludzkie przeciwciała monoklonalne: alirokumab i ewolokumab. Leczenie statyną zwiększa stężenie krążącego PCSK9 w surowicy,²⁸² a zatem najlepszy efekt działania tych przeciwciał monoklonalnych uzyskuje się w połączeniu ze statynami.

8.4.2. Wpływ na lipidy

8.4.2.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
W badaniach klinicznych wykazano, że alirokumab i ewolokumab – same lub w skojarzeniu ze statynami i/lub innymi lekami hipolipemizującymi – istotnie zmniejszają stężenie LDL-C, średnio (w zależności od dawki) o 60%.

Skuteczność wydaje się w dużej mierze niezależna od podstawowego leczenia hipolipemizującego. W połączeniu z dużymi lub maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn terapia alirokumabem i ewolokumabem zmniejszała stężenie LDL-C o 46–73% w porównaniu z placebo i o 30% w porównaniu z ezetymibem. W grupie pacjentów, którzy nie mogą stosować statyn, leki hamujące PCSK9 podawane w skojarzeniu z ezetymibem zmniejszają stężenie LDL-C.²⁸³ Wykazano również, że zarówno alirokumab, jak i ewolokumab skutecznie zmniejszają stężenie LDL-C u pacjentów z grupy dużego ryzyka CV, w tym u pacjentów z DM.²⁸⁴

Ze względu na mechanizm działania leki z tej grupy skutecznie zmniejszają stężenie LDL-C u wszystkich pacjentów, u których występuje ekspresja LDLR w wątrobie. Ten schemat farmakoterapii jest skuteczny w znacznej większości przypadków, także u osób z HeFH i – choć w mniejszym stopniu – z HoFH z resztkową ekspresją LDLR. Słabo odpowiadają na nie osoby z HoFH pozbawione LDLR.²⁸⁵

8.4.2.2. Triglicerydy oraz cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Leki z tej grupy, skutecznie zmniejszające stężenie LDL-C, w zależności od schematu dawkowania zmniejszają również stężenie TG oraz zwiększają stężenie HDL-C i apoA-I. W badaniach II fazy ewolokumab zmniejszał stężenie TG o 26% i zwiększał stężenie HDL-C i apoA-I odpowiednio o 9 i 4%; podobne wyniki odnotowano dla alirokumabu.^{286,287} Działanie zmniejszające stężenie TG wymaga potwierdzenia w populacjach z większymi wyjściowymi stężeniami TG w osoczu.

8.4.2.3. Lipoproteina (a)

W przeciwieństwie do statyn hamowanie PCSK9 za pomocą przeciwciał monoklonalnych zmniejsza również stężenie Lp(a) w osoczu. Połączone wyniki badań II fazy wykazały, że takie leczenie prowadzi do zmniejszenia stężenia Lp(a) o około 30–40%.^{288,289} W ostatnich badaniach próbowano wyjaśnić ten mechanizm działania, ale nadal pozostaje on niejasny. Wydaje się jednak, że różni się on od mechanizmu występującego w przypadku statyn, które również wzmacniają funkcję LDLR, ale nie zmniejszają u ludzi stężenia krążącej Lp(a). Względny wpływ tego efektu na zmniejszenie ryzyka powinien zostać oceniony w odpowiednio zaprojektowanych badaniach klinicznych.

8.4.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową

Wstępne wyniki pochodzące z badań III fazy sugerują zmniejszenie częstości występowania zdarzeń CV zgodnie z osiągniętym zmniejszeniem stężenia LDL-C.^{286,290,291}

Niedawno zakończyły się dwa główne badania: Further Cardiovascular Outcomes Research

with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) oraz Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab (ODYSSEY Outcomes).^{119,120} Oba zaprojektowano podobnie w odniesieniu do zasad profilaktyki wtórnej i leczenia podstawowego; badane populacje obejmowały jednak odpowiednio pacjentów ze stabilną CHD, z chorobą tętnic obwodowych (PAD) oraz z udarem mózgu lub niedawnym (mediana 2,6 mies.) ACS w wywiadzie. Korzyści względne wahały się w zakresie 15–20% redukcji ryzyka pierwszorzędowych punktów końcowych. W obu badaniach zastosowano stosunkowo krótki okres obserwacji, a dowody z badań dotyczących statyn wskazują, że korzyści kliniczne wynikające ze zmniejszenia stężenia LDL mogą się pojawić dopiero po około roku,⁵¹ mogły więc one nie doszacować potencjalnego wpływu długoterminowego leczenia.^{120,290}

W badaniu FOURIER¹¹⁹ 27 564 pacjentów z ASCVD i stężeniem LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl), którzy otrzymywali leczenie statynami, przydzielono losowo do grupy otrzymującej ewolokumab lub do grupy placebo. U osób przyjmujących ewolokumab obserwowano zmniejszenie wyjściowej mediany stężenia LDL-C z 2,38 mmol/l (92 mg/dl) do średnio 0,78 mmol/l (30 mg/dl) po 48 tygodniach leczenia. Na zakończenie badania (mediana obserwacji 2,2 roku) stwierdzono, że leczenie ewolokumabem znacznie zmniejszało ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (złożonego ze zgonu CV, MI, udaru mózgu, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej) o 15% (hazard względny [HR] 0,85; 95% CI 0,79–0,92). Analiza czasu, po którym obserwuje się korzyści z leczenia, wykazała również, że w pierwszym roku były one mniejsze niż w kolejnych latach, co jest zgodne z mechanizmem działania statyn obserwowanym w metaanalizie CTT.²⁶⁸ W badaniu FOURIER stosowanie ewolokumabu nie zmniejszało ryzyka zgonu z przyczyn CV (HR 1,05; 95% CI 0,88–1,25) ani śmiertelności ogólnej.

W badaniu ODYSSEY Outcomes 18 924 pacjentów po hospitalizacji z powodu ostrego MI lub niestabilnej dławicy piersiowej, leczonych statynami i ze stężeniem LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl), nie-HDL-C $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) lub apoB ≥ 80 mg/dl, przydzielono losowo do grupy otrzymującej iniekcje alirokumabu lub do grupy placebo. W grupie leczonej alirokumabem po 12 miesiącach terapii obserwowano zmniejszenie średniego wyjściowego stężenia LDL-C z 2,38 mmol/l (92 mg/dl) do 1,24 mmol/l (48 mg/dl). Po trwającej 2,8 lat (mediana) obserwacji odnotowano 15% względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (złożonego ze zgonu z powodu CHD, MI niezakończonych zgonem, udaru niedokrwinnego mózgu lub niestabilnej

dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji; HR 0,85, 95% CI 0,78–0,93).¹²⁰ Chociaż w badaniu ODYSSEY wykazano istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej, był to jednak eksploracyjny punkt końcowy, niepoparty istotnym wpływem na ryzyko zgonu z przyczyn CV.

8.4.4. Działania niepożądane i interakcje

Przeciwciała monoklonalne anty-PCSK9 podaje się w iniekcji podskórnej co 2 tygodnie lub raz w miesiącu, w różnych dawkach, w zależności od zastosowanego preparatu. Nie wchodzi one w interakcje z lekami podawanymi doustnie, ponieważ nie zakłócają ich farmakokinetyki ani farmakodynamiki. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą swędzenie w miejscu wstrzyknięcia i objawy grypopodobne.²⁹² W niektórych badaniach odnotowano zgłaszane przez pacjentów pogorszenie funkcji neuropoznawczych.²⁹³ Wyniki badania EBBINGHAUS,²³¹ które zostało specjalnie zaprojektowane do wykrywania zmian funkcji neuropoznawczych, okazały się uspokajające, podobnie jak raporty bezpieczeństwa sporządzone w badaniach FOURIER i ODYSSEY. Badania wykorzystujące randomizację mendlowską sugerują również, że hamowanie PCSK9 może zwiększać ryzyko wystąpienia DM w wyniku efektu związanego z LDL-C, co widać najwyraźniej w przypadku statyn.²⁹⁴ Do tej pory nie ma jednak na ten temat danych z RCT.^{295–297} Konieczne są duże długoterminowe badania inhibitorów PCSK9, aby wykluczyć te i inne potencjalne działania niepożądane hamowania PCSK9.²⁹⁸ Wyniki 7-letniej obserwacji przeprowadzonej w ramach badania IMPROVE-IT wykazują, że długotrwałe utrzymywanie małego stężenia LDL-C nie wiąże się z żadnymi ewidentnymi działaniami niepożądanymi.²⁹⁹

Potencjalnym problemem, jaki się łączy z długotrwałym leczeniem przeciwciałami, jest pojawienie się autoprzeciwciał. Ewolokumab i alirokumab są w pełni ludzkimi przeciwciałami, a zatem teoretycznie jest mniej prawdopodobne, że indukują powstawanie autoprzeciwciał. Do chwili obecnej opisywano jedynie bardzo nieliczne przypadki wytwarzania przeciwciał przeciwko tym lekom i nie zaobserwowano zmniejszenia redukcji stężenia LDL-C, należy jednak obserwować skutki długotrwałego stosowania tych leków. Program rozwoju trzeciego inhibitora PCSK9, bococizumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem, przerwano z powodu stwierdzenia częstszego występowania przeciwciał neutralizujących, co z upływem czasu osłabiało działanie zmniejszające stężenie LDL-C, a także przyczyniało się do częstszego występowania odczynu w miejscu wstrzyknięcia.³⁰⁰ Mimo że inhibitory PCSK9 są bardzo skutecznymi lekami, które mogą zmniejszać stężenie LDL-C i ryzyko zdarzeń CV, kiedy się je dołączy do leczenia statyną i/lub ezetymi-

bem, z uwagi na koszty leczenia i ograniczone dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa, ich stosowanie można uznać za opłacalne jedynie u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem ASCVD, a w krajach o ograniczonych zasobach finansowych przeznaczonych na opiekę zdrowotną może się ono okazać w ogóle niemożliwe.

8.5. Lomitapid

Mikrosomalne białko przenoszące triglicerydy (MTP) przenosi TG i fosfolipidy z retikulum endoplazmatycznego do apoB, co jest niezbędnym etapem tworzenia VLDL. Hamowanie MTP zapobiega zatem tworzeniu się VLDL w wątrobie i chylomikronów w jelicie.

Lomitapid jest inhibitorem MTP przeznaczonym do leczenia HoFH; podaje się go doustnie raz dziennie. W otwartym jednoramiennym badaniu, w którym oceniano działanie zwiększanych dawek lomitapidu dodanych do terapii statyną, stosowanych łącznie z aferezą lub bez niej oraz z dietą niskotłuszczową,³⁰¹ zaobserwowano 50% zmniejszenie stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej po 26 tygodniach leczenia i 44% po 56 tygodniach. Wykazano również, że lomitapid zmniejsza częstość aferezy u pacjentów z HoFH. Należy podkreślić, że nie określono wpływu leku na CV punkty końcowe.

Na podstawie opisanego mechanizmu działania stwierdzono, że stosowanie lomitapidu wiąże się ze zwiększeniem stężenia aminotransferazy, co najprawdopodobniej odzwierciedla zwiększoną zawartość tłuszczu w wątrobie, a także słabą tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.^{301,302} Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego były w badaniach klinicznych najczęstszymi przeszkodami uniemożliwiającymi dalsze zwiększanie dawki lomitapidu.³⁰¹ Zauważono jednak, że zarówno częstość, jak i intensywność działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego zwykle zmniejszają się z czasem. Dlatego zalecanie lomitapidu wymaga starannej edukacji pacjenta oraz monitorowania parametrów czynności wątroby w okresie leczenia.

8.6. Mipomersen

Mipomersen jest antysensownym oligonukleotydem zdolnym do wiązania informacyjnego RNA (mRNA) apoB-100, który wyzwała selektywną degradację cząsteczek mRNA. Po iniekcji podskórnej oligonukleotydu jest preferencyjnie transportowany do wątroby, gdzie wiąże się ze specyficznym mRNA, zapobiegając translacji białka apoB, a w konsekwencji zmniejszając produkcję aterogennych lipidów i lipoprotein, w tym LDL i Lp(a).³⁰³ Stosowanie mipomersenu dołączanego do leków hipolipemizujących i diety jest wskazane w celu zmniejszenia stężenia LDL-C u pacjentów z HoFH. Mipomersen zo-

stał zarejestrowany przez amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA), ale nie dopuściła go jeszcze Europejska Agencja Leków (EMA).

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym u pacjentów leczonych mipomersenem są odczyny w miejscu wstrzyknięcia.³⁰⁴ Główne obawy dotyczące bezpieczeństwa mipomersenu wiążą się jednak z jego toksycznym wpływem na wątrobę. Może on prowadzić do rozwoju stłuszczenia wątroby. U osób leczonych mipomersenem stwierdzano znaczniejsze niż w grupie placebo zwiększenie zawartości tłuszczu w wątrobie w porównaniu z wartościami wyjściowymi.³⁰³ Skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia mipomersenem ocenia się obecnie u pacjentów z ciężką HeFH oraz u pacjentów nietolerujących statyn.

8.7. Fibraty

8.7.1. Mechanizm działania

Fibraty są agonistami receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu α (PPAR- α) i działają za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących między innymi różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. W rezultacie fibraty skutecznie zmniejszają stężenie TG, zarówno na czczo, jak i po posiłku, oraz cząsteczek remnantów lipoprotein o dużej zawartości TG.

8.7.2. Wpływ na lipidy

Kliniczne efekty działania fibratów na profil lipidowy różnią się w obrębie tej grupy leków, ale szacuje się, że ich stosowanie może się przyczynić do zmniejszenia stężenia TG o 50%, a LDL-C o $\leq 20\%$ (choć obserwuje się również paradoksalny niewielki wzrost LDL-C przy dużych stężeniach TG) oraz zwiększenia stężenia HDL-C o $\leq 20\%$. Wielkość efektu zależy w dużej mierze od wyjściowego stężenia lipidów.³⁰⁵ W długoterminowych badaniach interwencyjnych u osób z T2DM, ale bez zwiększonego stężenia TG wpływ fibratów – zarówno na zwiększenie stężenia HDL, jak i na zmniejszenie stężenia TG – okazał się istotnie mniejszy (odpowiednio ok. 5 i ok. 20%).^{306,307}

8.7.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową

Danych na temat klinicznych efektów działania fibratów dostarczyło przede wszystkim 6 RCT: Helsinki Heart Study (HHS), Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER), Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) oraz Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD). W ostatnim wymienionym badaniu dołączono fenofibrat do leczenia statyną.³⁰⁶⁻³¹¹ W oceniających CV punkty końcowe badaniach dotyczących fibratów zmniejszenie ryzyka wy-

dawało się proporcjonalne do stopnia zmniejszenia stężenia nie-HDL-C.⁵⁰

Mimo że w badaniu HHS stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka CVD pod wpływem gemfibrozilu, ani w badaniu FIELD, ani w badaniu ACCORD, w których stosowano fenofibrat, nie wykazano zmniejszenia łącznej częstości występowania zdarzeń CV. W badaniu LEADER, które obejmowało mężczyzn z chorobą tętnic kończyn dolnych, nie stwierdzono, by bezafibrat prowadził do istotnego klinicznie zmniejszenia częstości występowania połączonych punktów końcowych w zakresie CVD. Donoszono o zmniejszeniu częstości występowania MI niezakończonych zgonem, choć często dopiero w analizach *post hoc*. Efekt był najbardziej widoczny u osób ze zwiększonym stężeniem TG / małym stężeniem HDL-C. Dane na temat innych rodzajów zdarzeń pozostają jednak niejednoznaczne. Tylko w jednym badaniu (ACCORD), oceniano efekty dołączenia fibratu do statyny. W dwóch niedawnych metaanalizach nie stwierdzono łącznych korzyści z leczenia.^{312,313} Wyniki innych metaanaliz wskazują na zmniejszenie częstości występowania głównych zdarzeń CV u pacjentów z dużym stężeniem TG i małym stężeniem HDL-C leczonych fibratami, ale nie łączy się to ze zmniejszeniem śmiertelności z powodu CVD ani umieralności ogólnej.³¹⁴⁻³⁶¹ Łączną skuteczność fibratów w zakresie wpływu na CVD wypada więc znacznie gorzej niż w przypadku statyn. Ostatnio donoszono, że nowy selektywny modulator PPAR- α (pemafibrat) cechuje się istotną skutecznością w zmniejszaniu stężenia TRL.³¹⁷ Obecnie trwa badanie Pemafibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides IN patients with diabetes (PROMINENT), które uwzględni CVD punkty końcowe i zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności pemafibratu u około 10 000 pacjentów obciążonych dużym ryzykiem, chorujących na DM, z dużym stężeniem TG i małym stężeniem HDL-C.³¹⁸ Podsumowując, należy stwierdzić, że potencjalne korzyści CV wynikające ze stosowania fibratów wymagają dalszego potwierdzenia.

8.7.4. 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%).³¹⁹ Najlepiej znanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem fibratami są miopatia, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz kamica żółciowa.³¹⁹ Stwierdzono, że ryzyko miopatii w przypadku monoterapii fibratem (głównie gemfibrozylem) jest 5,5-krotnie większe niż w przypadku leczenia statyną i zmienia się w zależności od rodzaju fibratów i kojarzonych z nimi statyn. Przyczyniają się do tego interakcje farmakologiczne zależne od metabolizmu różnych fibratów i szlaków glukuronidacji

statyn. Gemfibrozyl hamuje metabolizm statyn poprzez szlak glukuronidacji, co prowadzi do znacznego zwiększenia ich stężenia w osoczu.³²⁰ Ponieważ fenofibrat ma inne szlaki farmakokinetyczne niż gemfibrozyl, ryzyko miopatii jest znacznie mniejsze w przypadku terapii skojarzonej fenofibratem i statyną.³¹⁹

Donoszono, że fibraty jako klasa zwiększały stężenie kreatyniny i homocysteiny w surowicy zarówno w badaniach krótko-, jak i długoterminowych. Wydaje się, że następujące pod wpływem fibratu zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy jest w pełni odwracalne, kiedy się przerwie stosowanie leku. Dane z metaanaliz wskazują, że zmniejszenie oszacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR) w żaden sposób nie wiąże się z niekorzystnym wpływem na czynność nerek.³¹⁵ Z fibratami łączy się nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.³²¹ Uważa się, że wywoływane przez fibraty zwiększenie stężenia homocysteiny w zasadzie nie wpływa na ryzyko CVD. Indukowane fibratami zwiększenie stężenia homocysteiny może jednak ograniczać zwiększenie stężenia zarówno HDL-C, jak i apoA-I, co może się przyczyniać do mniejszych niż przewidywane korzyści z leczenia fenofibratem w zakresie CV punktów końcowych.³²²

8.8. Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3

8.8.1. Mechanizm działania

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

8.8.2. Wpływ na lipidy

Kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 zmniejszają stężenie TG, ale na inne lipoproteiny oddziałują w niewielkim stopniu. Do wykazania zasadności powszechnego stosowania preparatów kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 dostępnych na receptę (zarejestrowanych jako leki) potrzeba bardziej szczegółowych danych z badań klinicznych.³²³ Zalecane łączne dawki EPA i DHA stosowane w celu zmniejszenia stężenia TG wahają się od 2 do 4 g/d. W trzech niedawnych badaniach, którymi objęto osoby z dużym stężeniem TG otrzymujące EPA, stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia TG w surowicy – nawet o 45% (w zależności od dawki).³²⁴⁻³²⁶ Skuteczność kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w zmniejszaniu stężenia TG w surowicy oceniono również w me-

taanalizach.¹⁵⁷ Niedawno opublikowane badanie Epanova for Lowering Very high triglycerides II (EVOLVE II) potwierdziło skuteczność kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w zmniejszaniu stężenia TG w surowicy.³²⁷

8.8.3. Wpływ na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową

Metaanaliza danych z bazy Cochrane, obejmująca 112 059 uczestników 79 badań, nie wykazała ogólnego wpływu PUFA z grupy omega-3 ani na śmiertelność całkowitą (ryzyko względne [RR] 0,98; 95% CI 0,90–1,03), ani na zdarzenia CV (RR 0,99; 95% CI 0,94–1,04). Zaproponowano jedynie, że kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 zmniejszają ryzyko zdarzeń związanych z CHD (RR 0,93; 95% CI 0,88–0,97).³²⁸ W opublikowanym ostatnio badaniu A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND),³²⁹ w którym 15 480 chorych na DM, ale bez ASCVD, przydzielono losowo do grupy otrzymującej kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 lub grupy placebo, podczas trwającej średnio 7,4 roku obserwacji nie wykazano istotnej różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych (RR 1,00; 95% CI 0,91–1,09).

Dane pozostają niejednoznaczne, a skuteczność kliniczna kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 wydaje się związana z efektami nie-lipidowymi.^{330,331} Ponadto badania oceniające kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 ucierpiały z powodu zastosowania zbyt małej dawki (1 g/d), która nie mogła istotnie wpłynąć na stężenie lipidów w osoczu, jako że do zmniejszenia stężenia TG w osoczu konieczne jest zastosowanie >2 g/d. Celem badania Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial (REDUCE-IT)¹⁹⁵ była ocena potencjalnego korzystnego wpływu stosowania kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (EPA) na punkty końcowe w zakresie ASCVD u osób ze zwiększonym stężeniem TG w surowicy. W badaniu wzięło udział około 8000 pacjentów leczonych statynami, ze stężeniem LDL-C w zakresie 1,0–2,6 mmol/l (41–100 mg/dl) i różnymi czynnikami ryzyka CV, w tym utrzymującym się zwiększonym stężeniem TG w zakresie 1,7–5,6 mmol/l (150–499 mg/dl) i stwierdzoną ASCVD lub DM oraz ≥1 dodatkowym czynnikiem ryzyka CV. Zastosowanie dużych dawek (2 g 2 × dz.) EPA (olej mineralny) spowodowało względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) o około 25% w porównaniu z placebo (p < 0,001). Obecnie trwa kolejne kontrolowane placebo RCT pod nazwą Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH),³³² które ma na celu ustalenie, czy redukcja stężenia TRL i remnantów u osób leczonych statynami zapewni dodatkowe zmniejszenie ryzyka ASCVD. Niedawno opublikowano

wyniki badania VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL), które przeprowadzono według schematu 2 × 2, przydzielając losowo (w stosunku 1:1) zdrowych uczestników do grupy otrzymującej witaminę D₃ (w dawce 2000 IU/d) w porównaniu z placebo oraz do grupy otrzymującej kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 (1 g/d w postaci kapsułki oleju rybnego zawierającej 840 mg kwasów tłuszczowych z grupy omega-3, w tym 460 mg EPA i 380 mg DHA) w porównaniu z placebo. W 5-letniej obserwacji wykazano, że oceniana suplementacja – zarówno podawanie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w dawce 1 g/d, jak i witaminy D₃ w dawce 2000 IU/d – okazała się nieskuteczna w profilaktyce pierwotnej zdarzeń CV oraz chorób nowotworowych u zdrowych mężczyzn i kobiet w średnim wieku.³³³

8.8.4. Bezpieczeństwo i interakcje

Podawanie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 wydaje się bezpieczne i pozbawione istotnych klinicznie interakcji. Najczęstszym działaniem niepożądanym są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Przeciwwskazaniem do podawania kwasów omega-3 może jednak zwiększać skłonność do krwawień, szczególnie gdy stosuje się je łącznie z kwasem acetylosalicylowym i/lub kłopotodogrelem. Ostatnio opublikowano dane z jednego badania, w którym wykazano, że duży udział PUFA z grupy omega-3 w diecie wiąże się z ryzykiem raka prostaty.³³⁴

8.9. Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy działa przede wszystkim w wątrobie i tkance tłuszczowej. W wątrobie hamuje on aktywność acylotransferazy diacyloglicerolu typu 2 (DGAT-2), co prowadzi do zmniejszenia wydzielania cząsteczek VLDL przez wątrobę, a ponadto znajduje odzwierciedlenie w zmniejszeniu stężenia zarówno cząsteczek IDL, jak i cząsteczek LDL.³³⁵ Kwas nikotynowy zwiększa stężenie HDL-C i apoA-I głównie dzięki stymulowaniu wytwarzania apoA-I w wątrobie.³³⁵ Dwa duże RCT, w których oceniano kwas nikotynowy – jedno z niacyną podawaną w postaci o przedłużonym uwalnianiu,⁶⁶ drugie z niacyną w skojarzeniu z laropirantem⁶⁷ – nie wykazały korzyści z leczenia, stwierdzono natomiast częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych. W Europie nie ma obecnie żadnego dopuszczonego do obrotu leku zawierającego kwas nikotynowy.

8.10. Inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu

Dotychczas najskuteczniejszą farmakologiczną metodą zwiększania małego stężenia HDL-C jest bezpośrednie hamowanie CEPT przez drobno-cząsteczkowe inhibitory, które mogą powodować zwiększenie stężenia HDL-C o ≥100% (w zależności od dawki). Torcetrapib oceniano w badaniu Investigation of Lipid Level Management to

Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE), ale zostało ono przerwane z powodu zwiększonej śmiertelności.³³⁶ Dalcetrapib zwiększa stężenie HDL-C o 30–40% bez zauważalnego wpływu na stężenie LDL-C, co pozwoliło przywrócić się strategii leczenia ukierunkowanej jedynie na zwiększenie stężenia HDL-C. W badaniu dal-OUTCOMES nie wykazano jednak żadnych korzyści ze stosowania dalcetrapibu u pacjentów po ACS. Skuteczność ewacetrapibu, który zwiększa stężenie HDL-C o 130% i zmniejsza stężenie LDL-C o 37%, oceniano w badaniu ACCELERATE,⁶³ lecz ostatecznie je przerwano z powodu braku efektów. Anacetrapib, który zwiększa stężenie HDL-C i apoA-I (odpowiednio o 104 i 36%) i zmniejsza stężenie LDL-C i apoB (odpowiednio o 17 i 18%), był przedmiotem przeprowadzonego ostatnio badania REVEAL. W 4,1-letnim okresie obserwacji (mediana) stwierdzono, że jego stosowanie przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia głównych zdarzeń wieńcowych o 9%.⁶⁴ Wielkość względnej redukcji ryzyka wydawała się spójna ze stopniem redukcji stężenia LDL-C lub nie-HDL-C.³³⁷ Lek nie został jednak zgłoszony do rejestracji przez właściwe organy.

8.11. Perspektywy na przyszłość

8.11.1. Nowe metody zmniejszania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości

Alternatywne podejście ukierunkowane na PCSK9 polega na interferencji z RNA. W badaniu I i II fazy inclisiran – mała interferująca cząsteczka RNA (siRNA), która hamuje syntezę PCSK9 – zmniejszała stężenie LDL-C nawet o 50%, w zależności od dawki. Zmniejszone stężenia PCSK9 i LDL-C utrzymywały się przez ≤6 miesięcy.^{338,339} Nie zaobserwowano przy tym poważnych zdarzeń niepożądanych. Obecnie toczy się zaplanowane na 5 lat (średnia) badanie HPS4/TIMI65/ORION4, w którym porównuje się inclisiran z placebo w grupie 15 000 pacjentów po przebytym MI lub udarze mózgu.

Kwas bempediowy jest nową, pierwszą w swojej klasie, małą cząsteczką podawaną doustnie, która hamuje syntezę cholesterolu poprzez hamowanie działania liazy cytrynianowej ATP, enzymu cytozolowego występującego w szlaku metabolicznym cholesterolu przed reduktazą 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A.³⁴⁰ Jego działanie oceniano dotychczas u chorych na DM oraz u pacjentów z „nietolerancją” statyn lub bez niej. Kwas bempediowy w monoterapii zmniejsza stężenie LDL-C o około 30%, a w połączeniu z ezetymibem o około 50%. Obecnie ocenia się ten lek w badaniach III fazy, z których część już się zakończyła.^{341,342}

8.11.2. Nowe metody zmniejszania stężenia lipoprotein o dużej zawartości triglicerydów oraz ich remnantów

Ponieważ badania genetyczne wskazują, że niedobór białka podobnego do angiopoetyny 3

(ANGPTL3) chroni przed miażdżycą i że jest to związek przyczynowy,³⁴³ trwają prace nad przeciwciałem przeciwko ANGPTL3 (ewinakumab). Wykazano, że ewinakumab zmniejsza stężenie TG, LDL-C i Lp(a) u pacjentów z HoFH.³⁴⁴ Innym obecnie badanym podejściem jest hamowanie wytwarzania ANGPTL3 z wykorzystaniem antysensownych oligonukleotydów.³⁴⁵ IONIS-ANGPTL3-LRx, antysensowny oligonukleotyd, którego punktem uchwytu jest ANGPTL3, inne krytyczne białko w usuwaniu TRL, zmniejsza stężenie TG w osoczu o około 85%. Przyszłość może nam więc dostarczyć narzędzi, które się przyczynią do lepszego usuwania TRL, co może znaleźć odzwierciedlenie w ograniczeniu aterogennego działania cząsteczek remnantów.

Szybki rozwój technologii wyciszania genów umożliwił ukierunkowanie działań na białka (apoC-III), które mają kluczowe znaczenie w regulacji procesów usuwania TRL. Opracowano antysensowny oligonukleotyd drugiej generacji ukierunkowany na mRNA apoC-III.³⁴⁶ Bezpieczeństwo i skuteczność volanesorsenu u pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG oceniono w dwóch badaniach III fazy.^{347,348} Lek zmniejszył stężenie TG w osoczu o 70%, a apoC-III o 80–90%.³⁴⁹ EMA wydała niedawno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Waylivra (volanesorsen) do stosowania jako uzupełnienie diety u dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym zespołem rodzinnej chylomikronemii (FCS), obciążonych dużym ryzykiem zapalenia trzustki, u których odpowiedź na dietę i terapie zmniejszające stężenie TG była niewystarczająca.

8.11.3. Nowe metody zwiększania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Chociaż badania genetyczne sugerują, że małe stężenie HDL-C nie jest przyczyną ASCVD, co podaje w wątpliwość znaczenie przyszłych metod leczenia ukierunkowanych na zwiększenie stężenia HDL-C w zapobieganiu CVD, na horyzoncie pojawiają się istotne osiągnięcia w zakresie poszukiwania skutecznych środków zwiększających stężenie HDL-C oraz apoA-I z towarzyszącymi korzyściami w odniesieniu do miażdżycy i ryzyka zdarzeń CV. Z jednej strony zainteresowanie skupia się na peptydach naśladujących apoA-I i rekombinowanych formach HDL posiadających potencjał przebudowy cząstek HDL *in vivo* i zwiększonej aktywności kardioprotekcyjnej.³⁵⁰ Z drugiej strony opracowuje się substancje, które zwiększają katabolizm TRL, takie jak antysensowny oligonukleotyd do apoC-III, i które w HTG prowadzą do jednoczesnego zmniejszenia stężenia TG (o ok. 70%) i znacznego zwiększenia stężenia HDL-C (o ok. 40%).³⁵¹ Co jednak ważne, nadal nie rozumiemy związku między sposobem zwiększania stężenia HDL/apoA-I a możliwym przeciwmiażdżycowym działaniem cząstek HDL.

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się przepisywanie statyn w dużych dawkach aż do największej dawki tolerowanej przez pacjenta w celu osiągnięcia celów leczenia określonych dla poszczególnych poziomów ryzyka ^{32,34,38}	I	A
Jeżeli przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto wartości docelowych, ^c zaleca się połączenie statyny z ezetymibem ³³	I	B
W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, ale bez FH, u których nie osiągnięto celów leczenia w zakresie LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, można rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9	IIb	C
W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których nie osiągnięto celów leczenia ^c mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 ^{119,120}	I	A
U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których nie osiągnięto celów leczenia ^c mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	I	C
Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu ^{197,265,353}	IIa	C
Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia), można również rozważyć dodanie do ezetymibu inhibitora PCSK9 ^{197,265,353}	IIb	C
Jeśli cel leczenia ^c nie zostanie osiągnięty, można rozważyć połączenie statyn z lekami wiążącymi kwasy żółciowe	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c definicje – zob. TAB. 7

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

8.11.4. Nowe metody zmniejszania stężenia lipoproteiny (a)

Innym badanym podejściem jest selektywne zmniejszanie stężeń Lp(a). W warunkach klinicznych ocenia się obecnie terapie z użyciem RNA. Wyniki badań dotyczących stosowania antysensownego oligonukleotydu u pacjentów z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem Lp(a) wykazały, że przyczynia się on do zmniejszenia stężenia Lp(a) o >90%.³⁵² Podejście to poddano ocenie w trwających właśnie badaniach II i III fazy, planuje się ponadto badanie z klinicznymi punktami końcowymi, aby sprawdzić, czy zmniejszenie stężenia Lp(a) przekłada się na redukcję ryzyka.

8.12. Strategie kontroli stężenia cholesterolu w osoczu

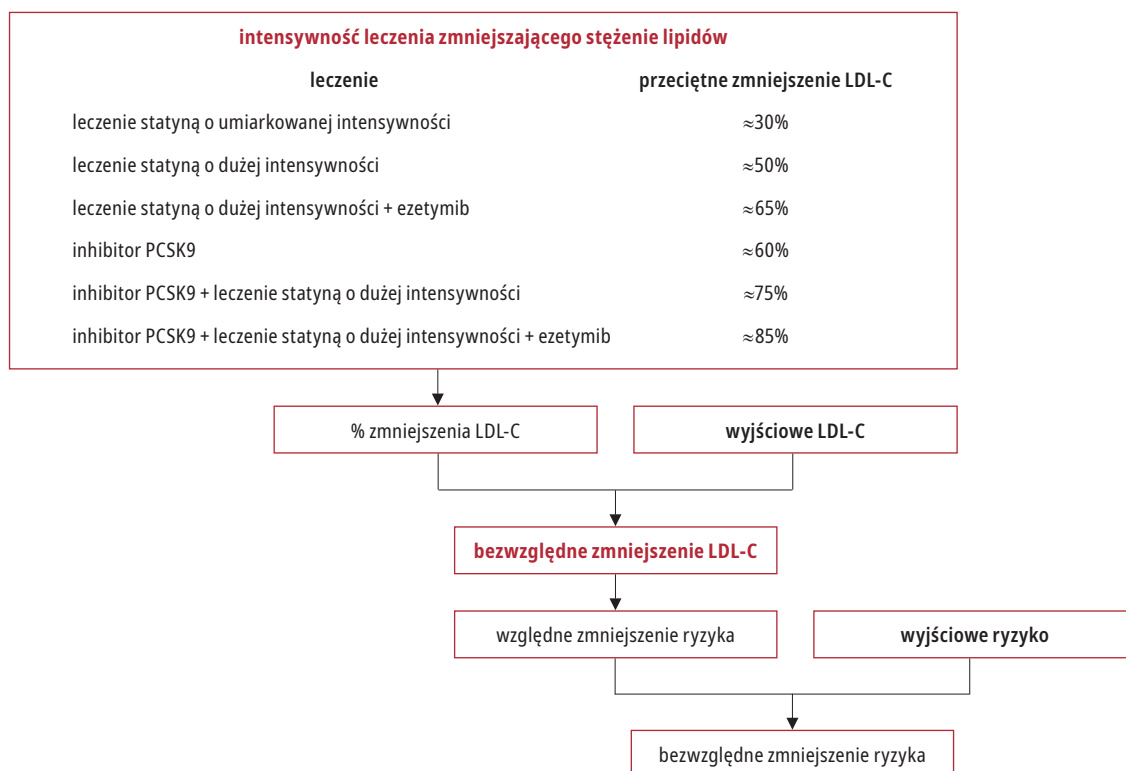
Chociaż u wielu pacjentów docelowe wartości LDL-C osiąga się dzięki monoterapii, znaczna część pacjentów z grupy dużego ryzyka lub ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C wymaga dodatkowego leczenia. W takim przypadku uzasadniona jest terapia skojarzona. U osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem oraz z dużym ryzykiem utrzymującym się pomimo leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej dawce zaleca się dodanie ezetymibu, a jeśli i to nie wystarczy do osiągnięcia celów terapeutycznych – dołączenie inhibitora PCSK9 (zob. RYC. 4 i Zalecenia dotyczące farmakologicznego zmniejszania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości). Warto zauważyć, że możliwe jest

również dodanie inhibitora PCSK9 bezpośrednio do statyny (RYC. 4).^{120,290}

Jak pokazano na RYCINIE 3, u danej osoby można oszacować oczekiwane korzyści kliniczne z leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C. Zależą one od intensywności terapii, wyjściowego stężenia LDL-C oraz wyjściowego szacowanego ryzyka ASCVD. Ten prosty algorytm może pomóc lekarzom wybrać odpowiednią metodę leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C i oszacować spodziewane korzyści, co ułatwi przeprowadzenie rozmowy z pacjentami. Przejrzyste podsumowanie informacji dotyczących bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C, które można osiągnąć dzięki różnym strategiom terapeutycznym w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C, prezentuje TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3.

8.13. Strategie kontroli stężenia triglicerydów w osoczu

Chociaż ryzyko CVD zwiększa się, gdy stężenie TG na czczo wynosi >1,7 mmol/l (>150 mg/dl),⁵⁶ stosowanie leków zmniejszających stężenie TG można rozważyć tylko u pacjentów z grupy dużego ryzyka, jeśli stężenie TG >2,3 mmol/l (>200 mg/dl) i nie udaje się go zmniejszyć, wprowadzając zmiany stylu życia. Dostępne interwencje farmakologiczne obejmują statyny, fibraty, inhibitory PCSK9 i PUFA z grupy omega-3. W metaanalizie 10 badań wykazano, że u osób leczonych różnymi lekami zmniejszającymi stężenie TG w surowicy (fibraty, niacyna i PUFA z grupy omega-3) ryzyko zdarzeń CV zmniejszyło się o 12%.³⁵⁴



RYCINA 3. Przewidywane korzyści kliniczne z leczenia zmniejszającego stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości. U każdej osoby można oszacować przewidywane korzyści kliniczne z zastosowania leczenia zmniejszającego stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości. Zależą one od intensywności leczenia, wyjściowego stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości, przewidywanej osiągniętej bezwzględnej redukcji stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości i wyjściowego oszacowanego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy. Należy wybrać odpowiednią intensywność leczenia, aby osiągnąć zalecane względne zmniejszenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości w oparciu o oszacowane dla danej osoby ryzyko chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą. Mnożąc względne zmniejszenie stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości przez wyjściowe stężenia tego parametru w danej osoby, szacuje się oczekiwane bezwzględne zmniejszenie stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości, które prawdopodobnie można osiągnąć, stosując takie leczenie. Ponieważ bezwzględne zmniejszenie stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości o każde 1 mmol/l wiąże się ze zmniejszeniem o 20% ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, większe bezwzględne zmniejszenie cholesterolu lipoprotein o małej gęstości prowadzi do większego względnego zmniejszenia ryzyka. Mnożąc względne zmniejszenie ryzyka, które się oczekuje w przypadku osiągnięcia bezwzględnego zmniejszenia stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości przez oszacowane dla danej osoby wyjściowe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych związane z miażdżycą, uzyskuje się przewidywane bezwzględne zmniejszenie ryzyka dla danej osoby

Skróty: LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

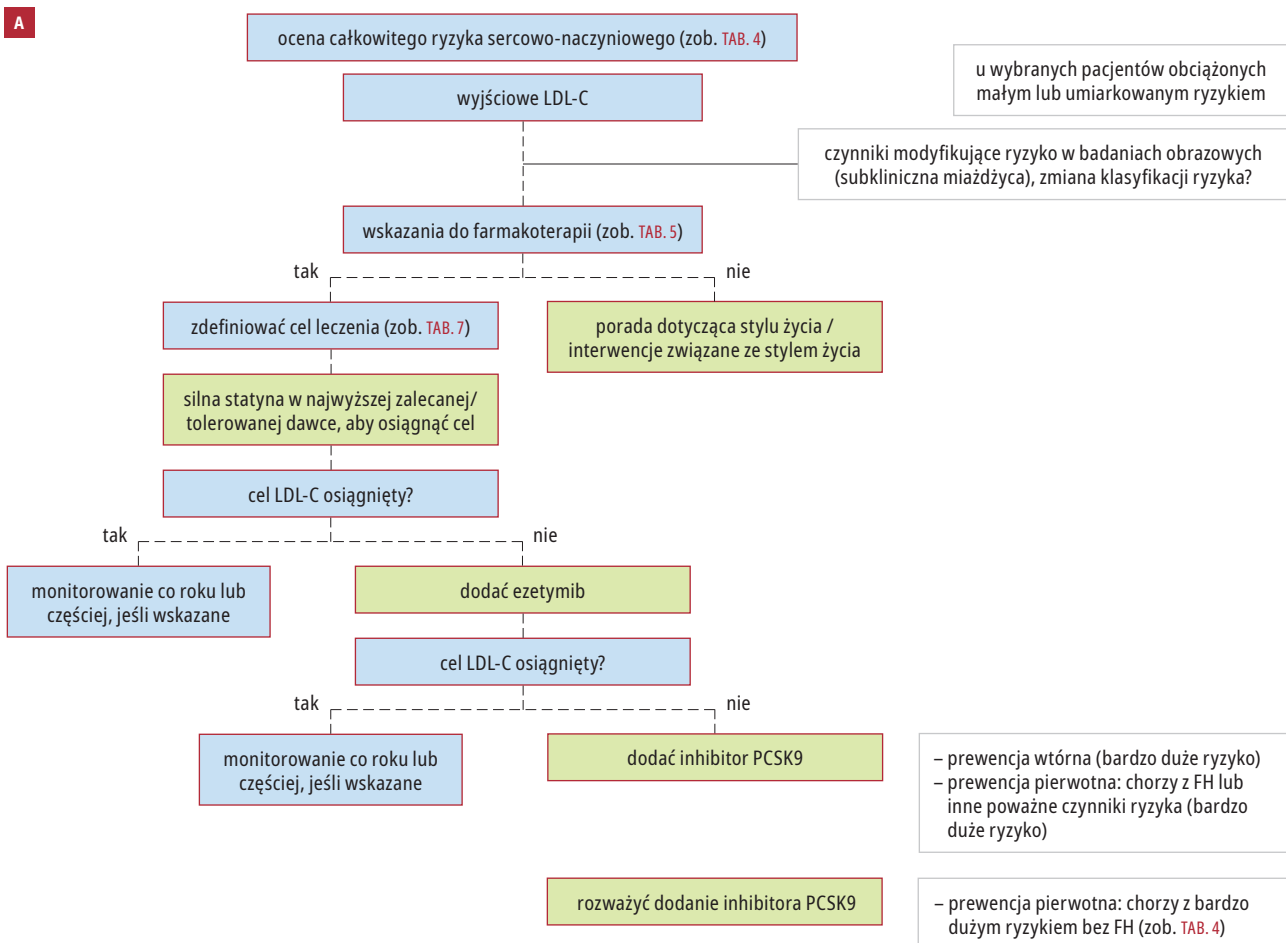
Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z hipertriglicerydemią

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się stosowanie statyn jako leków pierwszego wyboru w celu redukcji ryzyka CVD w grupie pacjentów dużego ryzyka z HTG (stężenie TG >2,3 mmol/l [>200 mg/dl]) ³⁵⁵	I	B
U pacjentów dużego (lub bardzo dużego) ryzyka ze stężeniem TG w zakresie 1,5–5,6 mmol/l (135–499 mg/dl) pomimo leczenia statynami należy rozważyć zastosowanie PUFA z grupy omega-3 (icosapent etylowy 2 × 2 g/d) w skojarzeniu ze statynami ¹⁹⁴	IIa	B
W prewencji pierwotnej u pacjentów, u których osiągnięto docelowe wartości LDL-C, a stężenie TG jest >2,3 mmol/l (>200 mg/dl), można rozważyć stosowanie fenofibratu lub bezafibratu w skojarzeniu ze statynami ^{305-307,356}	IIb	B
W grupie pacjentów dużego ryzyka, u których osiągnięto docelowe wartości LDL-C, a stężenie TG jest >2,3 mmol/l (>200 mg/dl), można rozważyć stosowanie fenofibratu lub bezafibratu w skojarzeniu ze statynami ^{305-307,356}	IIb	C

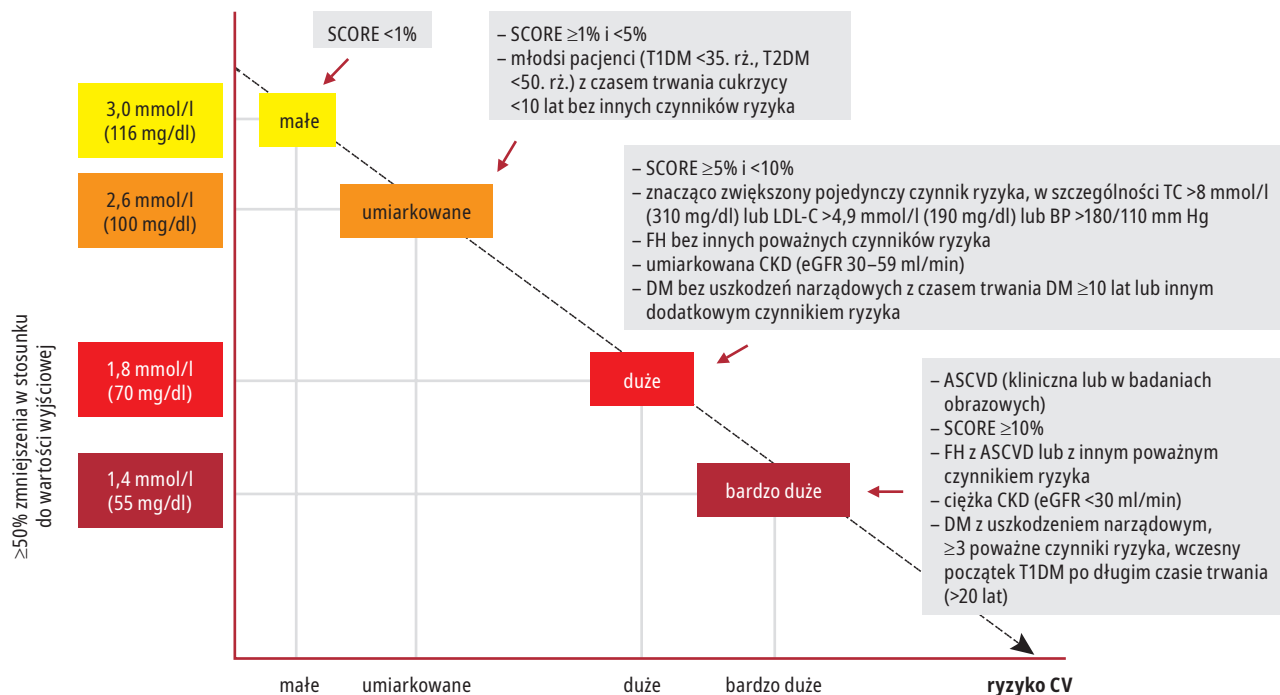
^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności danych

Skróty: CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, HTG – hipertriglicerydemia, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe, TG – triglicerydy



B cele terapeutyczne dla LDL-C



RYCINA 4. A – algorytm leczenia w celu farmakologicznego zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości. **B** – cele terapeutyczne dla cholesterolu lipoprotein o małej gęstości w przypadku poszczególnych kategorii całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, BP – ciśnienie tętnicze, CKD – przewlekła choroba nerek, CV – sercowo-naczyniowy, DM – cukrzyca, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2, TC – cholesterol całkowity

W opublikowanym ostatnio badaniu REDUCE-IT¹⁹⁴ wykazano w 4,9-letnim okresie obserwacji (mediana), że stosowanie icosapentu etylowego, wysoko oczyszczonego i stabilnego EPA, w dużych dawkach (2 g 2 × dz.) u leczonych statynami pacjentów obciążonych dużym ryzykiem CV i stężeniem TG na czczo mieszczącym się w zakresie 1,52–5,63 mmol/l (135–499 mg/dl) przyczyniło się do istotnego zmniejszenia (o około ¼) ryzyka incydentów niedokrwienych, w tym zgonu z przyczyn CV. Badanie VITAL wykazało z kolei, że w 5-letniej obserwacji kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 stosowane w mniejszej dawce (1 g/d) nie były skuteczne w pierwotnej prewencji zdarzeń CV ani chorób nowotworowych u zdrowych mężczyzn i kobiet w średnim wieku.³³³ Zalecenia dotyczące postępowania w HTG przedstawiono na s. 45.

9. Leczenie dyslipidemii w różnych sytuacjach klinicznych

9.1. Dyslipidemie rodzinne

Stężenie lipidów w osoczu jest w bardzo dużym stopniu determinowane przez czynniki genetyczne. W najbardziej ekstremalnych postaciach manifestuje się to jako hiperlipidemia rodzinna. Zidentyfikowano szereg jednogenowych zaburzeń lipidowych, z których najczęstsza jest FH, silnie związana z CVD (TAB. 11). U pacjentów z dyslipidemią charakteru dziedziczenia zwykle nie wskazuje na istotne zaburzenie dotyczące pojedynczego genu (postać jednogenowa), które można by uznać za przyczynę obserwowanych nieprawidłowości. Zaburzenia lipidowe wynikają wówczas raczej z odziedziczenia więcej niż jednego wariantu genu wpływającego na metabolizm lipoprotein, który sam w sobie może mieć stosunkowo niewielkie znaczenie, ale w połączeniu z innym wariantem (lub ich większą liczbą) zyskuje silniejszy wpływ na stężenie TC, TG lub HDL-C. Mówimy wtedy o dziedziczeniu wielogenowym.³⁵⁷ Duże stężenia LDL-C i TG lub małe stężenie HDL-C stwierdza się często u kilku członków rodziny.

9.1.1. Rodzinna hiperlipidemia mieszana

Rodzinna hiperlipidemia mieszana (FCH) jest bardzo częstym zaburzeniem lipidowym (1:100–200). FCH charakteryzuje się zwiększonym stężeniem LDL-C, TG lub obu tych parametrów i jest ważnym czynnikiem prowadzącym do przedwczesnej CAD. FCH jest chorobą złożoną, a jej fenotyp zależy od interakcji wielu genów odpowiedzialnych za podatność i czynników środowiskowych. Charakterystyczne dla tej choroby jest znaczne nakładanie się fenotypu dyslipidemicznego z T2DM i MetS. Nawet w obrębie jednej rodziny występuje duża między- i wewnątrzrodzinna zmienność parametrów lipidowych (TG, LDL-C, HDL-C i apoB). FCH nie ma komponentu jednogenowego i nie wiąże się z pojedynczą przyczyną genetyczną, ale typowe dla niej jest zwiększone stężenie

LDL-C i/lub TG.^{358,359} W praktyce klinicznej często się zdarza, że rozpoznanie FCH zostaje przeoczone. Osoby, u których najprawdopodobniej występuje FCH, można zidentyfikować, przyjmując, że za rozpoznaniem przemawia łączne występowanie stężenia apoB >120 mg/dl i stężenia TG >1,5 mmol/l (133 mg/dl) oraz przedwczesna CVD w wywiadzie rodzinnym.³⁶⁰

Koncepcja FCH przydaje się również w praktyce klinicznej podczas oceny ryzyka CV. Podkreśla ona znaczenie zarówno wywiadu rodzinnego podczas podejmowania decyzji co do intensywności leczenia dyslipidemii, jak i związku zwiększonego stężenia LDL-C z większym ryzykiem CV, jeżeli jednocześnie występuje HTG. Leczenie statynami przynosi takie samo względne zmniejszenie ryzyka CV zarówno osobom z HTG, jak i bez niej. Ponieważ jednak ryzyko bezwzględne jest często większe u osób z HTG, mogą one odnosić większe korzyści z leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C.

9.1.2. Hipercholesterolemia rodzinna

9.1.2.1. Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna to często występująca jednogenowa, dziedziczona w sposób dominujący dyslipidemia, która przyczynia się do przedwczesnej CVD z powodu utrzymującego się przez całe życie zwiększonego stężenia LDL-C w osoczu. Jeżeli stan ten pozostawi się bez leczenia, u mężczyzn z heterozygotyczną FH CAD rozwija się typowo przed ukończeniem 55. rz., a u kobiet przed ukończeniem 60. rz. Szacuje się, że u osób z potwierdzoną lub prawdopodobną HeFH ryzyko CHD jest zwiększone co najmniej 10-krotnie. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie mogą jednak istotnie zmniejszyć ryzyko CAD.

Częstość występowania HeFH w populacji szacuje się na 1:200–250,³⁶¹ co oznacza, że całkowita liczba chorych na całym świecie może wynosić 14–34 mln,^{362,363} z czego niewielka część została zdiagnozowana i otrzymuje odpowiednie leczenie.

FH jest chorobą jednogenową spowodowaną mutacjami utraty funkcji w genach *LDLR* lub *apoB* lub mutacją wzmocnienia funkcji w genie *PCSK9*; około 95% przypadków FH jest spowodowanych mutacjami genu *LDLR*. Zidentyfikowano ponad 1000 różnych mutacji genu *LDLR* powodujących FH. Różne mutacje powodują osłabienie lub całkowitą utratę funkcji, przy czym ta ostatnia wiąże się z cięższą hipercholesterolemią i CVD.

Rozpoznanie FH opiera się w większości przypadków na obrazie klinicznym. Często stosuje się kryteria Dutch Lipid Clinic Network, które przedstawiono w TABELI 12. Wykorzystuje się ponadto kryteria z rejestru Simone Broome oraz kryteria WHO.^{364,365}

TABELA 11. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu lipoprotein

Choroba	Częstość występowania	Gen(y)	Wpływ na lipoproteiny
HeFH	1 na 200–250	<i>LDLR</i> <i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	↑ LDL-C
HoFH	1 na 160 000–320 000	<i>LDLR</i> <i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	↑↑ LDL-C
FCH	1 na 100/200	<i>USF1</i> + geny modyfikujące	↑ LDL-C, ↑ VLDL-C, ↑ apoB
rodzinna dysbetalipoproteinemia	1 na 5000	<i>APOE</i>	↑↑ IDL i remnanty chylomikronów (βVLDL)
rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej (rodzinny zespół chylomikronemii)	2 na 10 ⁶	<i>LPL</i> <i>APOC2</i> <i>APOAV</i> , <i>GPIHBP1</i> <i>LMF1</i>	↑↑ chylomikronów oraz VLDL-C
choroba tangierska (analfalipoproteinemia)	1 na 10 ⁶	<i>ABCA1</i>	↓↓ HDL-C
rodzinny niedobór LCAT	1 na 10 ⁶	<i>LCAT</i>	↓ HDL-C

Skróty: apo – apolipoproteina, FCH – rodzinna hiperlipidemia mieszana, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, HoFH – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, IDL – lipoproteiny o pośredniej gęstości, LCAT – acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, VLDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości

Rozpoznanie można potwierdzić, wykazując obecność mutacji w genach będących przyczyną choroby. W większości badań częstość dających się wykryć mutacji u pacjentów z klinicznie potwierdzoną lub prawdopodobną HeFH wynosi 60–80%. Sugeruje to, że u znacznej części pacjentów z FH choroba ma podłoże wielogenowe albo odpowiadają za nią inne, jeszcze niezidentyfikowane geny.

Badania genetyczne i kaskadowe badania przesiewowe

Probandów (osoby testowane) należy identyfikować, posługując się następującymi kryteriami:

- stężenie cholesterolu w osoczu bez leczenia ≥ 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 CHD u badanego lub członka jego rodziny
- kępki żółte ścięgien u badanego lub członka jego rodziny lub
- przedwczesny nagły zgon sercowy u członka rodziny.

Skuteczną identyfikację nowych przypadków umożliwia prowadzenie kaskadowych badań przesiewowych wśród członków rodzin zidentyfikowanego probanda. Najlepiej, aby tego typu testy przeprowadzać w poradni zaburzeń lipidowych. W większości rodzin przypadki choroby można zidentyfikować na podstawie oceny stężenia TC lub LDL-C. Mimo to jeśli znana jest mutacja będąca przyczyną choroby, zaleca się przeprowadzenie testów genetycznych.

Leczenie zmniejszające stężenie cholesterolu należy rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. W celu poprawy oceny ryzyka zaleca się stosowanie technik obrazowania umożliwiających wykrycie bezobjawowej miażdżycy. Koncepcja kumulujących się obciążeń wynikających z hipercholesterolemii uzmysławia znaczenie wczesnego leczenia (w przypadku dzieci – zob. dalej). Powinno się je rozpoczynać od intensywnej farmakoterapii statyną, w większości przypadków w skojarzeniu z ezetymibem. U pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka ASCVD z powodu ASCVD w wywiadzie lub występowania innego głównego czynnika ryzyka należy dążyć do zmniejszenia stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ wartości wyjściowej i osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C $<1,4$ mmol/l (<55 mg/dl). Pacjentów z FH, u których nie występuje ASCVD ani inny główny czynnik ryzyka, klasyfikuje się do grupy dużego ryzyka, w której dąży się do zmniejszenia stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ wartości wyjściowej i osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C $<1,8$ mmol/l (<70 mg/dl).

Dodanie do statyny inhibitora PCSK9 pozwala na dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C, nawet o 60%. W 2 RCT wykazano korzystny wpływ takiego postępowania na kliniczne punkty końcowe u pacjentów z ASCVD bez FH.^{119,120} Zaleca się stosowanie inhibitorów PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeśli nie udało się osiągnąć celów terapeutycznych dzięki skojarzonemu leczeniu statyną w maksymalnej tolerowanej dawce i ezetymibem. Inhibitory PCSK9 zaleca się także pacjentom z FH, którzy nie tolerują statyn.^{366,367}

TABELA 12. Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej według Dutch Lipid Clinic Network

Kryteria	Liczba punktów
1) wywiad rodzinny	
krewny pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną (mężczyźni: <55. rż., kobiety: <60. rż.) chorobą wieńcową lub chorobą naczyń bądź krewny pierwszego stopnia, u którego stwierdzono stężenie LDL-C >95. centyla	1
krewny pierwszego stopnia, u którego występują kępki żółte ścięgien i/lub starczy rąbek rogówkowy, lub dzieci <18. rż. ze stężeniem LDL-C >95. centyla	2
2) wywiad kliniczny	
pacjent z przedwczesną (mężczyźni: <55. rż., kobiety: <60. rż.) chorobą wieńcową	2
pacjent z przedwczesną (mężczyźni: <55. rż., kobiety: <60. rż.) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych	1
3) badanie przedmiotowe^a	
kępki żółte ścięgien	6
starczy rąbek rogówkowy u osoby <45. rż.	4
4) stężenie LDL-C (bez leczenia)	
≥8,5 mmol/l (≥325 mg/dl)	8
6,5–8,4 mmol/l (251–324 mg/dl)	5
5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3
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 opiera się na łącznej liczbie uzyskanych punktów:	
„pewne” rozpoznanie FH: >8 punktów	
„prawdopodobne” rozpoznanie FH: 6–8 punktów	
„możliwe” rozpoznanie FH: 3–5 punktów	

^a Kryteria wzajemnie się wykluczają (tj. maksymalnie 6 pkt, jeżeli występują oba objawy).

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

Zalecenia dotyczące identyfikowania i leczenia pacjentów z HeFH przedstawiono w zaleceniach na s. 50.

9.1.2.2. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Homozygotyczna FH jest rzadką chorobą zagrażającą życiu. Obraz kliniczny charakteryzuje się występowaniem rozległych kępek żółtych, nasiloną przedwczesną i postępującą CVD oraz stężeniem TC >13 mmol/l (>500 mg/dl). U większości pacjentów przed 20. rż. rozwijają się CAD i stenoza aortalna, a przed ukończeniem 30. rż. przeważająca część umiera. Częstość występowania HoFH szacuje się na 1:160 000–1:300 000. Zasadnicze znaczenie ma wczesna identyfikacja chorych dzieci i niezwłoczne kierowanie ich do wyspecjalizowanych ośrodków.

Pacjenci powinni otrzymywać intensywną farmakoterapię zmniejszającą stężenie LDL-C. Należy ich także poddawać (w miarę dostępności tej metody) aferezie lipoprotein, która – jeśli się ją przeprowadza co 1–2 tygodnie – może

zmniejszyć stężenie LDL-C w osoczu o 55–70%. Częstość przeprowadzania zabiegu można dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając zmiany stężenia lipidów, objawy oraz inne parametry związane z chorobą. Należy utrzymać leczenie farmakologiczne w maksymalnych tolerowanych dawkach.³⁶⁸ Bardziej szczegółowe omówienie HoFH zamieszczono w stanowisku ekspertów EAS dotyczącym HoFH.^{366,368}

9.1.2.3. Hipercholesterolemia rodzinna u dzieci

U dzieci FH rozpoznaje się na podstawie kryteriów fenotypowych obejmujących zwiększone stężenie LDL-C; zwiększone stężenie LDL-C i przedwczesną CAD w wywiadzie rodzinnym i/lub dodatni wyniku badań genetycznych.³⁶⁹ Diagnostyka w dzieciństwie jest najlepszym sposobem na odróżnienie FH od nie-FH na podstawie oceny stężenia LDL-C. U dzieci z hipercholesterolemią lub przedwczesną CAD w wywiadzie rodzinnym akceptowanym punktem odcięcia jest stężenie ≥4 mmol/l (≥160 mg/dl). Jeżeli u rodzica

Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH u pacjentów z CHD w wieku <55 lat w przypadku mężczyzn i <60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (zakończoną lub niezakończoną zgonem), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C (u dorosłych >5 mmol/l [>190 mg/dl]), u dzieci >4 mmol/l [>150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH	I	C
Zaleca się rozpoznawanie FH na podstawie kryteriów klinicznych, a jeśli to możliwe, potwierdzenie rozpoznania za pomocą analizy DNA	I	C
Po zidentyfikowaniu probanda z FH zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny	I	C
Zaleca się, aby pacjentów z FH z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka zaliczać do grupy bardzo dużego ryzyka, a pacjentów bez wcześniejszej ASCVD oraz bez innych czynników ryzyka zaliczać do grupy dużego ryzyka	I	C
U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Jeżeli nie uda się osiągnąć celów leczenia, zaleca się terapię skojarzoną	I	C
W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	IIa	C
Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem	I	C
U dzieci zaleca się rozpocząć badania diagnostyczne w kierunku FH w wieku 5 lat, a w przypadku podejrzenia HoFH – wcześniej	I	C
Dzieci z FH należy edukować, aby stosowały odpowiednią dietę, i włączyć leczenie statyną w wieku 8–10 lat. W wieku >10 lat docelowe stężenia LDL-C powinny być <3,5 mmol/l (<135 mg/dl)	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, CHD – choroba niedokrwienna serca, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, FH – hipercholesterolemia rodzinna, HoFH – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtilizyny/keksyny typu 9

występuje znany defekt genetyczny, diagnostyczne stężenie LDL-C u dziecka wynosi $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 130 mg/dl). Jeśli to możliwe, sugeruje się podanie dziecka badaniom genetycznym.

Mimo że u dzieci nie przeprowadzono prób klinicznych kontrolowanych placebo, dostępne są badania obserwacyjne, które wskazują, że wczesne leczenie może zmniejszyć obciążenie wynikające z dużego stężenia LDL-C, poprawić funkcję śródbłonna, istotnie spowolnić rozwój zmian miażdżycowych i poprawić rokowanie dotyczące choroby wieńcowej.³⁶⁹⁻³⁷¹ Leczenie dzieci z FH 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 6–10 lat. Leczenie statyną należy rozpoczynać od małych dawek, które później się zwiększa w celu osiągnięcia celów terapeutycznych.³⁷² 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 o $\geq 50\%$.

9.1.3. Rodzinna dysbetalipoproteinemia

Rodzinna dysbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia typu III, choroba usuwania remnantów) występuje rzadko i jest zwykle dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, ze zmien-

ną penetracją. Prowadzi do wystąpienia charakterystycznego zespołu klinicznego, w którym przed leczeniem zwiększone jest zarówno stężenie TC, jak i TG, wartości obu zazwyczaj mieszczą się w zakresie 7–10 mmol/l. W ciężkich przypadkach u pacjentów występują guzkowo-wysiękowe kępki żółte (głównie na skórze łokci i kolan), a także kępki żółte na dłoniowych powierzchniach rąk, w fałdach skóry rąk i nadgarstków. Ryzyko CAD jest bardzo duże. Często dochodzi również do przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach udowych i piszczelowych. Ten zespół chorobowy zwykle nie ujawnia się w młodym wieku ani u kobiet przed menopauzą. W większości przypadków występuje homozygotyczne nosicielstwo izoformy E2 apoE; apoE pełni istotną funkcję w wątrobowej eliminacji remnantów chylomikronów oraz IDL; 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 nie współistnieje z nim inna przyczyna dyslipidemii: dyslipidemia związana z HTG, DM, otyłość lub niedoczynność tarczycy.³⁷³⁻³⁷⁵

Diagnostyczne dla tej choroby jest wykrycie homozygotycznego nosicielstwa apoE2 u pacjenta z dyslipidemią, a ocena izoform apoE jest obecnie dostępna w większości laboratoriów kli-

nicznych. Obecność remnantów cholesterolowych charakterystycznych dla rodzinnej dysbetalipoproteinemii można wiarygodnie przewidzieć na podstawie stężenia cholesterolu, TG i apoB w osoczu.³⁷⁶ W przypadku potwierdzenia podejrzenia można przeprowadzić genotypowanie apoE. Jeśli u starszego pacjenta z kępkami żółtymi podobnymi do tych, które występują w rodzinnej dysbetalipoproteinemii, nie stwierdza się homozygotycznego nosicielstwa apoE2, należy poszukiwać paraproteinemii. Leczenie rodzinnej dysbetalipoproteinemii powinno się prowadzić w wyspecjalizowanych ośrodkach. Większość chorych dobrze odpowiada na leczenie statyną lub, jeżeli w obrazie klinicznym dominuje zwiększone stężenie TG, fibratem. Nierzadko konieczne może być skojarzone leczenie statyną i fibratem.

9.1.4. Genetyczne przyczyny hipertriglicerydemii

Chociaż genetyczne podłoże HTG wydaje się bardzo złożone, ostatnie dane poszerzyły naszą wiedzę o genetycznych przyczynach HTG, w szczególności chylomikronemii.^{37,226,377} Umiarkowane zwiększenie stężenia TG (2–10 mmol/l) jest spowodowane działaniem wielu genów wpływających zarówno na wytwarzanie, jak i na usuwanie VLDL. Jednogenowa, ciężka HTG jest przyczyną chylomikronemii, zapalenia trzustki i odkładania się lipidów. Dotychczas poznano mutacje 6 genów (*LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* oraz *GPD1*) o działaniu monogenowym, które prowadzą do istotnego zwiększenia stężenia TG w surowicy z powodu zaburzenia szlaków usuwania chylomikronów. Mutacje te 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 HTG obserwuje się u pacjentów, którzy są nosicielami (homozygotami lub złożonymi heterozygotami) mutacji genu *LPL* oraz innych genów powiązanych z katabolizmem lipoprotein o dużej zawartości TG. Heterozygotyczni nosiciele tych samych mutacji genowych często cechują się umiarkowanym zwiększonym stężeniem TG w surowicy, co się przyczynia do zwiększonego ryzyka CVD.³⁷⁸ Ostatnio opracowano terapię genową niedoboru *LPL* i oceniono ją w badaniach klinicznych,³⁷⁹ a w 2013 roku EMA zarejestrowała preparat *alipogene tiparvovec* do terapii genowej. Leczenie to nie jest już jednak dostępne. Mutacja nabycia funkcji w genie *APOC3*, która jest przyczyną dużego stężenia apoC-III, może również prowadzić, poprzez hamowanie aktywności *LPL*, do ciężkiej HTG, mutacje utraty funkcji wiążą się natomiast z korzystnym profilem lipidowym z małym stężeniem TG.³⁸⁰ Obserwacje te wskazują, że apoC-III może być nowym celem działania leków hipolipemizujących.

9.1.4.1. Zapobieganie ostremu zapaleniu trzustki w przebiegu ciężkiej hipertriglicerydemii

Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki jest klinicznie istotne, kiedy stężenie TG >10 mmol/l (>880 mg/dl), szczególnie jeżeli występuje w połączeniu z chylomikronemią rodzinną. W takiej sytuacji konieczne są działania ukierunkowane na zapobieganie ostremu zapaleniu trzustki.^{381,382} Należy podkreślić, że HTG jest przyczyną około 10% wszystkich przypadków zapalenia trzustki, ale może się ono rozwinąć nawet przy stężeniu TG wynoszącym 5–10 mmol/l (440–880 mg/dl). Niedawno opublikowane dane z prospektywnego badania kohortowego wykazały, że ryzyko ostrego zapalenia trzustki zwiększało się istotnie w kolejnych kwartylach rozkładu stężenia TG w surowicy, co oznacza, że znaczenie stężenia TG w surowicy jako czynnika ryzyka może być niedoszacowane.³⁸³ 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 ograniczenie wartości energetycznej pożywienia oraz zawartości tłuszczów w diecie (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). W ciężkich przypadkach można również rozważyć stosowanie lomitapidu.³⁷ U pacjentów z DM należy wdrożyć insulinoterapię w celu uzyskania dobrej kontroli glikemii. Na ogół obserwuje się gwałtowny spadek stężenia TG w ciągu 2–5 dni. W stanach ostrych szybkie zmniejszenie stężenia TG można uzyskać za pomocą plazmaferezy.³⁸⁴ Niedawno EMA zarejestrowała lek o nazwie volanesorsen do stosowania jako uzupełnienie postępowania dietetycznego u dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym FCS, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.

9.1.5. Inne genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu lipoprotein

Czasami spotyka się pacjentów ze skrajnie małym stężeniem LDL-C lub HDL-C. Najczęstszą genetycznie uwarunkowaną hipolipidemią jest hipobetalipoproteinemia – zaburzenie dziedziczone w sposób dominujący i często wynikające ze skrócenia cząsteczki apoB. Stężenie LDL-C w surowicy wynosi typowo 0,5–1,5 mmol/l (20–60 mg/dl). Bardziej nasilony niedobór apoB obserwuje się w przypadku abetalipoproteinemii, w której występują stany wymagające specjalistycznego leczenia: biegunka tłuszczowa oraz powikłania neurologiczne i inne. Niemal całkowity brak HDL-C stwierdza się w chorobie tan-

gierskiej (analfalipoproteinemia), a jego bardzo małe stężenie w niedoborze acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT). Oba te stany wiążą się z charakterystycznymi zespołami klinicznymi i wymagają specjalistycznej diagnostyki. Bardzo duże stężenie HDL-C stwierdza się u pacjentów z niedoborem CETP. W postaci heterozygotycznej stężenie wynosi typowo 2,0–2,3 mmol/l (80–90 mg/dl), a u homozygot ≥ 5 mmol/l (≥ 200 mg/dl). Nie wiąże się to z chorobami o etiologii miazdźcycowej, a nawet może się łączyć ze zmniejszonym ryzykiem CV.

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej, czyli choroba spichrzania estrów cholesterolu (występująca u dzieci z chorobą Wolmana), jest rzadką przyczyną (dziedziczenie recesywne) dużego stężenia LDL-C i małego stężenia HDL-C, którym towarzyszy powiększenie wątroby i mikro-pęcherzykowe stłuszczenie wątroby. Leczenie statyną zmniejsza stężenie LDL-C, a więc mogłoby zapobiec ASCVD u tych pacjentów, ale nie może zatrzymać progresji uszkodzenia wątroby. Leczenie inhibitorami PCSK9 może prowadzić do jeszcze większego przeciążenia lizosomów.³⁸⁵ W najbliższej przyszłości rozwiązaniem terapeutycznym może się stać enzymatyczna terapia zastępcza sebelipazą α .³⁸⁶

9.2. Kobiety

Istotne i niezależne od czynników zakłócających korzyści CV ze stosowania statyn u kobiet potwierdzono niezależnie w zaledwie kilku RCT oceniających takie leczenie,^{387,389} głównie dlatego, że kobiety nie były w tych badaniach odpowiednio reprezentowane.

9.2.1. Działanie statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej

Skuteczność statyn w profilaktyce pierwotnej u kobiet budziła dotychczas kontrowersje. Wykonana w 2013 roku analiza danych z bazy Cochrane wykazała, że leczenie statynami stosowane w ramach prewencji pierwotnej zmniejszało umieralność ogólną oraz częstość występowania zdarzeń naczyniowych i rewaskularyzacji, a proporcjonalne efekty u kobiet były podobne do tych, które się obserwuje u mężczyzn.²¹³ Pełniejszej oceny dostępnych danych naukowych dostarczyła metaanaliza CTT obejmująca kompleksową analizę IPD pochodzących z 22 badań klinicznych, w których grupę uczestników otrzymujących statyny porównywano z grupą kontrolną, oraz 5 badań klinicznych oceniających mniej i bardziej intensywną terapię statynami.³⁵ Ogółem 46 675 (27%) spośród 174 149 uczestników analizy stanowiły kobiety. Po uwzględnieniu różnic niezwiązanych z płcią stwierdzono, że u kobiet i u mężczyzn występuje podobne proporcjonalne zmniejszenie ryzyka dużych zdarzeń naczyniowych, dużych zdarzeń wieńcowych, rewaskularyzacji wieńcowej

i udaru mózgu przypadające na mmol/l zmniejszenia stężenia LDL-C.³⁵

9.2.2. Inne niż statyny leki hipolipemizujące

Mamy już obecnie dostęp do jednoznacznych dowodów kardioprotekcyjnego działania innych niż statyny leków zmniejszających stężenie LDL-C, a ich stosowanie wywoływało podobne korzystne efekty zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. W badaniu IMPROVE-IT³³ względna korzyść z dodania ezetymibu do simwastatyny była podobna u kobiet i mężczyzn.³³ W części lipidowej badania ACCORD nie stwierdzono, aby dodanie fenofibratu do simwastatyny zwiększało korzyści u pacjentów z T2DM,³⁰⁶ ale analiza badania FIELD wykazała stałą redukcję zdarzeń CV zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.³⁸⁹ Ogłoszono wyniki kilku badań klinicznych oceniających skutki dodania inhibitora PCSK9 do bardzo intensywnego leczenia statynami, w których stwierdzono podobne proporcjonalne zmniejszenie ryzyka głównych zdarzeń naczyniowych u kobiet i mężczyzn.^{120,286,290}

9.2.3. Leczenie hormonalne

Wydaje się, że obecnie zalecane doustne środki antykoncepcyjne trzeciej generacji, zawierające estrogeny i progestageny w małych dawkach, nie zwiększają ryzyka zdarzeń wieńcowych³⁹⁰ i można je stosować po uprzedniej ocenie wyjściowego profilu lipidowego u kobiet z możliwym do zaakceptowania stężeniem TC. U kobiet z hipercholesterolemią (stężenie LDL-C >4 mmol/l [>160 mg/dl]) lub obciążonych wieloma czynnikami ryzyka bądź dużym ryzykiem zdarzeń zakrzepowych należy stosować alternatywne metody antykoncepcji.³⁹¹ Pomimo korzystnego wpływu na profil lipidowy nie wykazano, aby estrogenowa terapia zastępcza zmniejszała ryzyko CV, i dlatego nie można jej traktować jako metody zapobiegania CVD u kobiet.³⁹² Podczas ciąży i karmienia piersią nie należy stosować leków hipolipemizujących, ponieważ nie ma dostatecznych danych potwierdzających możliwe działania niepożądane. Można jednak rozważać stosowanie leków wiążących kwasy żółciowe.

Główne metody postępowania w dyslipidemii u kobiet wymieniono w RAMCE 6.

9.3. Osoby starsze

W związku z tym, że udział osób starszych (tu określonych jako osoby w wieku >65 lat) w społeczeństwie rośnie, $>80\%$ osób umierających z powodu CVD ma >65 lat. Kilukrotnie zwiększył się też odsetek pacjentów z MI >85 lat.³⁹³

Metaanaliza badań obserwacyjnych wykazała zależność między zwiększonym stężeniem TC a zwiększoną śmiertelnością z powodu CAD w każdym wieku.^{62,394} Z uwagi na większe bezwzględne ryzyko CAD u osób starszych wraz z wiekiem rośnie jednak bezwzględne ryzyko związane ze zwiększeniem stężenia TC.²¹⁷

Zaleca się leczenie statynami w prewencji pierwotnej ASCVD u kobiet z grupy dużego ryzyka^{34,35}

Statyny zaleca się w prewencji wtórnej u kobiet z takich samych wskazań jak u mężczyzn i wyznacza się takie same cele terapeutyczne^{34,35}

Leków hipolipemizujących nie powinno się stosować, jeśli się planuje ciążę, podczas ciąży oraz w okresie karmienia piersią. U pacjentek z ciężką postacią FH można rozważyć stosowanie leków wiążących kwasy żółciowe (które nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego) i/lub aferezę LDL

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL – lipoproteiny o małej gęstości

9.3.1. Działanie statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej

Stosowanie statyn zmniejsza się wraz z wiekiem pacjentów, co odzwierciedla różnice zarówno w częstości ich przepisywania, jak i w przestrzeganiu zaleceń.^{395,396} Taka tendencja staje się wyraźniejsza w grupie osób starszych, u których nie stwierdzono obecności chorób naczyniowych ze zwężeniami naczyń.³⁹⁶ Można to w części tłumaczyć niepewnością co do wpływu statyn na osoby starsze ze względu na stosunkowo niewielką liczbę osób w wieku >75 lat, które brały udział w badaniach klinicznych oceniających stosowanie leków z tej grupy.^{233,397,398} Metaanaliza CTT dostarczyła ostatnio kompleksowej oceny pochodzących z RCT dowodów na skuteczność statyn w różnych grupach wiekowych.²¹⁷ Spośród 186 854 uczestników z 28 badań klinicznych 14 483 (8%) miało podczas randomizacji >75 lat. Leczenie statynami spowodowało względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych o 21% (ryzyko względne 0,79; 95% CI 0,77–0,81) na zmniejszenie stężenia LDL-C o każde 1,0 mmol/l. Przedstawiono również bezpośrednie dowody na korzyści obserwowane u osób w wieku >75 lat. Wśród pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą naczyniową względne zmniejszenie ryzyka głównych zdarzeń naczyniowych było podobne, niezależnie od wieku. Wydaje się ono jednak mniejsze u starszych pacjentów, u których nie rozpoznano choroby naczyniowej. Tak więc dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że stosowanie statyn powoduje istotne zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych niezależnie od wieku. Mniej bezpośrednich danych potwierdzających korzyści dotyczy pacjentów w wieku >75 lat, u których nie stwierdzono jeszcze objawów choroby naczyniowej ze zwężeniem tętnic. To zagadnienie jest przedmiotem prowadzonego obecnie w Australii badania klinicznego STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE).

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

Bezpieczeństwo i działania niepożądane statyn są szczególnie istotne u osób starszych z uwagi na często występujące w tej grupie choroby współistniejące, jednoczesne stosowanie wielu

leków oraz zmienioną farmakokinetykę i farmakodynamikę. Interakcje lekowe statyn są problemem głównie z powodu zagrożenia częstszym występowaniem mięśniowych działań niepożądanych związanych ze statynami, takich jak bóle mięśniowe bez wzrostu aktywności CK, miopatia ze wzrostem aktywności CK oraz rzadkie, ale poważne powikłanie, jakim jest rabdomyoliza. Zaleca się, aby leczenie statyną rozpoczynać od małej dawki, jeśli występują istotne upośledzenie czynności nerek i/lub potencjalne interakcje z innymi lekami, a następnie zwiększać intensywność terapii w celu uzyskania docelowych stężeń LDL-C.

Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób starszych przedstawiono poniżej.

9.4. Cukrzyca i zespół metaboliczny

Do 2030 roku liczba osób z DM wzrośnie z około 415 milionów (które się odnotowuje obecnie) do 550 milionów, ale sytuacja może się okazać jeszcze poważniejsza.³⁹⁹ Pomimo istotnego postępu w zakresie strategii leczenia, które redukuje ją miażdżycowe czynniki ryzyka CVD, pozostaje ona główną przyczyną chorobowości i umieralności u pacjentów z T2DM. Dobrą wiadomością jest to, że pomiędzy rokiem 1998 a 2014 zarówno w grupie chorych z T1DM, jak i z T2DM zdarzenia CV zakończone zgonem występowały istotnie rzadziej.⁴⁰⁰ Cukrzyca sama w sobie jest niezależnym czynnikiem ryzyka CVD i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia, a zależność ta jest bardziej widoczna u kobiet. Różnica ryzyka CVD między osobami z DM i bez DM znacznie się zmniejszyła w ciągu kilku ostatnich dekad,⁴⁰¹ ale zależność pomiędzy DM a ryzykiem zdarzeń naczyniowych pozostaje istotna.^{402,403} Ostatnio opublikowane dane wskazują, że DM sama w sobie zwiększa ryzyko CVD średnio dwukrotnie, ale ryzyko to jest bardzo zróżnicowane w zależności od populacji i aktualnie prowadzonego zmniejszającego je intensywnego leczenia.^{401,404} Co ważne, osoby z DM i CAD są obciążone znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia przyszłych zdarzeń CV. W T2DM ryzyko ASCVD jest silnie determinowane przez obecność uszkodzeń narządowych – w tym nefropatii (mikroalbuminurii), neuropatii lub retinopatii. Ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększonym

Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób starszych (>65. rż.)

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U osób starszych z ASCVD zaleca się leczenie statynami według takich samych zasad jak u młodszych pacjentów ²¹⁷	I	A
U osób starszych w wieku ≤75 lat zaleca się leczenie statynami w prewencji pierwotnej zgodnie z oszacowanym poziomem ryzyka ²¹⁷	I	A
Rozpoczęcie leczenia statynami w profilaktyce pierwotnej u osób starszych w wieku >75 lat można rozważyć, jeśli należą one do grupy dużego (lub bardzo dużego) ryzyka ²¹⁷	IIb	B
Jeżeli u pacjenta występują: istotne upośledzenie funkcji nerek i/lub potencjalne interakcje pomiędzy lekami, zaleca się rozpoczynanie terapii statynami od małej dawki, a następnie stopniowe jej zwiększanie, tak aby osiągnąć docelowe wartości stężenia LDL-C	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

szeniem liczby obecnych uszkodzeń narządowych.⁴⁰⁵ Z T2DM często współistnieją: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość brzuszna i niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD). Schorzenia te dodatkowo zwiększają ryzyko – największym są obciążone osoby z T2DM i wieloma kardiometaabolicznymi czynnikami ryzyka.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ Co ważne, DM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu po ACS pomimo stosowania nowoczesnych metod leczenia, co wskazuje na złe rokowanie u pacjentów z chorobą wieńcową współistniejącą z T2DM, a także na potrzebę intensywnego leczenia.⁴⁰⁹

Sposób, w jaki można by uchwycić dodatkowe ryzyko wykraczające poza tradycyjne czynniki ryzyka w praktyce klinicznej, jest przedmiotem dyskusji. Z praktycznego punktu widzenia należy przyjąć, że w razie zidentyfikowania jednej składowej trzeba systematycznie poszukiwać pozostałych.⁴¹⁰

9.4.1. Szczególne cechy dyslipidemii u pacjentów z insulinopornością i cukrzycą typu 2

Dyslipidemia cukrzycowa stanowi konstelację wzajemnie ze sobą powiązanych nieprawidłowości lipidów i lipoprotein w osoczu. Zwiększenie stężenia dużych cząsteczek VLDL w T2DM inicjuje sekwencję zdarzeń, która generuje aterogenne remnanty, małe gęste LDL oraz małe gęste cząsteczki HDL o dużej zawartości TG.⁴¹¹ Te nieprawidłowości nie są izolowane, ale ściśle się ze sobą wiążą. W cząsteczkach zarówno LDL, jak i HDL dochodzi do zmiennych modyfikacji budowy, co znajduje odzwierciedlenie w ich funkcji. Należy podkreślić przede wszystkim, że u osób z T2DM zwiększa się stężenie apoC-III,⁴¹² co zapobiega usuwaniu zarówno TRL, jak i remnantów, a w konsekwencji wydłuża czas obecności tych cząsteczek w krążeniu.^{413,414} W rzeczywistości wadliwy katabolizm TRL wydaje się odgrywać w zwiększaniu stężenia TG w osoczu istotniejszą rolę niż przyspieszona produkcja, która prowadzi do nadmiaru cząsteczek remnantów.

Remnanty TRL, małe gęste LDL i małe gęste HDL składają się na aterogeny profil lipidowy, który charakteryzuje się również zwiększeniem stężenia apoB z powodu zwiększenia liczby cząstek zawierających apoB. Co ważne, TRL – w tym chylomikrony, VLDL i ich remnanty – niosą pojedynczą cząsteczkę apoB, podobnie jak cząsteczki LDL. Złośliwy charakter dyslipidemii cukrzycowej nie zawsze znajduje więc odzwierciedlenie w stosowanych w praktyce oznaczeniach lipidów, stężenie LDL-C bowiem może się bowiem mieścić w zakresie wartości prawidłowych. W tej sytuacji lepsze może być oznaczanie stężenia nie-HDL-C.⁴¹⁵ Podwyższenie stężenia TG lub małe stężenie HDL-C na czczo lub po posiłku obserwuje się u około połowy wszystkich chorych na T2DM,^{416,417} często występuje także u osób z otyłością brzuszną, insulinopornością lub upośledzoną tolerancją glukozy.⁴¹³

Dyslipidemię w MetS i T2DM podsumowano w RAMCE7.

9.4.2. Dowody na korzyści z leczenia hipolipemizującego

9.4.2.1. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
Za główny cel leczenia hipolipemizującego u chorych na DM uznaje się osiągnięcie odpowiedniego stężenia LDL-C. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u chorych na T2DM, a także w podgrupach chorych na DM uczestników głównych badań klinicznych z użyciem statyn zgodnie wykazano istotny korzystny wpływ leczenia statynami na występowanie incydentów CV u chorych na T2DM.⁴¹⁸ Na podstawie wyników metaanalizy można stwierdzić, że terapia statynami zmniejsza 5-letnią zapadalność na poważne zdarzenia CV o 23% na zmniejszenie stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C oraz innych elementów wyjściowej charakterystyki pacjenta.⁴¹⁸ Z metaanalizy CTT wynika również, że u chorych na T2DM względne zmniejszenie ryzyka jest podobne jak u osób bez DM, ale ze względu

Dyslipidemia obejmuje grupę nieprawidłowości dotyczących lipidów i lipoprotein, w tym zwiększenie stężenia TG na czczo i po posiłku, apoB i małych gęstych LDL oraz małe stężenie HDL-C i apoA-I

Stężenia nie-HDL-C lub apoB są dobrymi markerami TRL i remnantów oraz dodatkowymi celami terapeutycznymi. U osób z grupy dużego ryzyka pożądane jest utrzymywanie stężenia nie-HDL-C do $<2,6$ mmol/l (<100 mg/dl) i apoB <80 mg/dl, a u osób z grupy bardzo dużego ryzyka – nie-HDL-C $<2,2$ mmol/l (<85 mg/dl) i apoB <65 mg/dl. U osób z grupy bardzo dużego ryzyka, u których wystąpiło kolejne zdarzenie ASCVD, można rozważyć jako wartość docelową stężenie nie-HDL-C $<1,8$ mmol/l (<70 mg/dl) i apoB <55 mg/dl

Aterogenna dyslipidemia jest jednym z głównych czynników ryzyka CVD u osób z T2DM oraz u osób z otyłością brzuszną i insulinoopornością lub upośledzoną tolerancją glukozy

Skróty: apo – apolipoproteina, ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, T2DM – cukrzyca typu 2, TG – triglicerydy, TRL – lipoproteiny o dużej zawartości triglicerydów

na to, że ryzyko bezwzględne jest większe, bezwzględne korzyści z leczenia również będą większe, co z kolei wpływa na zmniejszenie liczby pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego punktu końcowego (NNT). Terapia statynami jest więc leczeniem pierwszego wyboru stosowanym w celu zmniejszenia stężenia LDL-C oraz ryzyka CVD.⁴¹⁹

Ezetymib dodany do leczenia statyną zmniejsza stężenie LDL-C o około 24% i redukuje ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych.³³ Względne zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych jest proporcjonalne do bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C i zależność ta jest zgodna ze związkiem obserwowanym w przypadku statyn. W podgrupie chorych na DM uczestników badania IMPROVE-IT obserwowano, zgodnie z oczekiwaniami, że poważne zdarzenia naczyniowe występują częściej niż w grupie osób bez DM (46 vs 31% 7-letni estymator Kaplana i Meiera w grupie placebo). Ezetymib okazał się szczególnie skuteczny u chorych na DM. W tej grupie względna redukcja ryzyka wynosiła 15% (95% CI 6–22%), a bezwzględne zmniejszenie ryzyka 5,5%.²⁹⁹

Inhibitory PCSK9 będące przeciwciałami monoklonalnymi, ewolokumab i alirokumab, zmniejszają stężenie LDL-C o około 60%, a po dodaniu do terapii statynami zmniejszają ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych.¹⁹⁹ W badaniu FOURIER względne zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych było podobne u pacjentów z DM i bez DM; z uwagi na większe ryzyko wyjściowe u pacjentów z DM obserwowano tendencję w kierunku większego bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (2,7% bezwzględnego zmniejszenia głównych zdarzeń naczyniowych w okresie 3 lat).²⁹⁷ Warto zauważyć, że w ramieniu z ewolokumabem uzyskano stężenie LDL-C 0,8 mmol/l. Takie same korzyści wykazano niedawno w badaniu ODYSSEY u chorych na DM po ACS.⁴²⁰

Ostatnie badania sugerują zwiększoną częstość występowania DM u pacjentów leczonych statynami.²⁴⁷ Obserwacje te odnotowano w bada-

niach wykorzystujących tzw. randomizację mendlowską oraz w badaniach klinicznych, chociaż wydaje się, że największy efekt osiąga się u osób wyjściowo obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia DM (np. u osób ze stanem przedcukrzycowym). Powyższe obserwacje nie powinny jednak osłabiać skoncentrowania na leczeniu pacjentów, ponieważ ogólne korzyści z redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych pozostają i znacząco przewyższają szkody związane ze zwiększoną częstością występowania DM. W badaniach RCT nie stwierdzono, aby ezetymib i inhibitory PCSK9 zwiększały ryzyko wystąpienia DM.²⁹⁷

9.4.2.2. Triglicerydy oraz cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Główną metodą leczenia aterogennej dyslipidemii jest modyfikacja stylu życia ze względu na jej różnorodne działania. W większości przypadków najbardziej skuteczna okazuje się redukcja masy ciała, która bardzo wyraźnie wpływa na stężenia TG i HDL-C w osoczu, a ponadto prowadzi do niewielkiego zmniejszenia stężeń TC i LDL-C. Do poprawy profilu lipidowego w osoczu przyczyniają się również ćwiczenia aerobowe o umiarkowanej do znacznej intensywności, wpływają bowiem na zmniejszenie stężenia TG i zwiększenie stężenia HDL-C. Dostępne dowody dotyczące postępowania dietetycznego przemawiają nie tylko za koniecznością eliminacji tłuszczów trans, ale także za ograniczeniem spożycia tłuszczów nasyconych na rzecz tłuszczów nienasyconych, a ponadto za zastąpieniem znacznej części przetworzonej żywności o dużej zawartości skrobi i cukrów prostych pokarmami bogatymi w błonnik, takimi jak owoce, warzywa i produkty pełnoziarniste.¹⁷⁹

Korzyści kliniczne płynące z leczenia dużego stężenia TG i małego stężenia HDL-C (które się często stwierdza u chorych na DM) wciąż pozostają przedmiotem dyskusji, ponieważ nie udowodniono wpływu leczenia fenofibratem na główny punkt końcowy (MACE) ani w badaniu FIELD, ani w badaniu ACCORD, które przeprowadzono w kohortach chorych na T2DM.^{306,307} Z analizy *post hoc* badania FIELD wynika, że fe-

nofibrat zmniejszał częstość występowania zdarzeń CV o 27% u osób ze zwiększonym stężeniem TG (ok. 2,3 mmol/l [200 mg/dl]), a ponadto zwiększał stężenie HDL-C (NNT = 23).⁴¹⁶ W badaniu ACCORD wykazano natomiast, że korzyści z dodania fenofibratu do simwastatyny odnoszą osoby ze stężeniem TG w górnym tercylu (ok. 2,3 mmol/l [200 mg/dl]) i stężeniem HDL-C w dolnym tercylu ($\leq 0,4$ mmol/l [≤ 34 mg/dl]), które stanowiły 17% wszystkich uczestników badania.³⁰⁶

Publikowane niedawno wyniki obserwacji uczestników części lipidowej badania ACCORD, przeprowadzonej po zakończeniu badania klinicznego, wykazały korzyści ze stosowania fenofibratu u osób z wyjściową HTG i małym stężeniem HDL-C.⁴²¹ Podobne wyniki uzyskano w obejmującej grupę 11 590 chorych na T2DM metaanalizie oceniającej stosowanie fibratów w prewencji CVD. Wykazano w niej, że fibraty istotnie – o 21% – zmniejszyły ryzyko MI nieprowadzącego do zgonu, ale nie miały wpływu na umieralność ogólną ani na śmiertelność z przyczyn wieńcowych.⁴²² W badaniach klinicznych dotyczących fibratów z CV punktami końcowymi zmniejszenie ryzyka okazało się proporcjonalne do stopnia zmniejszenia stężenia nie-HDL-C.⁵⁰

Ogólnie dostępne dane wskazują, że pacjenci z DM i aterogenną dyslipidemią mogą czerpać korzyści kliniczne z leczenia zmniejszającego stężenie TG traktowanego jako uzupełnienie leczenia statynami.³⁵⁴ Trwające obecnie badanie PROMINENT ocenia skuteczność pemafibratu, nowego selektywnego modulatora PPAR- α , w redukcji ryzyka zdarzeń CV u około 10 000 leczonych statyną pacjentów z DM i aterogenną dyslipidemią.^{317,423}

Dane dotyczące stopnia, w jakim dodanie kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 do już prowadzonego leczenia statynami wpływa na ryzyko CVD u pacjentów z HTG, są nadal ograniczone. W badaniu REDUCE-IT oceniano wpływ ikozapentu etylowego w dawce 2 g podawanego 2 $\times$ dz. na ryzyko zdarzeń CV u 8179 przyjmujących statynę pacjentów z HTG należących do grupy dużego ryzyka. W 4,9-letniej obserwacji (mediana) odnotowano istotną ($p < 0,001$) redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (złożonego ze zgonu z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacji wieńcowej lub niestabilnej dławicy piersiowej) łącznie o 25%, co odpowiada bezwzględnej redukcji ryzyka o 4,8%. Jednocześnie jednak obserwowano zwiększenie o 1% bezwzględnego ryzyka hospitalizacji z powodu migotania lub trzepotania przedsionków.¹⁹⁴ W badaniu STRENGTH oceniano wpływ stosowania kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 dodanych do statyny u osób z HTG i małym stężeniem HDL-C, obciążonych dużym ryzykiem CVD. W badaniu

ASCEND (RCT przeprowadzonym według schematu 2 $\times$ 2) oceniano stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz suplementacji kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 w prewencji pierwotnej zdarzeń CV u osób z DM, nie tylko z HTG. W 7,4-letniej obserwacji (średnia) 15 480 osób, które przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej kwasy tłuszczowe omega-3, albo do grupy placebo, nie stwierdzono istotnego wpływu (HR 0,97; 95% CI 0,87–1,08) takiej suplementacji na ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych (MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, przemijający atak niedokrwienny [TIA] lub zgon z przyczyn naczyniowych).^{329,424–426}

9.4.3. Cukrzyca typu 1

T1DM wiąże się z dużym ryzykiem CVD, zwłaszcza u pacjentów z mikroalbuminurią i chorobą nerek.⁴²⁷ Jednoznaczne dowody potwierdzają słuszność tezy, że hiperglikemia przyspiesza rozwój miażdżycy. Nowe dane zwracają uwagę na częste współwystępowanie MetS i T1DM, co prowadzi do tzw. podwójnej cukrzycy, która zwiększa ryzyko CVD.⁴²⁸

U osób z T1DM i dobrą kontrolą glikemii stwierdza się „superprawidłowy” profil lipidowy, który charakteryzuje się występowaniem mniejszych od prawidłowych stężeń TG i LDL-C, a najczęściej także bliskiego górnej granicy normy lub nieco zwiększonego stężenia HDL-C. Można to wyjaśnić podskórnym podawaniem insuliny, która zwiększa aktywność LPL w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych i w rezultacie przyspiesza obrót cząsteczek VLDL.⁴²⁹ W składzie cząsteczek, zarówno HDL, jak i LDL, następują jednak potencjalnie zmiany aterogenne.

Spójne dane wykazały skuteczność statyn w zapobieganiu zdarzeniom CV i zmniejszaniu śmiertelności CV u pacjentów z DM, nie ma jednak dowodów wskazujących na występujące w tym zakresie różnice zależne od płci.^{430,431} Metaanaliza obejmująca 18 686 chorych na DM wykazała, że zmniejszenie stężenia LDL-C wskutek leczenia statynami spowodowało 9% zmniejszenie umieralności ogólnej i 21% zmniejszenie częstości występowania MACE na każdy 1,0 mmol/l (40 mg/dl) zmniejszenia stężenia LDL-C.⁴¹⁸ Zaobserwowano podobne korzyści u pacjentów z T1DM i T2DM. U chorych na DM z ACS intensywne leczenie statynami doprowadziło do zmniejszenia umieralności ogólnej i częstości zgonów z przyczyn CV oraz przyczyniło się do zmniejszenia progresji miażdżycy.⁴³²

9.4.4. Postępowanie w dyslipidemiach u ciężarnych chorych na cukrzycę

Wiele danych – zarówno dotyczących osób z T1DM, jak i młodych osób z T2DM – wskazuje, w jakim wieku należy rozpocząć leczenie statynami. Z praktycznego punktu widzenia statyny

Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u pacjentów z cukrzycą

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z T2DM należących do grupy bardzo dużego ryzyka ^c zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) ^{34,418,432}	I	A
U pacjentów z T2DM należących do grupy dużego ryzyka ^c zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) ⁴¹⁸	I	A
U pacjentów z T1DM należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka ^c zaleca się stosowanie statyn ⁴²⁷	I	A
Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej należy rozważyć intensyfikację terapii statynami	IIa	C
Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty, należy rozważyć połączenie statyn z ezetymibem ^{33,299}	IIa	B
Nie zaleca się stosowania statyn u pacjentek z DM przed menopauzą, które rozważają zajście w ciążę lub nie stosują odpowiednich metod antykoncepcji	III	C
Leczenie statynami można rozważyć zarówno u pacjentów z T1DM, jak i T2DM w wieku ≤ 30 lat, u których stwierdzono obecność uszkodzeń narządowych i/lub stężenie LDL-C $> 2,5$ mmol/l, o ile nie planują zajścia w ciążę	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c zob. TAB. 6

Skróty: DM – cukrzyca, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2

nie są wskazane w ciąży⁴³³ i należy unikać stosowania ich u kobiet z T1DM i T2DM, które planują ciążę. Jeśli u osób z DM w wieku ≤ 30 lat nie stwierdza się uszkodzeń naczyniowych, a zwłaszcza mikroalbuminurii, u bezobjawowych pacjentów rozsądne wydaje się opóźnienie leczenia statynami do ukończenia 30. roku życia. U osób młodszych leczenie statynami należy prowadzić indywidualnie, biorąc pod uwagę obecność mikroalbuminurii, uszkodzeń narządowych oraz towarzyszące stężenia LDL-C.

Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u chorych na DM przedstawiono powyżej.

9.5. Pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi i pacjenci poddawani przezskórnym interwencjom wieńcowym

Pacjenci, u których wystąpił ACS, są obciążeni zwiększonym ryzykiem ponownych zdarzeń CV. W takich przypadkach leczenie zaburzeń lipidowych należy podejmować w kontekście wszechstronnej strategii ograniczenia ryzyka całkowitego, która obejmuje modyfikację stylu życia, leczenie czynników ryzyka oraz stosowanie leków kardioprotekcyjnych. W idealnych warunkach pacjenci powinni uczestniczyć w programach rehabilitacji kardiologicznej, co zapewnia skuteczniejszą kontrolę zaburzeń lipidowych⁴³⁴ i poprawę przeżycia po ACS.⁴³⁵ Pomimo uznanych korzyści klinicznych ze zmniejszenia stężenia LDL-C u pacjentów z ACS,⁴³⁶ w tej grupie pacjentów, obciążonej bardzo dużym ryzykiem, częstość osiągnięcia docelowych wartości stężenia LDL-C pozostaje suboptymalna.⁴³⁷

9.5.1. Leczenie hipolipemizujące u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi

W pierwszych dniach po ACS stężenie LDL-C zwykle się zmniejsza, dlatego też badanie profilu

lipidowego należy przeprowadzić niezwłocznie po przyjęciu pacjenta z ACS do szpitala. Badania nie trzeba przeprowadzać na czczo, ponieważ ma to niewielki wpływ na stężenie LDL-C.¹⁰⁰ Leczenie hipolipemizujące należy rozpocząć jak najwcześniej, co mobilizuje pacjenta do przestrzegania zaleceń po wypisie ze szpitala. Stężenie lipidów należy ocenić ponownie 4–6 tygodni po ACS, aby ustalić, czy osiągnięto cele terapeutyczne, i sprawdzić, czy nie pojawiły się żadne problemy związane z bezpieczeństwem leczenia. Schemat terapii można następnie odpowiednio modyfikować według potrzeb.

9.5.1.1. Statyny

Dane z RCT i metaanaliz wskazują, że rutynowe wczesne wdrożenie intensywnego leczenia statynami wiąże się z szybkimi i trwałymi korzyściami klinicznymi.^{438–442} Zaleca się rozpoczynanie takiej terapii u wszystkich dotychczas nieleczonych statynami pacjentów z ACS, o ile nie ma do niej przeciwwskazań, niezależnie od wyjściowych wartości LDL-C. Celem leczenia jest uzyskanie 50% redukcji stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej, a docelowo osiągnięcie stężenia LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). U osób, u których ponowne zdarzenie wystąpiło w okresie 2 lat od poprzedniego, w czasie kiedy przyjmowały statynę w maksymalnej tolerowanej dawce, jako docelowe należy rozważyć stężenie LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl). U osób, które w chwili wystąpienia ACS stosowały statyny w małych lub umiarkowanych dawkach, należy zwiększyć intensywność leczenia, chyba że w wywiadzie występuje udowodniona nietolerancja na leczenie statynami w dużych dawkach. Stosowanie mniej intensywnego leczenia statyną należy rozważać u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia

działań niepożądanych podczas intensywnego leczenia statynami. Są to osoby starsze, pacjenci ze zdiagnozowanym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek oraz obciążone potencjalnym ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych w związku z równoczesnym stosowaniem innych niezbędnych leków.

Do czasu rozpoczęcia leczenia statynami odnoszą się opublikowane niedawno wyniki badania Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization (SECURE-PCI), RCT kontrolowanym placebo, w którym oceniono wpływ zastosowania dawki nasycającej atorwastatyny w okresie okołozabiegowym (2×80 mg – przed planowaną przezskórną interwencją wieńcową [PCI] i 24 godziny po niej) na 30-dniowe ryzyko wystąpienia MACE u 4191 pacjentów z ACS, u których planowano leczenie inwazyjne.⁴⁴³ Wszyscy uczestnicy otrzymywali następnie atorwastatynę w dawce 40 mg/d, począwszy od 24. godziny po drugiej dawce nasycającej. Autorzy nie stwierdzili istotnej korzyści z takiej strategii leczenia w całej badanej populacji. W zaplanowanej wcześniej analizie zaobserwowano istotne – 28% – względne zmniejszenie ryzyka MACE w grupie pacjentów poddanych PCI (65% wszystkich pacjentów). Korzyści były jeszcze wyraźniejsze (względna redukcja ryzyka o 46%) w analizie *post hoc* obejmującej 865 pacjentów z MI z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddanych reperfuzji za pomocą pierwotnej PCI.⁴⁴³ Na podstawie aktualnych danych naukowych zaleca się rozpoczęcie intensywnego leczenia statynami podczas pierwszych 1–4 dni hospitalizacji z powodu ACS.^{438–442} Ponadto u pacjentów z ACS, u których planuje się leczenie inwazyjne, należy rozważyć intensywne leczenie statynami przed procedurą (a u pacjentów już otrzymujących statynę podanie dawki nasycającej).⁴⁴³

9.5.1.2. Ezetymib

W badaniu IMPROVE-IT dodanie ezetymibu do leczenia simwastatyną u pacjentów po ACS przyniosło dodatkowe korzyści (względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego klinicznego punktu końcowego o 6,4%).³³ We wszystkich podgrupach pacjentów otrzymano spójne korzyści kliniczne wynikające z dodania ezetymibu;^{299,444} prowadziło ono do zmniejszenia częstości występowania wszystkich zdarzeń CV,⁴⁴⁵ udarów mózgu⁴⁴⁶ i ponownych hospitalizacji.⁴⁴⁷ Największe korzyści z dodania ezetymibu odnieśli pacjenci ze zwiększonym ryzykiem miażdżycowo-zakrzepowym (ocenianym na podstawie skali ryzyka TIMI dla prewencji wtórnej).⁴⁴⁸ W innym otwartym RCT z udziałem 1734 pacjentów z ACS dodanie ezetymibu do umiarkowanego intensywnego leczenia statyną (pitawastatyna 2 mg) nie poprawiło ogólnych wyników leczenia. W okresie 3,9-letniej obserwacji stwierdzono jednak rzadsze występowanie

nie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon, MI, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa i rewaskularyzacja spowodowana niedokrwieniem) w grupie pacjentów ze zwiększonym jelitowym wchłanianiem cholesterolu (ocenianym na podstawie zwiększonego stężenia sitosterolu),⁴⁴⁹ wyniki te wymagają jednak dalszego potwierdzenia.

9.5.1.3. Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9)

W badaniu FOURIER, w którym uczestniczyło 27 564 pacjentów z ASCVD, dodanie ewolokumabu do leczenia statynami (w przypadku 69% uczestników bardzo intensywnego) w okresie 2,2-letniej obserwacji spowodowało 15% względne zmniejszenie ryzyka złożonego pierwszoplanowego punktu końcowego. Takie same wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów z MI w wywiadzie (81% wszystkich uczestników).^{119,450} Subanaliza badania FOURIER wykazała, że u pacjentów, którzy osiągnęli najmniejsze wartości LDL-C podczas leczenia PCSK9, występowało najmniejsze ryzyko wystąpienia przyszłych MACE.⁴⁵¹ W badaniu ODYSSEY Outcomes, w którym uczestniczyło 18 924 pacjentów po niedawnym ACS (1–12 mies. przed włączeniem, mediana 2,6 mies.), alirokumab dodany do leczenia statynami (u 89% uczestników bardzo intensywnego) w 2,8-letnim okresie obserwacji również spowodował 15% względne zmniejszenie ryzyka pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego i był związany z 15% względnym zmniejszeniem ryzyka umieralności ogólnej.¹²⁰ W obu dużych badaniach nie stwierdzono poważnych skutków ubocznych ani problemów związanych z bezpieczeństwem tej terapii. Do ustalenia pozostaje optymalny czas rozpoczęcia inhibicji PCSK9 po ACS i jej wpływ na wyniki kliniczne. W odniesieniu do czasu rozpoczęcia leczenia inhibitorem PCSK9 analizy *post hoc* badania FOURIER wykazały, że największe korzyści przynosi rozpoczynanie leczenia niezwłocznie po ACS. Skuteczność rozpoczynania leczenia inhibitorami PCSK9 podczas ostrej fazy ACS ocenia trwające obecnie badanie EVOLocumab for early reduction of LDL-Cholesterol levels in Patients with Acute Coronary Syndromes (EVOPACS).⁴⁵² Na podstawie aktualnych danych naukowych zaleca się wdrażanie leczenia inhibitorami PCSK9 u pacjentów po ACS, u których po 46 tygodniach stosowania statyny w maksymalnej tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem nie udało się osiągnąć docelowych wartości stężenia LDL-C (zgodnie z TAB. 7). U pacjentów, u których wystąpił ACS i u których nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C pomimo stosowania przed ACS statyny w maksymalnej tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem, należy rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9 niedługo po ACS (podczas hospitalizacji z powodu ACS, jeśli to możliwe).

9.5.1.4. Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3

W jednym badaniu (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico Prevenzione [GISSI-P]) wykazano, że doustna suplementacja wysoce oczyszczonymi PUFA z grupy omega-3 zmniejszała śmiertelność wśród osób po MI, ale nie wpłynęła ona na wyniki kliniczne w kolejnych badaniach, w których stosowano współczesne metody prewencji wtórnej. W niedawno opublikowanej metaanalizie dostępnych RCT nie stwierdzono, by terapia PUFA z grupy omega-3 wiązała się z redukcją umieralności ani zmniejszeniem ryzyka wystąpienia MI i poważnych zdarzeń naczyniowych, w tym także w podgrupie pacjentów z rozpoznaną CAD.⁴⁵³ Dlatego też nie można rutynowo zalecać leczenia PUFA z grupy omega-3.

9.5.1.5. Inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu

Duże prospektywne badanie kliniczne opublikowane w 2007 roku nie wykazało żadnych korzyści klinicznych z zastosowania torcetrapibu, inhibitora CETP, u ponad 15 000 pacjentów z grupy dużego ryzyka, a terapia była potencjalnie szkodliwa.³³⁶ Wyniki badań dotyczących kolejnych inhibitorów CETP opublikowano w latach 2012 (dalcetrapib oceniany w grupie >30 000 pacjentów po niedawnym ACS)⁶⁵ oraz 2017 (ewacetrapib oceniany w grupie >12 000 pacjentów z grupy dużego ryzyka)⁶³. Żadne z tych badań nie wykazało jakiegokolwiek korzyści klinicznej związanej ze stosowaniem inhibitorów CETP.⁶⁵ W niedawnym badaniu REVEAL oceniono anacetrapib w grupie >30 000 pacjentów z miażdżycową chorobą naczyń. Po 4 latach obserwacji odnotowano redukcję częstości występowania MACE w porównaniu z placebo; nie odnotowano problemów związanych z bezpieczeństwem tej terapii.⁶⁴ Nie przystąpiono jednak do procesu dopuszczenia tego leku do obrotu.

9.5.2. Leczenie hipolipemizujące u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym

W metaanalizie 13 RCT z udziałem 3341 pacjentów, u których planowano wykonanie PCI, poprzedzające interwencję leczenie dużą dawką statyny (w grupie uczestników nieotrzymujących wcześniej statyn, 11 badań) lub podanie dużej dawki nasycającej u chorych leczonych przewlekłe statyną wiązało się z 44% redukcją ryzyka MACE (zgon, MI lub rewaskularyzacja naczyń docelowego) zarówno w przypadku MI w okresie okołozabiegowym, jak i częstości MACE po 30 dniach obserwacji.⁴⁵⁴ 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 z badań uwzględnionych w metaanalizie stwierdzo-

no poprawę przepływu wieńcowego po zastosowaniu w leczeniu STEMI pierwotnej PCI.⁴⁵⁵ U pacjentów poddawanych planowej PCI oraz osób z NSTEMI-ACS należy więc rozważać poprzedzenie PCI rutynowym krótkim leczeniem wstępnym lub podaniem dużej, nasycającej dawki statyny (u osób otrzymujących statynę przewlekłe).^{454,456,457}

Ponadto wykazano, że wstępne leczenie statyną zmniejsza ryzyko ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem po koronarografii lub PCI.⁴⁵⁸

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ACS i pacjentów poddawanych PCI podsumowano w zaleceniach na s. 50.

9.6. Udar mózgu

Udar mózgu ma różnorodną etiologię, która obejmuje zatorowość sercowopochodną (często związaną z migotaniem przedsionków, ale także niepewnego pochodzenia [udar zatorowy z nieokreślonego źródła]), zmiany miażdżycowe i zakrzepowo-zatorowe w tętnicach szyjnych i początkowym odcinku aorty, chorobę małych naczyń oraz krwawienie wewnątrzczaszkowe (w tym wewnątrzmoźgowe i podpajęczynówkowe). Dyslipidemia może odgrywać w patogenezie udaru różnorodną rolę w zależności od jego etiologii. Związek między dyslipidemią a zdarzeniami miażdżycowo-zakrzepowymi, w tym udarami niedokrwinnymi mózgu i TIA, został dobrze poznany, niepewny natomiast pozostaje jej związek z innymi typami udaru. Niezależnie od tego zasadnicze znaczenie ma również kontrola innych czynników etiologicznych, między innymi nadciśnienia tętniczego.

Po udarze niedokrwinnym mózgu lub TIA pacjenci są narażeni nie tylko na ryzyko nawracających zdarzeń naczyniowo-moźgowych, ale także innych MACE, w tym MI. Prewencja wtórna z użyciem statyn zmniejsza ryzyko kolejnego udaru mózgu (o 12% na mmol/l zmniejszenia stężenia LDL-C), MI i zgonu z przyczyn naczyniowych.^{459,460} Wyniki zbiorczej analizy danych wskazują, że wstępne leczenie statynami w momencie wystąpienia TIA wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wczesnego wystąpienia ponownego udaru u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej, co przemawia za jak najwcześniejszym wdrażaniem leczenia statynami po udarze.⁴⁶⁰⁻⁴⁶² Stosowanie statyn może spowodować niewielkie zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego, ale dane dotyczące tego ryzyka są niepewne.^{34,36,251,252}

9.7. Niewydolność serca i wady zastawkowe

9.7.1. Zapobieganie niewydolności serca u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca

Zmniejszenie stężenia cholesterolu za pomocą statyn zmniejsza częstość występowania HF u pacjentów z CAD (stabilną CAD lub po przebytym ACS) bez wcześniejszej HF. Spójnie wy-

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U wszystkich pacjentów z ACS, u których nie występują przeciwwskazania ani pewny wywiad nietolerancji, zaleca się rozpoczynanie lub kontynuowanie terapii statyną w dużej dawce najwcześniej, jak to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C ^{438,440,442}	I	A
Stężenie lipidów należy ocenić ponownie 4–6 tyg. po ACS, aby ustalić, czy osiągnięto zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jego docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). Należy wówczas ocenić bezpieczeństwo leczenia i odpowiednio dobrać stosowane dawki statyn	IIa	C
Jeżeli po 4–6 tyg. leczenia statyną w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się połączenie statyny z ezetymibem ³³	I	B
Jeżeli po 4–6 tyg. leczenia statyną w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 ^{119,120}	I	B
U pacjentów z potwierdzoną nietolerancją statyn lub w razie przeciwwskazań do stosowania statyn należy rozważyć stosowanie ezetymibu	IIa	C
U pacjentów, u których wystąpił ACS i nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 niezwłocznie po zdarzeniu (podczas hospitalizacji z powodu ACS, jeśli to możliwe)	IIa	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów bardzo dużego ryzyka poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Rutynowe leczenie wstępne lub nasycanie (u osób otrzymujących statynę przewlekłe) dużą dawką statyny należy rozważyć u pacjentów poddawanych PCI z powodu ACS lub planowej PCI ^{443,454,456}	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym na podłożu miażdżycy u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Pacjenci po udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA należą do grupy bardzo dużego ryzyka ASCVD, w szczególności ponownego udaru niedokrwiennego mózgu, zaleca się więc w tej grupie intensywne leczenie zmniejszające stężenie LDL-C ^{459,460}	I	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, TIA – przemijający atak niedokrwienny

kazano ten efekt w RCT, w których oceniano grupę osób leczonych statynami w porównaniu z grupą nieotrzymującą tej terapii,^{463,464} oraz w badaniach klinicznych, w których porównywano bardziej i mniej intensywny schemat leczenia statynami.⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁸ Duża metaanaliza RCT oceniających statyny stosowane w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej wykazała, że w ogra-

nizowanym czasie trwania tych badań terapia statynami wiązała się z niewielkim (10%) zmniejszeniem częstości występowania pierwszej hospitalizacji z powodu HF niezakończonych zgonem, bez wpływu na ryzyko zgonu z powodu HF.⁴⁶⁹ Nie ma jednak danych, które by potwierdzały, że statyny mogą zapobiegać HF o etiologii innej niż niedokrwienne.

9.7.2. Przewlekła niewydolność serca

Dwa duże RCT^{466,470} (głównie obejmujące pacjentów ze skurczową HF) ani metaanaliza 24 RCT nie wykazały korzyści z leczenia statynami w odniesieniu do umieralności CV ani ryzyka udaru mózgu.⁴⁷¹ W zbiorczej analizie wyników badania Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) oraz GISSI-HF⁴⁷² obserwowano zmniejszenie łącznej liczby hospitalizacji z powodu HF,^{218,471} a także niewielkie zmniejszenie ryzyka MI. Na podstawie aktualnych danych naukowych nie zaleca się rutynowego podawania statyn pacjentom z HF, jeśli nie ma innych wskazań do ich stosowania (np. CAD). Nie ma jednak również danych potwierdzających szkodliwość podawania statyn po wystąpieniu HF, a więc nie ma potrzeby przerywania tego leczenia u osób już je otrzymujących.

Brak danych dotyczących skuteczności inhibicji PCSK9 u pacjentów z przewlekłą HF. W opublikowanych ostatnio badaniach klinicznych z PCSK9, FOURIER¹¹⁹ i ODYSSEY,¹²⁰ hamowanie PCSK9 u pacjentów z ASCVD lub po ACS nie zmniejszało ryzyka hospitalizacji z powodu HF. W badaniu BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSAT-CHF), w którym uczestniczyło 2174 pacjentów z zaostrzeniem HF, analiza wieloczynnikowa wykazała dodatnią liniową zależność między stężeniem PCSK9 a ryzykiem zgonu oraz ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego składającego się z umieralności i częstości nieplanowanej hospitalizacji z powodu HF.⁴⁷³ Zaobserwowano również ujemną zależność między stężeniem LDLr a umieralnością, co wskazuje na potencjalny związek między osią LDLr-PCSK9 a wynikami klinicznymi w grupie pacjentów z HF, który wymaga dalszych badań.^{473,474}

Leczenie PUFA z grupy omega-3 podawanymi w dawce 1 g 1 × dz. może przynosić niewielką korzyść pacjentom z przewlekłą HF, o czym świadczy istotna (9%) względna redukcja ryzyka zgonu stwierdzona w badaniu GISSI-HF.⁴⁷⁵

9.7.3. Wady zastawkowe

Stenoza aortalna zwiększa ryzyko zdarzeń CV i zgonu. Często współistnieje z ASCVD. W badaniach genetycznych wykorzystujących randomizację mendelowską wykazano, że utrzymujące się przez całe życie zwiększone stężenie LDL-C⁴⁷⁶ i Lp(a)⁴⁷⁷ było związane z występowaniem zwężenia zastawki aortalnej i stopniem jej uwapnienia. Badania obserwacyjne sugerują możliwy korzystny wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego na spowolnienie postępu zwężenia natywnej zastawki aortalnej.⁴⁷⁸ Nie zostało to jednak potwierdzone w RCT^{266,479-481} ani w metaanalizach badań obserwacyjnych i RCT.^{482,483} Trzy niewielkie badania⁴⁷⁹⁻⁴⁸¹ i jedno duże RCT (SEAS, które objęło 1873 pacjentów leczonych simvastatiną w dawce 40 mg w połączeniu z ezety-mibem w dawce 10 mg lub placebo)²⁶⁶ nie wyka-

zały spowolnienia klinicznego postępu stenozy aortalnej u osób z łagodnym lub umiarkowanym zwężeniem natywnej zastawki aortalnej.

W analizie *post hoc* badania SEAS stwierdzono, że leczenie hipolipemizujące hamowało postęp stenozy aortalnej skuteczniej w grupie z dużym stężeniem LDL-C przed leczeniem i mniejszą szczytową prędkością przepływu przez zastawkę (tj. łagodniejszym wyjściowym zwężeniem).⁴⁸⁴ W analizie *post hoc* trzech RCT, obejmującej pacjentów bez znanego zwężenia zastawki aortalnej na początku badania (Treating to New Targets [TNT], Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-lowering [IDEAL] oraz Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels [SPARCL]), nie wykazano wpływu leczenia dużymi dawkami statyn w porównaniu ze stosowaniem zwykłych dawek na częstość występowania zwężenia zastawki aortalnej.⁴⁸⁵ W małym badaniu obserwacyjnym stwierdzono, że otrzymywanie statyn wiązało się z lepszymi wynikami u pacjentów poddanych przezcewnikowej wymianie zastawki aortalnej.⁴⁸⁶

Stwardnienie zastawki aortalnej (zwapnienia płatków aortalnych bez istotnego przezzastawkowego gradientu ciśnienia) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CAD, nawet w przypadku braku innych czynników ryzyka. Ocena korzyści – zarówno w odniesieniu do wady zastawki aortalnej, jak i progresji CAD – płynących ze stosowania statyn w tej grupie chorych wymaga dalszych badań.⁴⁸⁷

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z HF i chorobami zastawkowymi przedstawiono w zaleceniach na s. 62.

9.8. Przewlekła choroba nerek

Przewlekłą chorobę nerek definiuje się jako nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, które występują przez ponad 3 miesiące i wpływają na stan zdrowia. CKD klasyfikuje się na podstawie przyczyny, kategorii GFR i stopnia albuminurii.⁴⁸⁸ W populacji osób dorosłych zmniejszające się GFR wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD niezależnie od innych czynników ryzyka CV.⁴⁸⁹⁻⁴⁹² Zwiększa również ryzyko zarówno miażdżycowej choroby naczyniowej, jak i strukturalnej choroby serca.⁴⁹² U pacjentów z CKD i istniejącą CVD umieralność jest znacznie większa niż u pacjentów z CVD i prawidłową czynnością nerek.⁴⁹³ W związku z tym uważa się, że pacjenci z CKD należą do grupy dużego (CKD stadium 3) lub bardzo dużego ryzyka CVD (CKD stadia 4 i 5 lub dializoterapia) i nie ma potrzeby stosować w ich przypadku modeli służących do szacowania ryzyka.

9.8.1. Profil lipoprotein w przewlekłej chorobie nerek

W początkowych stadiach CKD dochodzi do wyraźnego zwiększenia stężenia TG i zmniejszenia stężenia HDL-C. W zakresie podklas LDL ob-

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Nie zaleca się rozpoczynania leczenia hipolipemizującego u pacjentów z HF, jeżeli nie ma innych wskazań do stosowania tych leków ^{466,470}	III	A
Nie zaleca się rozpoczynania leczenia hipolipemizującego u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej bez CAD w celu spowolnienia progresji stenozy aortalnej, jeżeli nie ma innych wskazań do stosowania tych leków ^{266,479-481}	III	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, HF – niewydolność serca

serwuje się przesunięcie w kierunku większej zawartości małych gęstych cząstek LDL. Badania sugerują, że nerki odgrywają rolę w katabolizmie Lp(a) i w związku z ich chorobą dochodzi do zwiększenia jej stężenia. Te nabyte nieprawidłowości mogą powrócić do normy po przeszczepieniu nerki lub remisji zespołu nerczycowego.

9.8.2. Dane potwierdzające korzyści z leczenia statynami u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

W badaniu Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D), które obejmowało 1200 podawanych hemodializie pacjentów z DM, nie wykazano istotnego wpływu atorwastatyny na ryzyko CVD.²²⁰ Podobne wyniki uzyskano w badaniu AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), w którym uczestniczyło 2776 pacjentów poddawanych hemodializie.²²¹

W badaniu SHARP²²² stosowanie kombinacji simwastatyny z ezetymibem u osób z CKD w stadium 3A–5 wiązało się z mniejszym – w porównaniu z placebo – ryzykiem poważnych zdarzeń o etiologii miażdżycowej (zgon z przyczyn wieńcowych, MI, udar mózgu inny niż krwotoczny lub dowolna rewaskularyzacja). Moc statystyczna tej próby klinicznej była jednak zbyt mała, by można było ocenić oddzielnie wpływ leczenia na główny punkt końcowy u pacjentów leczonych lub nieleczonych dializami. Choć leczenie statynami jest wyraźnie skuteczne w łagodnej do umiarkowanej CKD, po opublikowaniu badań 4D, AURORA i SHARP nadal nie rozstrzygnięto kwestii, czy terapia statynami jest skuteczna w bardziej zaawansowanej CKD, szczególnie u pacjentów dializowanych. Dane z tych 3 prób z udziałem pacjentów z CKD połączono więc z wynikami innych badań zebranych w bazie CTT. Wyniki skorygowano o mniejszą redukcję stężenia LDL-C osiągniętą wśród pacjentów z bardziej zaawansowaną CKD oraz o różnice w definicjach punktów końcowych między badaniami z udziałem pacjentów poddawanych dializie. W miarę zmniejszania wartości eGFR obserwowano trend w kierunku mniejszej względnej redukcji ryzyka dużych zdarzeń mia-

dżycowych przypadającej na mmol/l zmniejszenia stężenia LDL-C (ze znikomą korzyścią u pacjentów dializowanych).²¹⁴ Zmniejszenie względnej redukcji ryzyka wraz ze zmniejszeniem GFR oznacza, że do osiągnięcia tych samych korzyści – przynajmniej u pacjentów niedializowanych – konieczne jest bardziej intensywne postępowanie ukierunkowane na zmniejszenie stężenia LDL-C.

9.8.3. Bezpieczeństwo leczenia hipolipemizującego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Kwestie bezpieczeństwa i modyfikacji dawkowania są ważne w zaawansowanych stadiach CKD (stadia 3–5), ponieważ zdarzenia niepożądane często zależą od dawki i wynikają ze zwiększonego stężenia leku we krwi. Choć zasugerowano, że należy preferować schematy i dawki, których korzystne działanie udowodniono w RCT przeprowadzanych w tych grupach pacjentów,⁴⁹⁴ metaanaliza CTT jasno wykazała, że celem – podobnie jak u osób bez CKD – powinno być osiągnięcie w bezpieczny sposób możliwie największej bezwzględnej redukcji stężenia LDL-C. Mimo że w badaniach 4D, AURORA lub SHARP nie zgłoszono żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania statyn metabolizowanych przez CYP3A4, mogą one wywoływać działania niepożądane wynikające z interakcji lekowych, a więc trzeba przy takim leczeniu zachować ostrożność.

Na podstawie danych naukowych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z CKD organizacja Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) opracowała i zaktualizowała wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z CKD w praktyce klinicznej.⁴⁹⁴ Zgodnie z tymi wytycznymi, ale koncentrując się na pacjentach z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka wystąpienia CVD, opracowano zalecenia podsumowane powyżej.

9.9. Transplantacje

Dyslipidemie występują bardzo często u pacjentów po przeszczepieniu serca, płuca, wątroby, nerki lub allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych, co się przyczynia do zwięks-

Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (stopnie zaawansowania od 3 do 5 według Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby pacjentów z CKD w stadium 3–5 ^c według Kidney Disease Outcomes Quality Initiative zaliczać do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka ASCVD ⁴⁸⁹⁻⁴⁹³	I	A
Zaleca się stosowanie statyn lub skojarzenia statyny i ezetymibu u pacjentów z CKD w stadium 3–5, którzy nie wymagają dializ ^{214,222,495,496}	I	A
U pacjentów przyjmujących statyny, ezetymib lub skojarzenie statyna/ezetymib w chwili rozpoczęcia dializy, należy rozważyć kontynuację takiego leczenia, szczególnie w przypadku ASCVD	IIa	C
Nie zaleca się rozpoczynania terapii statynami u dializowanych pacjentów z CKD, u których nie występuje ASCVD ^{220,221}	III	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Zdefiniowane jako wartość eGFR <60 ml/min/1,73 m² w dwóch pomiarach wykonanych w odstępie >3 mies.

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, CKD – przewlekła choroba nerek, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego

szego ryzyka rozwoju ASCVD i waskulopatii tętnic przeszczepionego narządu.⁴⁹⁷⁻⁵⁰¹ U pacjentów z CKD poddawanych przeszczepieniu nerki ryzyko ASCVD można oszacować, przynajmniej częściowo, na podstawie zwiększonego ryzyka wynikającego z samej CKD.

Leczenie immunosupresyjne niekorzystnie wpływa na metabolizm lipidów, prowadząc do zwiększenia stężeń TC, VLDL i TG oraz wielkości i gęstości cząsteczek LDL. Działanie to zależy od rodzaju leku.^{497,498,502-506}

Postępowanie w przypadku dyslipidemii u biorców przeszczepu jest porównywalne z tym, które się zaleca u pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka ASCVD, chociaż należy zwrócić większą uwagę na przyczyny zaburzeń lipidowych i możliwe działania niepożądane związane z interakcjami lekowymi (zob. Zalecenia dotyczące obniżania stężenia lipoprotein o małej gęstości u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych na s. 64).

Skuteczność kliniczna statyn u pacjentów po przeszczepieniu nerki jest niepewna ze względu na brak RCT przeprowadzonych w tej populacji. Systematyczny przegląd korzyści i działań niepożądanych statyn u osób z czynnym przeszczepem nerki obejmował 3465 pacjentów bez CHD uczestniczących w 22 badaniach klinicznych. Chociaż autorzy doszli do wniosku, że statyny mogą zmniejszać ryzyko zdarzeń CV, zasugerowali również potrzebę przeprowadzenia dodatkowych badań.²⁵³ U pacjentów z czynnym przeszczepem nerki, którzy cechują się zwiększonym ryzykiem CVD, właściwe może być powołanie się na jednoznaczne dane wskazujące na korzyści z leczenia statynami, które uzyskano w grupie osób z umiarkowanym zmniejszeniem GFR, bez obaw dotyczących bezpieczeństwa.²¹⁴

Należy uwzględnić kilka potencjalnych interakcji lekowych, szczególnie z cyklosporyną,

która jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4 i może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na statyny oraz ryzyko miopatii, a ponadto zwiększa stężenie we krwi wszystkich statyn.

Fluwastatyna, prawastatyna, pitawastatyna i rozuwastatyna są metabolizowane przez inne enzymy CYP niż pozostałe statyny i rzadziej wchodzi w interakcje lekowe.⁵⁰⁷

Takrolimus jest również metabolizowany przez CYP3A4, ale wydaje się, że wchodzi w niepożądane interakcje ze statynami rzadziej niż cyklosporyna. Jeśli to możliwe, należy unikać innych leków, które wpływają na aktywność CYP3A4, a u pacjentów otrzymujących zarówno inhibitory kalcyneuryny, jak i statyny stosować je ze szczególną ostrożnością.

U biorców przeszczepu, u których występuje dyslipidemia, ezetymib można stosować jako postępowanie alternatywne w razie nietolerancji statyn, można go też dołączyć do statyny podawanej w największej tolerowanej dawce.⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹ Nie ma danych dotyczących klinicznych punktów końcowych dla tego leku, który zasadniczo powinno się stosować wyłącznie w ramach terapii drugiego rzutu. Cyklosporyna może indukować 2–12-krotny wzrost stężenia ezetymibu.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu fibratów, ponieważ mogą one zmniejszać stężenie cyklosporyny i potencjalnie powodować miopatię. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli planuje się leczenie fibratem w połączeniu ze statyną. Cholestyramina nie jest skuteczna w monoterapii u pacjentów po przeszczepieniu serca i może potencjalnie zmniejszać wchłanianie leków immunosupresyjnych; ryzyko można zminimalizować przez oddzielne przyjmowanie tych leków.

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Statyny należy uznać za leki pierwszego rzutu u pacjentów po przeszczepieniu narządu. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek i ostrożnie je zwiększać. Należy mieć na uwadze potencjalne interakcje między lekami, szczególnie u pacjentów przyjmujących cyklosporynę ⁵⁰⁷	IIa	B
U pacjentów z nietolerancją statyn lub ze znaczną dyslipidemią mimo leczenia statyną w największej tolerowanej dawce można rozważyć alternatywne lub dodatkowe leczenie ezetymibem	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

9.10. Choroba tętnic obwodowych

Kategoria PAD obejmuje wszystkie lokalizacje naczyń, w tym tętnice szyjne, kręgosłupowe, kończyn górnych, kręgosłupowe, nerwowe oraz kończyn dolnych. Często zalicza się do tej kategorii także chorobę aorty.⁵¹⁰ PAD stanowi zarówno częsty przejaw miażdżycy, która się wiąże ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń wieńcowych, jak i niezależny czynnik ryzyka MI i zgonu z przyczyn CV.^{510,511} Pacjenci z PAD należą do grupy bardzo dużego ryzyka i powinno się ich leczyć zgodnie z zaleceniami zebranymi w TABELI 7. Z uwagi na zwiększone ryzyko CV PAD zalicza się do stanów charakteryzujących się ryzykiem równoważnym ryzyku obciążającemu pacjentów z CAD („ekwiwalent ryzyka”) i przyjmuje się, że wymaga ona zastosowania takich samych strategii terapeutycznych jak w prewencji wtórnej (zob. Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipolipemizującej u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych [w tym z chorobą tętnic szyjnych] na s. 65). Mimo zwiększonego ryzyka chorobowości i umieralności z powodu CVD pacjenci z PAD otrzymują zwykle mniej skuteczne leczenie w porównaniu z pacjentami z CAD.⁵¹¹

9.10.1. Choroba tętnic kończyn dolnych

Dla choroby tętnic kończyn dolnych (LEAD) diagnostyczna jest mała wartość ABI (<0,9). Zarówno małe (<0,9), jak i duże wartości ABI (>1,4 – co wynika ze zwiększenia sztywności tętnic) pozwalają przewidywać chorobowość i umieralność z przyczyn CV. Zmniejszenie stężenia LDL-C zmniejsza ryzyko niedokrwiennych zdarzeń CV oraz nasilenia objawów chromania przestankowego, a zarazem zwiększa sprawność chodu. Jeżeli chodzi o zdarzenia sercowe, to w przeglądzie systematycznym 18 badań klinicznych obejmującym 10 000 pacjentów ze stężeniem cholesterolu od prawidłowego do zwiększonego stwierdzono, że leczenie hipolipemizujące u osób z LEAD wiązało się ze zmniejszeniem łącznej częstości występowania zdarzeń CV o 20%, a także nieistotnym (14%) zmniejszeniem umieralności ogólnej.⁵¹² W badaniu Heart Protection Study leczenie statyną wiązało się z 16% zmniejszeniem ryzyka konieczności wykonania rewaskularyzacji pozawieńcowej.⁵¹³

Wykazano również, że dodanie inhibitorów PCSK9 do statyn zmniejsza ryzyko zdarzeń CV u pacjentów z PAD. We wcześniej określonej analizie podgrup w badaniu FOURIER ewolokumab istotnie zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie pacjentów z PAD.⁵¹⁴ W grupie tej stwierdzono większe bezwzględne zmniejszenie ryzyka pierwszorzędnego punktu końcowego (3,5% w grupie z PAD i 1,6% w grupie bez PAD). Ewolokumab zmniejszył również o 42% ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń w obrębie kończyn (*major adverse limb events*), przy czym efekt ten był podobny w grupie pacjentów zarówno z rozpoznaną PAD, jak i bez niej. Badanie FIELD wykazało, że fenofibrat zmniejszał – prawdopodobnie za pośrednictwem mechanizmów nielipidowych – ryzyko amputacji, szczególnie drobnych amputacji u osób, u których nie rozpoznano choroby dużych naczyń.⁵¹⁵

9.10.2. Choroba tętnic szyjnych

Chociaż nie oceniono w RCT, czy leczenie hipolipemizujące zmniejsza częstość zdarzeń CV u pacjentów z chorobą tętnic szyjnych (kryterium włączenia) i bez takich zdarzeń w wywiadzie, w wielu badaniach wykazano, że przyczynia się ono do rzadszego występowania udarów mózgu. W metaanalizie RCT obejmujących >90 000 uczestników stwierdzono, że leczenie statyną wiąże się z 21% zmniejszeniem zapadalności na wszystkie rodzaje udaru mózgu w różnych populacjach, a efekt ten zależał głównie od stopnia redukcji stężenia LDL-C.⁴⁶⁰

9.10.3. Zmiany w tętnicach siatkówki

Zmiany miażdżycowe w tętnicach siatkówki korelują ze stężeniem TC, LDL-C, TG i apoB, a także z CAD.⁵¹⁶ Fenofibrat spowalnia postęp retinopatii cukrzycowej.^{517,518}

9.10.4. Prewencja wtórna u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej

Obecność tętniaka aorty brzusznej niesie podobne ryzyko jak CAD. Jego zwiększenie wiąże się z wiekiem, płcią męską, wcześniejszym rozpoznaniem CVD o etiologii miażdżycowej, paleniem tytoniu, nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią,⁵¹⁹ jest natomiast mniejsze u pacjentów z DM.

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z PAD w celu redukcji ryzyka zdarzeń ASCVD zaleca się leczenie hipolipemizujące obejmujące stosowanie statyny w największej tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem lub – jeżeli jest to wymagane – kombinację z inhibitorem PCSK9 ^{512,524}	I	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

Obecnie nie ma badań klinicznych dotyczących zmniejszania ryzyka CV w wyniku leczenia hipolipemizującego u pacjentów z tym stanem. W przeglądach systematycznych,⁵²⁰ w większości opartych na retrospektywnych badaniach bez randomizacji, stwierdzono, że wciąż nie ma jednoznacznych danych wskazujących na związane ze stosowaniem statyn zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn CV w okresie okołoperacyjnym. W RCT, w którym porównywano atorwastatynę w dawce 20 mg z placebo, wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (obejmującego zgon z przyczyn sercowych, MI, udary mózgu i niestabilną dławicę piersiową) w grupie 100 pacjentów poddanych pozasercowym operacjom naczyniowym, w tym naprawie tętniaka aorty brzusznej.⁵²¹ W innym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u 497 pacjentów poddanych operacji naczyniowej leczenie fluwastatyną (w dawce 80 mg/d) w okresie okołoperacyjnym wiązało się z poprawą pooperacyjnych sercowych wyników leczenia.⁵²²

9.10.5. Miażdżycę tętnic nerkowych

Leczenie hipolipemizujące nie zostało nigdy zbadane w RCT u pacjentów z miażdżycą tętnic nerkowych. Niedawne badanie populacyjne bez randomizacji wykazało, że u pacjentów w wieku >65 lat z miażdżycą tętnic nerkowych ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego poważne zdarzenia sercowe i nerkowe (MI, udar mózgu, HF, ostra niewydolność nerek, dializy oraz zgon) było w grupie osób leczonych statynami istotnie mniejsze niż u osób, które nie otrzymywały takiego leczenia. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że stosowanie statyn może przynieść korzyści zarówno w odniesieniu do serca, jak i nerek.⁵²³

9.11. Inne populacje szczególnie zagrożone wystąpieniem choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

Zasadniczo skutki zmniejszenia stężenia LDL-C zależą od bezwzględnego ryzyka ASCVD i osiągniętego zmniejszenia stężenia LDL-C, dlatego ważne jest, aby zidentyfikować i leczyć wszystkie osoby obciążone zwiększonym ryzykiem ASCVD. Istnieje kilka specyficznych grup pa-

cientów, u których zwiększone ryzyko powoduje choroba podstawowa, co więcej, dyslipidemię zwiększającą ryzyko ASCVD może wywoływać samo standardowe leczenie. Należą do nich pacjenci: 1) z przewlekłymi chorobami zapalnymi mediowanymi immunologicznie; 2) zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz 3) z poważną chorobą psychiczną (SMI). Choć zasady postępowania są w tych grupach takie same jak w populacji ogólnej, leczenie takich pacjentów może wymagać rozwiązania konkretnych problemów wynikających ze specyficznego typu dyslipidemii oraz z profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Szczegóły przedstawiono w SUPLEMENCIE.

10. Stan zapalny

Ostatnie postępy w naukach podstawowych określiły fundamentalną rolę przewlekłego stanu zapalnego o małym nasileniu w pośredniczeniu we wszystkich stadiach miażdżycy, od inicjacji choroby przez jej progresję do pęknięcia blaszki miażdżycowej i związanych z nią zakrzepowych powikłań miażdżycy. Interakcje komórkowe i molekularne związane z aterogenezą zasadniczo nie różnią się od tych, które się stwierdza w przewlekłych chorobach zapalno-fibroproliferacyjnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RA), szkliwienie kłębuszków nerkowych lub zwłóknienie płuc.⁵²⁵ W procesie miażdżycy zidentyfikowano prawie wszystkie typy komórek układu immunologiczno-zapalnego, takie jak makrofagi oraz komórki T i B, a także wiele cytokin oraz chemokin prozapalnych i przeciwzapalnych.⁵²⁶

Co ciekawe, gromadzenie się cholesterolu w komórkach wyzwała odpowiedź inflamasomu i powoduje wytwarzanie mediatorów stanu zapalnego, takich jak interleukina 1β (IL-1β). Liczne badania na zwierzętach, w których wykorzystano model wyłączania genów, wykazały, że zapalenie i układ immunologiczny odgrywają kluczową rolę w procesach aterogenezy.⁵²⁷

Zidentyfikowano znaczną liczbę białek ostrej fazy uczestniczących w procesach zapalnych, a kilka badań klinicznych wykazało, że najbardziej użytecznym markerem stanu zapalnego obecnym w surowicy jest stężenie białka C-reaktywnego,⁵²⁸ mimo że cechuje się słabą swo-

istością w określeniu konkretnego procesu zapalnego, w tym miażdżycy. Metodę oznaczania białka C-reaktywnego za pomocą testu diagnostycznego o wysokiej czułości opracowano w celu wykrywania bardzo małych stężeń białka C-reaktywnego, co umożliwia dokładniejszą i bardziej precyzyjną ocenę przewlekłego stanu zapalnego w porównaniu ze standardowym oznaczeniem stężenia białka C-reaktywnego.⁵²⁹ To narzędzie diagnostyczne różni się jedynie zakresem stężeń białka C-reaktywnego, które jest w stanie wykrywać. W kilku badaniach klinicznych stwierdzono, że zwiększone stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń CV i można je wykorzystać do przewidywania wyników klinicznych niezależnie od stężenia cholesterolu.^{530,531} W innych badaniach nie wykazano związku między przewlekłym stanem zapalnym o małym nasileniu, ocenionym na podstawie zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości, a zwiększonym ryzykiem CV.⁵³²⁻⁵³⁵ Wreszcie w badaniach genetycznych prowadzonych w dużych kohortach populacyjnych nie wykazano, aby przewlekłe zwiększone stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości zwiększało ryzyko zdarzeń miażdżycowych.⁵³⁶ Niemniej jednak w niektórych wytycznych dodano stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości do tradycyjnych czynników ryzyka, ponieważ pozwala ono uzyskać dodatkowe informacje prognostyczne, szczególnie u pacjentów należących do grup umiarkowanego ryzyka.^{537,538}

Wykazano, że statyny zmniejszają wydzielanie białka C-reaktywnego przez hepatocyty,⁵³⁹ a w wielu badaniach klinicznych i analizach *post hoc* stwierdzono, że korzystne wyniki terapii statynami są powiązane zarówno ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu, jak i ograniczeniem stanu zapalnego.⁵⁴⁰⁻⁵⁴⁴ W badaniu klinicznym JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)⁵⁴² wykazano, że w profilaktyce pierwotnej u osób z przewlekłe zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (>2 mg/l) leczenie statynami istotnie zmniejsza ryzyko zdarzeń CV.⁵⁴⁵ Należy zauważyć, że inne leki hipolipemizujące, takie jak ezetymib, a ostatnio także przeciwciała monoklonalne anty-PCSK9, nie wpływają na stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości,^{546,547} ale po dołączeniu do terapii statynami prowadzą do dalszego znacznego zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV.

Swoiste leczenie przeciwzapalne oceniano w badaniu klinicznym CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study),⁵⁴⁸ w którym uczestniczyli pacjenci po przebytym MI, z przewlekłe zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości, otrzymujący optymalne lecze-

nie farmakologiczne, w tym statyny. Wykazano, że kanakinumab – przeciwciało monoklonalne anty-IL-1 β – w sposób zależny od dawki zmniejsza stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości i w porównaniu z placebo istotnie zmniejsza ryzyko ponownych zdarzeń CV, i to niezależnie od stopnia zmniejszenia stężenia lipidów. Nie było też zaskoczeniem, że stosowanie kanakinumabu wiązało się z nieznacznym zwiększeniem ryzyka ciężkich i śmiertelnych zakażeń. To badanie jako pierwsze zwróciło uwagę na pozytywną korelację między stężeniem białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości a ryzykiem zdarzeń CV. Zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości było bezpośrednio skorelowane z mniejszym ryzykiem przyszłych zdarzeń CV.⁵⁴⁸ Niemniej jednak przez wzgląd na siłę danych pochodzących z badania CANTOS FDA odmówiła rejestracji kanakinumabu jako leku zmniejszającego ryzyko CV. Ponieważ nie przeprowadzono porównania leczenia kanakinumabem ze stosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-PCSK9 i/lub ezetymibu w skojarzeniu z leczeniem statynami, otwarte pozostaje pytanie o ryzyko resztkowe u pacjentów ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości utrzymującym się mimo bardzo małych (poniżej wartości docelowych) stężeń LDL-C oraz o korzyści z leczenia anty-IL-1 β lub innymi lekami przeciwzapalnymi dla pacjentów z bardzo małym stężeniem LDL-C. Ponadto wykazano, że wszystkie obecnie zalecane leki hipolipemizujące, w tym przeciwciała monoklonalne anty-PCSK9, korzystnie wpływają na skład oraz regresję objętości blaszki miażdżycowej. Wciąż brakuje danych o takich efektach leczenia przeciwzapalnego. Inną strategię leczenia przeciwzapalnego oceniono w badaniu CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial),⁵⁴⁹ w którym 7000 pacjentów ze stabilną CAD podawano albo metotreksat w bardzo małej dawce (10 mg/tydz.), albo placebo. Jest to sprawdzony schemat leczenia przeciwzapalnego, który zmniejsza stężenie czynnika martwicy nowotworów (TNF), IL-6 i białka C-reaktywnego i jest szeroko stosowany w leczeniu RA. Badanie przerwano z powodu braku efektów leczenia. Co ciekawe, w tej populacji pacjentów taki schemat stosowania metotreksatu nie miał wpływu na stężenie we krwi IL-6 ani białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości, co mogłoby wyjaśnić neutralne wyniki tego badania.⁵⁵⁰ Na podstawie obecnych danych naukowych nie można sformułować dalszych zaleceń dotyczących stosowania środków przeciwzapalnych.⁵⁵¹

TABELA 13. Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania lipidów i enzymów u pacjentów przed leczeniem hipolipemizującym i w jego trakcie

oznaczanie stężenia lipidów

Jak często należy oznaczać stężenie lipidów?

- przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego należy dokonać przynajmniej dwóch oznaczeń w odstępie 1–12 tyg., z wyjątkiem stanów, w których proponuje się natychmiastowe leczenie (np. ACS), oraz u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem CV

Jak często należy oznaczać stężenie lipidów po rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego?

- po rozpoczęciu leczenia: 8 ($\pm$ 4) tyg.
- po modyfikacji leczenia: 8 ($\pm$ 4) tyg., aż do osiągnięcia wartości docelowych

Jak często należy oznaczać stężenie lipidów, jeśli u pacjenta osiągnięto wartości docelowe lub optymalne?

- 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 aktywność enzymów wątrobowych (ALT) u pacjentów otrzymujących leki hipolipemizujące?

- przed leczeniem
- jednorazowo po upływie 8–12 tyg. od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki
- nie zaleca się późniejszego rutynowego kontrolnego oznaczania aktywności ALT podczas leczenia hipolipemizującego, chyba że pojawiają się objawy sugerujące chorobę wątroby; kontrolowanie aktywności ALT zaleca się nadal podczas leczenia fibratami

Jak postępować w przypadku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u osoby przyjmującej leki hipolipemizujące?

jeżeli aktywność ALT $<3 \times$ ULN:

- należy kontynuować leczenie
- należy ponownie oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych po 4–6 tyg.

jeżeli aktywność ALT wzrosła $\geq 3 \times$ ULN:

- należy przerwać leczenie hipolipemizujące lub zmniejszyć dawkę i ponownie oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych po 4–6 tyg.
- można rozważyć ostrożny powrót do leczenia, gdy aktywność ALT powróci do normy
- jeżeli aktywność ALT pozostaje zwiększona, należy poszukiwać innych przyczyn tego stanu

Jak często należy oznaczać aktywność kinazy keratynowej (CK) u pacjentów otrzymujących leki hipolipemizujące?

przed leczeniem:

- przed rozpoczęciem leczenia
- jeśli aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia jest $>4 \times$ ULN, nie należy rozpoczynać leczenia i należy powtórzyć oznaczenie

monitorowanie:

- rutynowe monitorowanie aktywności CK nie jest niezbędne
- należy oznaczyć aktywność CK, jeżeli u pacjenta wystąpią bóle mięśni

należy zwracać uwagę na możliwość wystąpienia miopatii i wzrostu aktywności CK u pacjentów z grup ryzyka: w podeszłym wieku, otrzymujących jednocześnie leki mogące wchodzić w interakcje z lekami hipolipemizującymi, otrzymujących wiele leków, z chorobą wątroby lub nerek, a także u wyczynowych sportowców

Jak postępować w przypadku wzrostu aktywności CK u osoby przyjmującej leki hipolipemizujące?

ponownie ocenić wskazania do leczenia statyną

jeżeli się stwierdza zwiększenie aktywności $\geq 4 \times$ ULN:

- przy CK $>10 \times$ ULN: przerwać leczenie, skontrolować czynność nerek i monitorować aktywność CK co 2 tyg.
- przy CK $<10 \times$ ULN: jeżeli nie ma objawów, można kontynuować leczenie hipolipemizujące, monitorując aktywność CK po 2–6 tyg.
- przy CK $<10 \times$ ULN: jeżeli występują objawy, należy przerwać podawanie statyny i monitorować normalizację aktywności CK przed ponownym włączeniem leczenia statyną w mniejszej dawce
- rozważyć możliwe przejściowe zwiększenie aktywności CK z innych przyczyn, takich jak wysiłek fizyczny
- przy utrzymywaniu się zwiększonej aktywności CK wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia miopatii
- rozważyć leczenie skojarzone lub alternatywny lek

jeżeli stwierdza się wzrost aktywności $<4 \times$ ULN:

- przy braku objawów mięśniowych: należy kontynuować stosowanie statyny (należy zwrócić uwagę pacjenta na konieczność zgłaszania objawów i ponownie skontrolować aktywność CK)
- przy występowaniu objawów mięśniowych: należy regularnie monitorować objawy i aktywność CK
- przy utrzymujących się objawach: należy przerwać stosowanie statyny i ponownie ocenić objawy (po 6 tyg.) oraz wskazania do leczenia statyną
- należy rozważyć ponowne włączenie tej samej lub innej statyny
- należy rozważyć stosowanie statyny w małej dawce, podawanie leku co 2. dzień albo 1–2 $\times$ /tydz. bądź leczenie skojarzone

Szczegółowe informacje na temat zwiększenia aktywności CK i postępowania w przypadku występowania objawów mięśniowych podczas leczenia statyną – zob. algorytm na RYC. UZUP. 4

U których pacjentów należy oznaczać HbA1c lub stężenie glukozy we krwi?

- należy rozważyć regularne oznaczenia HbA1c lub stężenia glukozy u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem rozwoju DM oraz podczas leczenia statynami w dużych dawkach
- należy rozważyć oznaczenia stężenia glukozy u osób starszych i pacjentów z zespołem metabolicznym, otyłością lub innymi objawami insulinooporności

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, ALT – aminotransferaza alaninowa, CK – kinaza kreatynowa, DM – cukrzyca, HbA1c – hemoglobina glikowana, ULN – górna granica normy

11. Monitorowanie stężenia lipidów i enzymów u pacjentów stosujących leczenie hipolipemizujące

Dane naukowe dotyczące testów, jakie należy przeprowadzać u pacjentów otrzymujących leczenie w celu monitorowania parametrów lipidowych, podobnie jak dane dotyczące testów wykrywających możliwą toksyczność (np. oznaczenia aktywności ALT i CK) są ograniczone. Zalecenia wynikają raczej z opinii ekspertów niż danych z badań naukowych.

Odpowiedź na leczenie można ocenić po 6–8 tygodniach od rozpoczęcia terapii, ale uzyskanie odpowiedzi po wprowadzeniu modyfikacji stylu życia może potrwać dłużej. W dalszym monitorowaniu standardową praktyką jest kontrolowanie parametrów lipidowych co 6–12 miesięcy, choć są to odstępstwa arbitralne. Jako minimum, jeśli to tylko możliwe, należy oznaczyć stężenie LDL-C, ale lepszym decyzjom terapeutycznym sprzyja prawdopodobnie przeprowadzenie pełnej oceny profilu lipidowego, w tym stężenia HDL-C i TG. Należy również oznaczyć stężenie nie-HDL-C lub apoB i wykorzystywać je jako dodatkowy cel terapeutyczny. Oddzielną kwestią jest stwierdzenie w wielu badaniach wpływ regularnego monitorowania parametrów lipidowych jako czynnika sprzyjającego przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń terapeutycznych dotyczących zmian stylu życia lub farmakoterapii, które pozytywnie wpływają na ich stan zdrowia. Nie jest jasne, czy w osiągnięciu tego efektu kluczowe znaczenie ma sam proces monitorowania, czy konieczne jest połączenie edukacji, systematycznych kontaktów oraz oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Jeżeli stosuje się farmakologiczne leczenie hipolipemizujące, przed jego rozpoczęciem zaleca się wykonanie badań krwi w celu oceny bezpieczeństwa terapii (w tym oznaczenie aktywności ALT i CK), aby zidentyfikować niewielką grupę pacjentów, u których leczenie jest przeciwwskazane. Aktywność CK należy ocenić w grupie pacjentów obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia miopatii, takich jak osoby w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, pacjenci z wcześniejszymi objawami mięśniowymi lub pacjenci otrzymujący leki wchodzące w interakcje z lekami hipolipemizującymi. U około 2% pacjentów obserwuje się łagodne i zwykle przemijające zwiększenie aktywności ALT, a w czasie kontynuacji leczenia stwierdza się normalizację tego parametru.^{240,244,552} Ostatnie analizy przynoszą pozytywne wyniki dotyczące bezpieczeństwa długotrwałej terapii statynami, bardzo rzadko obserwuje się uszkodzenie wątroby wywołwane przez statyny.^{243,244,553-555} Zaleca się oznaczenie aktywności ALT przed rozpoczęciem terapii statynami. Nie zaleca się rutynowej kontroli aktywności ALT podczas leczenia, ale należy ją przeprowadzić, jeśli jest to wskazane na podstawie obserwacji klinicznych. Nadal zaleca się

regularną kontrolę aktywności ALT podczas terapii fibratem. U pacjentów, u których parametry czynności wątroby przekroczą ULN >3-krotnie, należy poszukiwać przyczyn tego stanu, takich jak spożycie alkoholu lub NAFLD, i monitorować aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli pozostaje ona zwiększona, należy przerwać leczenie hipolipemizujące. Po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych można ostrożnie powrócić do terapii, ale należy ją ściśle monitorować. Rutynowo powtarzana kontrola aktywności CK nie ma wartości predykcyjnej w odniesieniu do występowania rhabdomyolizy, ponieważ może ona wzrastać z wielu powodów, w tym z powodu urazu mięśni lub nadmiernego wysiłku fizycznego. Aktywność CK należy jednak ocenić niezwłocznie u pacjentów, u których wystąpiły dolegliwości bólowe i osłabienie mięśni, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, a leczenie należy przerwać, gdy aktywność CK przekroczy ULN >10-krotnie. Strategie postępowania w przypadku zwiększenia aktywności CK przedstawiono w **TABELI 13**.

Ze względu na zwiększoną częstość występowania DM podczas leczenia statyną^{247,249,556,557} należy rozważyć regularne kontrolowanie stężenia HbA1c u pacjentów z grupy dużego ryzyka rozwoju DM i leczonych dużymi dawkami statyn. Kontrolę glikemii należy rozważyć u osób w podeszłym wieku, a także z MetS, otyłością lub objawami insulinooporności.

12. Opłacalność zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego poprzez modyfikację lipidów

W 2015 roku w Europie żyło >85 milionów osób z CVD.⁵⁵⁸ Głównymi przyczynami są starzenie się populacji,⁵⁵⁹ niezdrowy sposób odżywiania, palenie tytoniu, siedzący tryb życia oraz coraz częstsze występowanie otyłości i DM.⁵⁶⁰⁻⁵⁶³ Koszty związane z CVD w Unii Europejskiej wyniosły w 2015 roku około 210 miliardów euro. Połowa obejmowała koszty opieki zdrowotnej (ok. 8% całkowitych wydatków na opiekę zdrowotną), a druga wynikała z kosztów utraconej produktywności oraz opieki nieformalnej.⁵⁵⁸

W niniejszych Wytocznych Wspólna Grupa Robocza zaleca wiele działań ukierunkowanych na zmniejszenie częstości występowania CVD poprzez kontrolę stężenia lipidów w osoczu, od programów populacyjnych mających na celu promowanie zdrowego stylu życia po interwencje na poziomie indywidualnym służące redukcji czynników ryzyka CVD, takich jak niezdrowy sposób odżywiania i zwiększone stężenie lipidów. Analiza opłacalności może pomóc w skierowaniu środków na interwencje, w których zysk netto w zakresie zdrowia jest największy w odniesieniu do zasobów netto. Jest to coraz bardziej konieczne w całej Europie.⁵⁶⁴ Opłacalność zależy jednak od dostępnych zasobów, kosztów usług i ryzyka choroby w danej popu-



RYCINA 5. Piramida wpływu na zdrowie

lacji, a wyniki uzyskane w jednym kraju mogą nie odzwierciedlać sytuacji w innym.⁵⁶⁵ Ponadto aby w pełni uchwycić długoterminowe skutki interwencji, badania opłacalności łączące dane z RCT z modelowaniem i ograniczeniami mogą mieć wpływ na wiarygodność wyników. W niniejszym rozdziale podsumowano dane dotyczące opłacalności interwencji zapobiegających ASCVD w odniesieniu do działań wpływających na stężenie lipidów. Zaleca się dalszą ocenę tego zagadnienia z uwzględnieniem wpływu lokalnych czynników.

Piramida wpływu na zdrowie podsumowuje dane dotyczące względnego ilościowego udziału różnych działań i ich kosztów w odniesieniu do wpływu na zdrowie (RYC. 5). Podstawę tworzą interwencje o największym wpływie na populację, a wierzchołek interwencji wymagające znacznego indywidualnego wysiłku.⁵⁶⁶ Panuje zgoda co do tego, że należy wpływać na wszystkie poziomy piramidy, ale najwyższy nacisk należy położyć na niższe poziomy. Rozwiązałoby to problem wpływu różnic społeczno-ekonomicznych na zdrowie CV, które się wciąż utrzymują, pomimo znacznej poprawy leczenia ASCVD.⁵⁵⁸

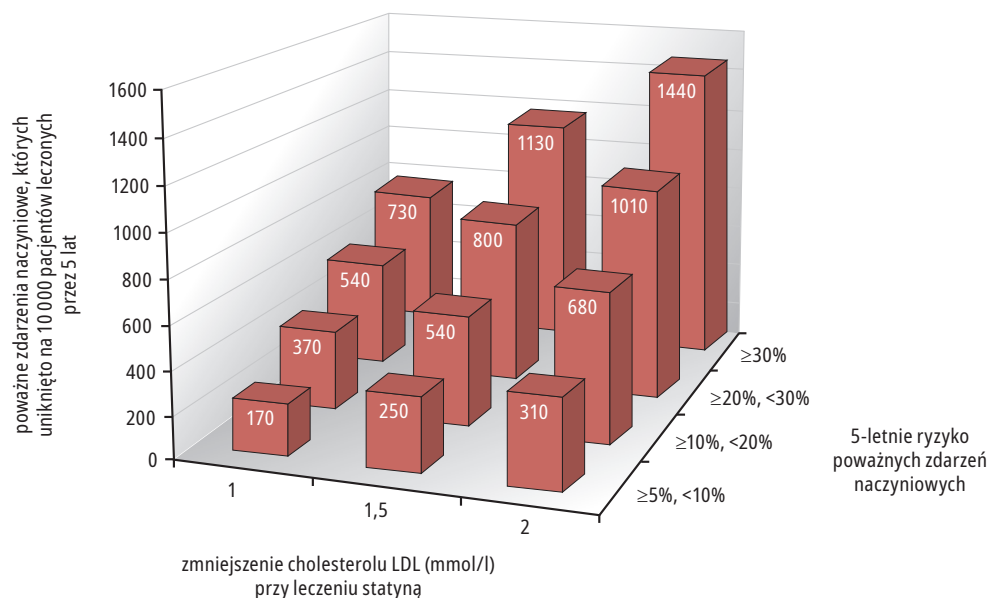
Obserwowane w ciągu ostatnich trzech dziesięcioleci zmniejszenie umieralności z przyczyn CV w ponad połowie przypisano populacyjnym zmianom czynników ryzyka CV, przede wszystkim zmniejszeniu stężenia cholesterolu w osoczu i ciśnienia tętniczego oraz ograniczeniu powszechności palenia tytoniu.^{560-563,567} Zmiany stylu życia na poziomie populacji mogą być bardziej opłacalne niż interwencje związane ze stylem życia i farmakoterapia na poziomie indywidualnym, szczególnie jeżeli dotyczą grup zwiększonego ryzyka. W ostatnich dziesięcioleciach wzrosła świadomość i wiedza na temat tego, w jaki sposób czynniki ryzyka związane ze stylem życia prowadzą do CVD. Ponadto stwierdzono, że rozwiązania prawne promujące zdrowy tryb życia, takie jak ograniczenie spożycia soli i zakazy palenia, są opłacalne w zapobieganiu CVD,⁵⁶⁸⁻⁵⁷³

obietujące wyniki przyniosły również inicjatywy ukierunkowane na poprawę infrastruktury i promowanie aktywności fizycznej.^{574,575} Wiele strategii strukturalnych połączonych na poziomie międzynarodowym, krajowym i regionalnym może znacznie zmniejszyć chorobowość i umieralność z powodu CVD.^{576,577} Interwencje na poziomie indywidualnym mające na celu poprawę sposobu odżywiania,^{578,579} zwiększenie aktywności fizycznej⁵⁸⁰ i rzucenie palenia⁵⁸¹ również mogą być opłacalne,⁵⁸² lecz niepełne przestrzeganie zaleceń ogranicza korzyści.^{583,584} Coraz częściej bada się interwencje sprzyjające przestrzeganiu zaleceń, takie jak wykorzystanie elektronicznych urządzeń przypominających do wspomagania zachowań prozdrowotnych.⁵⁸⁵

Wszystkie statyny i ezetymib są obecnie dostępne w całej Europie jako leki generyczne. Istnieją mocne dowody na to, że zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi dzięki zastosowaniu tanich statyn jest opłacalne⁵⁸⁶⁻⁵⁹⁰ w wielu kategoriach pacjentów. Dane z badań sugerują, że we wtórnej prewencji CVD leczenie statynami jest wysoce opłacalne,^{586,590,591} a dodanie do statyn podawanych w dużej dawce taniego ezetymibu dodatkowo (i w sposób opłacalny) zmniejsza stężenie LDL-C i ryzyko CVD.⁵⁹² W pierwotnej prewencji ASCVD, na co wskazują dane, leczenie oparte na generycznych statynach jest efektywne kosztowo przy całkowitym rocznym ryzyku CVD $\geq 1\%$, a przy jeszcze mniejszym może być efektywne kosztowo,⁵⁸⁹ a najbardziej korzystne finansowo jest prawdopodobnie stosowanie statyn w największej tolerowanej dawce.^{591,593,594} Co ważne, wielu pacjentów leczonych statynami nie przyjmuje ich we właściwy sposób i/lub nie osiąga celów terapeutycznych,⁵⁹⁵ co ma konsekwencje zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne.^{596,597} Efektywne kosztowo są działania wspomagające pacjentów w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.⁵⁹⁸⁻⁶⁰⁰

Badania wykazały, że przy cenach z połowy 2018 roku stosowanie inhibitorów PCSK9 było w dużej mierze nieefektywne kosztowo.⁶⁰¹⁻⁶⁰⁴ Ich opłacalność poprawiała się u wybranych pacjentów obciążonych dużym ryzykiem – osób z klinicznie jawną CVD lub FH, innymi chorobami współistniejącymi i dużym stężeniem LDL-C.^{605,606} Przy niższych cenach inhibitory PCSK9 stałyby się efektywne kosztowo dla szerszych grup pacjentów dużego ryzyka; ostatnie obniżenie cen może zatem skutkować częstszym stosowaniem leków z tej grupy.⁶⁰⁷ Brakuje danych potwierdzających efektywność kosztową innych terapii wpływających na stężenie lipidów.

Leczenie skutecznie zapobiegające ASCVD, w tym stosowanie statyn, zwykle skutkuje podobnym względnym zmniejszeniem ryzyka we wszystkich kategoriach pacjentów ocenianych według ryzyka ASCVD. Dlatego też korzyści zdrowotne i efektywność kosztowa są większe w grupie dużego ryzyka ASCVD (RYC. 6).^{36,233}



RYCINA 6. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów naczyniowych przy leczeniu statyną.²³³ Przedrukowane z: Collins i wsp.: Lancet, 2016; 388: 2532–2561, za zgodą Elsevier

Skróty: LDL – lipoproteiny o małej gęstości

RAMKA 8. Najważniejsze informacje

Zapobieganie CVD poprzez modyfikację stylu życia, leki lub ich połączenie jest opłacalne w wielu sytuacjach, także na poziomie populacyjnym oraz w przypadku działań skierowanych do osób obciążonych zwiększonym ryzykiem CVD

Opłacalność zależy od licznych czynników, w tym wyjściowego ryzyka CVD i stężenia LDL, kosztów leczenia i skuteczności wdrażania strategii zapobiegawczych

Interwencje mające na celu zapobieganie CVD są bardziej opłacalne u osób i w populacjach obciążonych większym ryzykiem CVD

Analizy opłacalności są w istotny sposób oparte na założeniach dotyczących długoterminowego rokowania i efektów leczenia. Do potwierdzenia tych założeń zaleca się pozyskanie mocniejszych danych

Skróty: CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, LDL – lipoproteiny o małej gęstości

RAMKA 9. Luki w danych naukowych

Efektywność kosztowa wymaga danych potwierdzających długoterminowy wpływ interwencji na zdrowie i opiekę zdrowotną, luki w dowodach wypełnia się, stosując techniki modelowania. Potrzeba więcej danych z RCT i badań obserwacyjnych

Brakuje bezpośrednich dowodów na wpływ leczenia modyfikującego lipidy na ogólną śmiertelność, szczególnie wśród osób z małym lub umiarkowanym ryzykiem CVD, osób starszych oraz w odniesieniu do nowych interwencji. Należy zachęcać do prowadzenia długoterminowych obserwacji po zakończeniu badań typu RCT

Opłacalność wykorzystania oceny ryzyka CVD podczas całego życia oraz bardziej precyzyjnych skal oceny ryzyka CVD w celu ukierunkowania interwencji wymaga dalszych badań

Skróty: CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, RCT – badanie kliniczne z randomizacją

W związku z tym należy skupiać uwagę przede wszystkim na osobach i populacjach obciążonych zwiększonym ryzykiem ASCVD, u nich też należy planować bardziej intensywne interwencje.

W RAMCE 8 przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące opłacalności zapobiegania CVD poprzez interwencje wpływające na stężenie lipidów, a w RAMCE 9 zebrano luki w danych naukowych dotyczących tej kwestii.

13. Strategie zachęcające do zdrowego stylu życia i przestrzegania terapii wpływających na stężenie lipidów

Zmianę nawyków na zdrowsze najskuteczniej wspomagają sformalizowane programy profilaktyczne, być może z powodu intensywnej kontroli i wielodyscyplinarnego doświadczenia, jakie zapewniają.⁶⁰⁸ W codziennej praktyce przestrzeganie zaleceń dotyczących zarówno zdro-

1. Zbadaj motywację i rozpoznaj sprzeczne uczucia pacjenta. Rozważ argumenty za zmianą i przeciw niej, oceń oraz wzmacniaj w pacjencie poczucie własnej skuteczności i pewności siebie, unikaj niekończących się dyskusji bez celu
2. Zaoferuj wsparcie i nawiąż współpracę z pacjentem i jego rodziną
3. Zaangażuj partnera pacjenta, innych domowników lub opiekuna, którzy mogą wpływać na jego styl życia
4. Podczas omawiania zmian zachowania posłuż się metodą **OARS**: zadawaj pytania **otwarte** (*open-ended questions*), **afirmuj** (*affirmation*), **rozważnie słuchaj** (*reflective listening*), **streszczaj** (*summarizing*); www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMIinSR.pdf
5. Dostosuj poradnictwo do indywidualnych uwarunkowań kulturowych, zwyczajów i sytuacji pacjenta
6. Wyznaczaj cele zmian według schematu **SMART**, a więc: szczegółowe (*specific*), wymierne (*measurable*), możliwe do osiągnięcia (*achievable*), realistyczne (*realistic*) oraz ujęte we właściwej perspektywie czasowej (*timely*). Oceniaj realizację celów i zapisuj postępy w formie udostępnianej pacjentowi

wych zmian stylu życia, jak i zaleconego leczenia stanowi jednak wyzwanie dla pacjentów i specjalistów opieki zdrowotnej.

Zaleca się kompleksowe podejście skoncentrowane na pacjencie i jego rodzinie prowadzone w jednym ośrodku zamiast zajmowania się pojedynczymi czynnikami ryzyka i podejmowaniu więcej niż jednej interwencji w różnych ośrodkach. **RAMKA 10** zawiera kilka technik przydatnych w poradnictwie dotyczącym modyfikacji stylu życia.

Kompleksowe podejście do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich opisano w **SUPLEMENCIE**.

14. Najważniejsze informacje

1. Cholesterol a ryzyko. Wszystkie badania prospektywne, RCT i badania z randomizacją mendlowską wykazały, że zwiększone stężenie LDL-C przyczynia się do ASCVD. W całym zakresie stężenia LDL-C obowiązuje zasada „im mniej, tym lepiej”, nie określa się dolnej granicy, przynajmniej do wartości około 1 mmol/l. Zmniejszenie stężenia LDL-C może przynieść korzyści u pacjentów z przeciętnym lub mniejszym niż przeciętne stężeniem LDL-C, którzy już otrzymują leczenie zmniejszające stężenie LDL-C. Proporcjonalne zmniejszenie ryzyka ASCVD osiągnięte poprzez zmniejszenie stężenia LDL-C (np. za pomocą statyny, ezetymibu lub inhibitora PCSK9) zależy od bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C. Każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l odpowiada redukcji ryzyka ASCVD o około 1/5.

2. Inhibitory PCSK9. W dużych badaniach klinicznych wykazano, że inhibitory PCSK9 dodatkowo zmniejszają ryzyko ASCVD, jeśli się je dołącza do leczenia hipolipemizującego opartego na statynach, a ich stosowanie być może trzeba ograniczyć do pacjentów z grupy największego ryzyka ASCVD.

3. Wykorzystanie technik obrazowania w stratyfikacji ryzyka. Ocena nasilenia CAC z wykorzystaniem CT może być pomocna w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia u osób z umiarkowanym ryzykiem ASCVD. Wynik CAC może ułatwić wybór strategii leczenia, jeśli nie

udało się osiągnąć docelowych wartości LDL-C poprzez samą modyfikację stylu życia i trzeba rozstrzygnąć, czy wdrożyć leczenie farmakologiczne zmniejszające stężenie LDL-C. U takich pacjentów dodatkowych informacji może dostarczyć także ultrasonograficzna ocena zaawansowania zmian miażdżycowych (w tętnicach szyjnych lub udowych).

4. Zastosowanie apoB w stratyfikacji ryzyka. Oznaczenie stężenia apoB może być lepszym wskaźnikiem narażenia danej osoby na działanie proaterogennych lipoprotein. Zastosowanie tego parametru może się okazać szczególnie pomocne w ocenie ryzyka u osób, u których oznaczenie stężenia LDL-C szacuje je niewystarczająco, a więc u pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG, z DM, otyłością lub z bardzo małym stężeniem LDL-C.

5. Zastosowanie Lp(a) w stratyfikacji ryzyka. Jednorazowy pomiar Lp(a) może pomóc w identyfikacji osób z wrodzonym bardzo dużym stężeniem Lp(a), które w ciągu całego życia mogą być obciążone znacznym ryzykiem ASCVD. Może się również przydać w dalszej stratyfikacji ryzyka u pacjentów z dużym ryzykiem ASCVD i z przedwczesną CVD w rodzinie oraz w doborze strategii leczenia u osób, u których szacowane ryzyko znajduje się na granicy dwóch kategorii.

6. Intensyfikacja celów leczenia. Niezwykle ważne jest, aby u pacjentów z grupy największego ryzyka dążyć do możliwie największej redukcji stężenia LDL-C. W niniejszych wytycznych ustalono zatem zarówno minimalne procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C (50%), jak i bezwzględne wartości docelowe stężenia LDL-C, które wynoszą <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) w grupie bardzo dużego ryzyka i <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) w grupie dużego ryzyka. Zaleca się, aby pacjentów z FH i z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka traktować jak osoby obciążone bardzo dużym ryzykiem, a pacjentów bez wcześniejszej ASCVD ani innych czynników ryzyka jak osoby obciążone dużym ryzykiem.

7. Leczenie pacjentów po niedawno przebytym ACS. Wyniki nowych RCT potwierdzają

- Potrzebne są badania prospektywne w celu oceny wartości dodanej wynikającej ze zmiany klasyfikacji ryzyka całkowitego CV i określenia wskazań do leczenia hipolipemizującego na podstawie wyniku CAC u osób z grupy umiarkowanego lub dużego ryzyka.
- Potrzebne są oceniające twarde punkty końcowe badania porównujące CAC z ultrasonograficzną oceną nasilenia zmian miażdżycowych (w tętnicach szyjnych lub udowych) w celu zmiany klasyfikacji ryzyka CV u osób należących do grupy umiarkowanego lub dużego ryzyka.
- Mimo że w wielu państwach europejskich dostępne są skale SCORE skalibrowane do potrzeb konkretnego kraju, w większości brakuje kart ryzyka opracowanych na podstawie danych kohortowych dla konkretnych populacji. Potrzebne są regionalne karty ryzyka uwzględniające wszystkie zdarzenia CV (a nie jedynie śmiertelność).
- Szacowanie całkowitego ryzyka CV za pomocą skali SCORE oraz dostosowane do niego zalecenia dotyczące rozpoczynania leczenia statynami, a także cele leczenia ustalono na podstawie stężenia TC, podczas gdy w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu podstawowym wskaźnikiem w analizie profilu lipidowego pozostaje stężenie LDL-C.
- Brakuje oceniających twarde punkty końcowe badań porównujących możliwość wykorzystania oznaczeń stężenia LDL-C i stężenia apoB jako podstawowego wskaźnika w analizie profilu lipidowego w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu.
- Na tle pochodzących z badań genetycznych i RCT danych, które wskazują na brak znaczącego wpływu zwiększania stężenia HDL na ryzyko zdarzeń CV, wpływ kliniczny terapii zmieniających funkcję cząstek HDL jest nieznany. Potrzebne są dalsze dane dotyczące pozornie niekorzystnego związku ekstremalnie dużych stężeń HDL-C z wynikami klinicznymi.
- Uzasadnione są specjalne badania oceniające efekty leczenia ukierunkowanego na zmniejszenie stężenia Lp(a).
- Potrzeba więcej danych naukowych dotyczących efektów działania inhibitorów PCSK9 w określonych populacjach, w tym u pacjentów z ciężką CKD i dializowanych, z zakażeniem HIV, u dzieci i młodzieży z FH, po przeszczepieniu serca i podczas ciąży.
- Efekty inhibicji PCSK9 we wszystkich przedziałach ciała (jak w przypadku siRNA lub antysensownych oligonukleotydów) lub tylko w osoczu (jak w przypadku przeciwciał monoklonalnych) wymagają ustalenia.
- Jak wcześnie należy wdrożyć leczenie inhibitorem PCSK9 u pacjentów z ACS lub udarem mózgu? W świetle danych potwierdzających trwałe korzyści kliniczne związane z wczesnym rozpoczęciem leczenia statynami w ostrej fazie ACS lub udaru mózgu należy zbadać optymalny czas wdrażania leczenia inhibitorem PCSK9 u pacjentów z ACS i udarem mózgu w próbach klinicznych oceniających twarde punkty końcowe.
- To, czy bardzo małe stężenie LDL-C osiągnięte dzięki kombinacji statyny, ezetymibu i inhibitora PCSK9 przełoży się na ograniczenie liczby kolejnych PCI, należy zbadać w próbach klinicznych oceniających twarde punkty końcowe.
- Jako że w 1 RCT wykazano, że u pacjentów z przewlekłą HF stosowanie PUFA omega-3 przynosi niewielką korzyść, efekt ten zasługuje na dalsze badania.
- Jaki jest optymalny program badań przesiewowych w kierunku FH?
- W związku z ograniczonym w niektórych rejonach dostępem do badań genetycznych potrzeba więcej danych z badań porównujących skuteczność samej oceny klinicznej i badań genetycznych w badaniach przesiewowych w kierunku FH i rozpoznawaniu tej choroby.
- Potrzeba więcej danych z RCT na potwierdzenie efektów stosowania leczenia hipolipemizującego opartego na statynach u osób starszych (≥ 75 . rż., a zwłaszcza ≥ 80 . rż.).
- Potrzeba więcej danych z RCT dotyczących efektów leczenia statynami u biorców przeszczepu nerki.
- Brakuje danych dotyczących wpływu statyn, ezetymibu lub fibratów na zdarzenia CV u pacjentów z dyslipidemią zakażonych HIV.
- W dobie rosnącej popularności skojarzonych terapii zmniejszających stężenie LDL-C potrzebne są dalsze dane dotyczące osiągania zalecanych docelowych stężeń LDL-C u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem w codziennej praktyce klinicznej.

ją skuteczność strategii intensyfikacji leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C u obciążonych bardzo dużym ryzykiem pacjentów z ACS (MI lub niestabilną dławicą piersiową). Jeśli nie osiąga się docelowej wartości LDL-C po 4–6 tygodniach stosowania statyny w największej to-

lerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, właściwe jest dołączenie do terapii inhibitora PCSK9.

8. Bezpieczeństwo małych stężeń cholesterolu LDL. Nie są znane efekty niepożądane bardzo małych stężeń LDL-C (np. <1 mmol/l [<40 mg/dl]).

9. Postępowanie w przypadku „nietolerancji” statyn. Statyny rzadko powodują poważne uszkodzenie mięśni (miopatię lub – w cięższych przypadkach – rabdomiolizę), istnieje jednak powszechna obawa, że często wywołują łagodniejsze objawy mięśniowe. Taką „nietolerancję” statyn nierzadko spotyka się w praktyce klinicznej, co może utrudniać postępowanie. RCT kontrolowane placebo bardzo wyraźnie wykazały jednak, że prawdziwa nietolerancja statyn występuje sporadycznie i na ogół możliwe jest wdrożenie jakiejś formy terapii statynami (np. przez zmianę statyny lub zmniejszenie dawki) u przeważającej większości pacjentów obciążonych ryzykiem ASCVD.

10. Leczenie statynami osób w starszym wieku. Metaanaliza RCT wykazała, że efekty terapii statynami zależą od bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C oraz wyjściowego ryzyka ASCVD, nie zależą natomiast od żadnych znanych czynników ryzyka, w tym od wieku. Dlatego u osób starszych należy rozważyć leczenie statynami zgodnie z szacowanym poziomem ryzyka i wyjściowym stężeniem LDL-C, uwzględniając stan zdrowia pacjenta i ryzyko interakcji pomiędzy przyjmowanymi przez niego lekami. Mniej wiadomo o efektach działania statyn u osób >75 . rż., szczególnie jeżeli zaleca się je w profilaktyce pierwotnej. W przypadku istotnego upośledzenia funkcji nerek i/lub potencjalne interakcje pomiędzy lekami leczenie statynami należy rozpoczynać od małej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać, aż do osiągnięcia docelowych wartości LDL-C.

15. Luki w danych naukowych

Zob. obok.

16. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych

Zob. s. 73–74.

17. Suplement

Suplement wraz z rycinami, tabelami i ramkami uzupełniającymi oraz tekst dopełniający całość, włącznie z rozdziałami na temat innych cech zdrowego sposobu odżywiania przyczyniającego się do zapobiegania chorobom CV, przewlekłym mediowanym immunologicznie chorobom zapalnym, pacjentów z HIV, SMI oraz przestrzegania zaleceń odnośnie do stosowania leków wraz z powiązaniem piśmiennictwem, są dostępne zarówno na stronie internetowej „European Heart Journal”, jak i na stronie ESC: www.escardio.org/guidelines.

Co należy, a czego nie należy robić

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
szacowanie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego		
Ocenę całkowitego ryzyka za pomocą systemu szacowania ryzyka, takiego jak skala SCORE, zaleca się u bezobjawowych osób dorosłych w wieku >40 lat bez CVD, DM, CKD, FH ani stężenia LDL >4,9 mmol/l (>190 mg/dl)	I	C
Osoby z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka można zidentyfikować na podstawie udokumentowanej CVD, DM, umiarkowanej lub ciężkiej choroby nerek, bardzo dużych wartości poszczególnych czynników ryzyka, FH lub dużego ryzyka oszacowanego według skali SCORE; jest to grupa pacjentów, w której poradnictwo i leczenie wszystkich czynników ryzyka należy przeprowadzić priorytetowo	I	C
Nie zaleca się stosowania skal ryzyka opracowanych dla populacji ogólnej do oceny ryzyka CV u pacjentów z DM lub FH	III	C
oznaczanie parametrów lipidowych w celu oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego		
Stężenie TC powinno się wykorzystywać do szacowania całkowitego ryzyka CV za pomocą skali SCORE	I	C
W celu dokładniejszego szacowania ryzyka zaleca się oznaczenie stężenia HDL-C za pomocą skali SCORE w wersji online	I	C
Oznaczenie stężenia LDL-C zaleca się jako główny parametr lipidowy w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu	I	C
Oznaczenie stężenia TG zaleca się jako część rutynowej oceny profilu lipidowego	I	C
Oznaczenie stężenia nie-HDL-C zaleca się do szacowania ryzyka, szczególnie w grupie osób ze zwiększonym stężeniem TG, z DM, otyłością lub z bardzo małym stężeniem LDL-C	I	C
Zaleca się oznaczenie stężenia apoB w celu szacowania ryzyka, szczególnie u osób ze zwiększonym stężeniem TG, DM, otyłością, MetS lub bardzo małym stężeniem LDL-C. Jeżeli oznaczenie stężenia apoB jest dostępne, można je wykorzystać, alternatywnie do stężenia LDL-C, jako główny parametr lipidowy w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu. Można preferować oznaczenie stężenia apoB zamiast stężenia nie-HDL-C w grupie osób z dużym stężeniem TG, z DM, otyłością lub z bardzo małym stężeniem LDL-C	I	C
cele leczenia w zakresie stężenia LDL-C		
W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	I	A
W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	I	C
U pacjentów z grupy dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl)	I	A
farmakologiczne zmniejszanie stężenia LDL-C		
Zaleca się stosowanie statyn w dużych dawkach i zwiększanie ich do największych tolerowanych przez pacjenta w celu osiągnięcia wartości docelowych określonych dla poszczególnych poziomów ryzyka	I	A
Jeżeli nie osiągnięto wartości docelowych przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce, zaleca się połączenie statyny z ezetymibem	I	B
W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	I	A
U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (to znaczy z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	I	C
farmakoterapia u pacjentów z HTG		
Zaleca się stosowanie statyn jako leków pierwszego wyboru w celu redukcji ryzyka CVD w grupie pacjentów dużego ryzyka z HTG (stężenie TG >2,3 mmol/l [>200 mg/dl])	I	B
postępowanie w grupie pacjentów z HeFH		
Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH, jeśli CHD wystąpiła w wieku <55 lat w przypadku mężczyzn i <60 lat w przypadku kobiet lub jeśli wśród krewnych wystąpiły przedwczesna CVD (zakończona lub niezakończona zgonem) bądź kępki żółte ścięgien, a także u osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C (u dorosłych >5 mmol/l [>190 mg/dl], u dzieci >4 mmol/l [>150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH	I	C
Zaleca się rozpoznawanie FH na podstawie kryteriów klinicznych oraz potwierdzenie tego rozpoznania (gdy tylko jest to możliwe) za pomocą testów genetycznych	I	C
Po zidentyfikowaniu probanda w badaniu genetycznym zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny	I	C
Zaleca się, aby pacjentów z FH z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka zaliczać do grupy bardzo dużego ryzyka, a pacjentów bez wcześniejszej ASCVD oraz bez innych czynników ryzyka zaliczać do grupy dużego ryzyka	I	C
U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Jeżeli nie udało się osiągnąć celów leczenia, zaleca się terapię skojarzoną	I	C
Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli celów leczenia nie osiągnięto za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem	I	C
U dzieci zaleca się rozpoczęcie badań diagnostycznych w kierunku FH w wieku 5 lat lub wcześniej w przypadku podejrzenia HoFH	I	C

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
leczenie dyslipidemii u osób starszych		
U osób starszych z ASCVD zaleca się leczenie statynami według takich samych zasad jak u młodszych pacjentów	I	A
U osób starszych w wieku ≤75 lat zaleca się leczenie statynami w prewencji pierwotnej zgodnie z oszacowanym poziomem ryzyka	I	A
Jeżeli u pacjenta występują istotne upośledzenie funkcji nerek i/lub potencjalne interakcje pomiędzy lekami, zaleca się rozpoczęcie terapii statynami od małej dawki, a następnie stopniowe jej zwiększanie, tak aby osiągnąć docelowe wartości LDL-C	I	C
leczenie dyslipidemii u pacjentów z DM		
U pacjentów z T2DM należących do grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	I	A
U pacjentów z T2DM należących do grupy dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl)	I	A
U pacjentów z T1DM należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zaleca się stosowanie statyn	I	A
Nie zaleca się stosowania statyn u pacjentek przed menopauzą z lub bez DM, które rozważają zajście w ciążę lub nie stosują odpowiednich metod antykoncepcji	III	C
postępowanie u pacjentów z ACS		
U wszystkich pacjentów z ACS, którzy nie mają przeciwwskazań ani pewnej nietolerancji w wywiadzie, zaleca się rozpoczęcie lub kontynuowanie terapii statyną w dużej dawce tak wcześnie, jak to tylko jest możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C	I	A
Jeżeli po 4–6 tyg. leczenia statyną stosowaną w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się skojarzenie statyny z ezetymibem	I	B
Jeżeli po 4–6 tyg. leczenia statyną stosowaną w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	I	B
leczenie hipolipemizujące w prewencji zdarzeń ASCVD u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu		
Pacjenci po udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA należą do grupy bardzo dużego ryzyka ASCVD, w szczególności ponownego udaru niedokrwiennego mózgu, w związku z czym zaleca się, aby otrzymywali intensywną terapię zmniejszającą stężenie LDL-C	I	A
leczenie dyslipidemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub zastawkową wadą serca		
Nie zaleca się rozpoczęcia leczenia hipolipemizującego u pacjentów z niewydolnością serca, jeżeli nie występują inne wskazania do stosowania tych leków	III	A
Nie zaleca się rozpoczęcia leczenia hipolipemizującego u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej bez CAD w celu spowolnienia progresji stenozы aortalnej, jeżeli nie występują inne wskazania do stosowania tych leków	III	A
leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (stopnie zaawansowania 3–5 według Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)		
Zaleca się, aby pacjentów z CKD w stadium 3–5 zaliczać do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka ASCVD	I	A
Zaleca się stosowanie statyn lub skojarzenia statyny i ezetymibu u pacjentów z CKD w stadium 3–5, którzy nie wymagają dializ	I	A
Nie zaleca się rozpoczęcia terapii statynami u dializowanych pacjentów z CKD, u których nie występuje ASCVD	III	A
leki hipolipemizujące u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (w tym z chorobą tętnic szyjnych)		
U pacjentów z PAD w celu redukcji ryzyka zdarzeń ASCVD zaleca się leczenie hipolipemizujące – obejmujące statynę stosowaną w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem lub, jeżeli jest to wymagane, kombinację z inhibitorem PCSK9	I	A
leki hipolipemizujące u pacjentów z CIID		
Nie zaleca się stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności CIID	III	C
leki hipolipemizujące u pacjentów z SMI		
Zaleca się uwzględnianie SMI jako czynnika modyfikującego w szacowaniu całkowitego ryzyka ASCVD	I	C
Zaleca się, aby u pacjentów z SMI stosować te same wytyczne dotyczące całkowitego ryzyka ASCVD, co u pacjentów bez takiej choroby	I	C
Zaleca się, aby u pacjentów z SMI zwracać większą uwagę na przestrzeganie zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia i leczenia farmakologicznego	I	C

a klasa zaleceń; b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, apo – apolipoproteina, ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, CAD – choroba wieńcowa, CHD – choroba niedokrwienna serca, CIID – przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie, CKD – przewlekła choroba nerek, CV – sercowo-naczyniowe, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, DM – cukrzyca, FH – hipercholesterolemia rodzinna, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, HoFH – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, HTG – hipertriglicerydemia, LDL – lipoproteiny o małej gęstości, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, MetS – zespół metaboliczny, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtilizyny/keksyny typu 9, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego, SMI – poważna choroba psychiczna, TC – cholesterol całkowity, TG – triglicerydy, TIA – przemijający atak niedokrwienny, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2

18. Załącznik

Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej: **Konstantinos C. Koskinas**, Cardiology, Bern University Hospital (Inselspital), Berno, Szwajcaria; **Manuela Casula**, Epidemiology oraz Preventive Pharmacology Service (SEFAP), Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences (DiSFeB), University of Milan, Mediolan, Włochy oraz IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (Mediolan), Włochy; **Lina Badimon**, Cardiovascular Program-ICCC and CiberCV, IR-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Hiszpania; **M. John Chapman**, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Paryż, Francja; Sorbonne University, Paryż, Francja; oraz Division of Endocrinology-Metabolism, Pitie-Salpetriere University Hospital, Paryż, Francja; **Guy G. De Backer**, Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Gandawa, Belgia; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Lejda, Holandia; **Brian A. Ference**, Centre for Naturally Randomized Trials, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania; **Ian M. Graham**, Cardiology, Trinity College, Dublin, Irlandia; **Alison Halliday**, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, Oksford, Wielka Brytania oraz NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oksford, Wielka Brytania; **Ulf Landmesser**, Department of Cardiology, Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Niemcy; Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Niemcy; oraz German Center of Cardiovascular Research (DZHK), Berlin, Niemcy; **Borislava Mihaylova**, Nuffield Department of Population Health oraz NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oksford, Wielka Brytania oraz Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londyn, Wielka Brytania; **Terje R. Pedersen**, Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Aker, Oslo, Norwegia; **Gabriele Riccardi**, Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Neapol, Włochy; **Dimitrios J. Richter**, Cardiac Department, Euroclinic, Ateny, Grecja; **Marc S. Sabatine**, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, Stany Zjednoczone; **Marja-Riitta Taskinen**, Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia; **Lale Tokgozoglu**, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turcja; **Olov Wiklund**, Institute of Medicine, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Göteborg, Szwecja.

Komisja ESC ds. Wytocznych Postępowania (CPG): Stephan Windecker (Przewodniczący; Szwajcaria), Victor Aboyans (Francja), Colin Baigent (Wielka Brytania), Jean-Philippe Col-

let (Francja), Veronica Dean (Francja), Victoria Delgado (Holandia), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Diederick E. Grobbee (Holandia), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Gerhard Hindricks (Niemcy), Bernard Jung (Francja), Peter Juni (Kanada), Hugo A. Katus (Niemcy), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Maddalena Lettino (Włochy), Basil S. Lewis (Izrael), Bela Merkely (Węgry), Christian Mueller (Szwajcaria), Steffen Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Evgeny Shlyakhto (Federacja Rosyjska), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania).

Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC aktywnie uczestniczyły w procesie recenzowania „Wytocznych ESC/EAS dotyczących postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019)”.

Algieria: Algerian Society of Cardiology, Djamaledine Nibouche; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskic; **Bułgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Lambros Kypris; **Czarnogóra:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Czechy:** Czech Society of Cardiology, Jindřich Špinar; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Mogens Lytken Larsen; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Hesham Salah Eldin; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Timo E. Strandberg; **Francja:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Grecja:** Hellenic Society of Cardiology, Loukianos Rallidis; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Rusudan Agladze; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Leopoldo Perez de Isla; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, Frank Visseren; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Thorbjörn Guðjónsson; **Irlandia:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Izrael:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Kazachstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Kosowo:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Liban:** Lebanese Society of Cardiology, Omar Hamoui; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Mołdawia:**

Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Moroko:** Moroccan Society of Cardiology, Mbarek Nazzi; **Macedonia Północna:** North Macedonian Society of Cardiology, Irena Mitevskva; **Niemcy:** German Cardiac Society, Ulrich Laufs; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Kjetil Retterstøl; **Polska:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **Rosja:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Słowenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Emil Hagström; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Leila Abid; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdogan; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, László Bajnok; **Wielka Brytania i Irlandia Północna:** British Cardiovascular Society, Riyaz S. Patel; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Michele Massimo Gulizia.

19. Piśmiennictwo

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999–3058.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2459–2472.
- 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, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I; SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16: 541–549.
- World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (dostęp: 17.07.2019).
- 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.
- Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanksa V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezati M, Danaei G. 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.
- 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.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvane M, Scholte op Reimer WJ, Wrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM, Authors/Task Force M. 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.
- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 1093–1103.
- Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; 366: 321–329.
- Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, O'Donnell CA, Mair FS. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health*. 2018; 3: e576–e585.
- Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegelandt R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 438–444.
- Vlachopoulos C, Kaplantis P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. 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.
- Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012; 308: 788–795.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2478–2486.
- Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, Rodriguez CJ, Ouyang P, Budoff M. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 221–230.
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 320: 281–297.
- Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1065–1074.
- McDermott MM, Kramer CM, Tian L, Carr J, Guralnik JM, Polonsky T, Carroll T, Kibbe M, Criqui MH, Ferrucci L, Zhao L, Hippe DS, Wilkins J, Xu D, Liao Y, McCarthy W, Yuan C. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: 1003–1012.
- Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19: 1042–1050.
- Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1986–1993, 1993a, 1993b.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308: 796–803.
- Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2041–2048.

- 26 Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, Leigh JA, Greenland P, Blaha MJ, Yoon AJ, Wong ND, Yeboah J, Budoff MJ. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018; 12: 493–499.
- 27 Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, Blumenthal RS, Blaha MJ, Krumholz HM, Nasir K. Implications of coronary artery calcium testing for treatment decisions among statin candidates according to the ACC/AHA cholesterol management guidelines: a cost-effectiveness analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: 938–952.
- 28 Cho I, Al'Aref SJ, Berger AB, Gransar H, Valenti V, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Al-Mallah MH, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJW, DeLago A, Villines TC, Hadamitzky M, Hausleiter J, Leipsic J, Shaw LJ, Kaufmann PA, Feuchtneger G, Kim YJ, Maffei E, Raff G, Pontone G, Andreini D, Marques H, Rubinshtein R, Chang HJ, Min JK. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J*. 2018; 39: 934–941.
- 29 Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohnenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 2126–2134.
- 30 Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichtart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-INT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-INT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012; 379: 2053–2062.
- 31 Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. 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.
- 32 Bruggs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. 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.
- 33 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshkovic AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387–2397.
- 34 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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.
- 35 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. 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.
- 36 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. 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.
- 37 Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 655–666.
- 38 Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. 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.
- 39 Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. 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.
- 40 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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: S1–S45.
- 41 Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation*. 2017; 136: 1878–1891.
- 42 Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007; 116: 1832–1844.
- 43 Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016; 27: 473–483.
- 44 Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1141–1156.
- 45 Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012; 307: 2499–2506.
- 46 Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganu A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikila K, Hypönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytikainen LP, Magnusson PKE, Mangino M, Mihalov E, Montasser ME, Muller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Beem LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney ASF, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Ingi Eyjolfsson G, Gigante T, Goodarzi MO, Grallert H, Graviton ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kallebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RFJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Muller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TVM, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tietel L, Uitterlinden AG, van Pelt JJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YI, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Julia A, Kahonen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PEH, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbuttel BHR, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CNA, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JJ, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR; Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013; 45: 1274–1283.
- 47 Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjorndal A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grate C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lytikainen LP, Mihalov E, Morrison AC, Pervjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Deodoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, König IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardissono D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooner JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RFJ, Melander O, Metspalu A, Marz W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J,

- Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2015; 47: 1121–1130.
- 48 Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 2631–2639.
- 49 Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, consortium U, Doeveendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqogera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PJ, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2015; 36: 539–550.
- 50 Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316: 1289–1297.
- 51 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
- 52 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1264–1272.
- 53 Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, Laufs U, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Nicholls SJ, Bhatt DL, Sabatine MS, Catapano AL. Association of triglyceridelowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA.* 2019; 321: 364–373.
- 54 Ference BA, Majee F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1552–1561.
- 55 Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, Voros S, Giugliano RP, Davey Smith G, Fazio S, Sabatine MS. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2144–2153.
- 56 Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010; 375: 1634–1639.
- 57 Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 427–436.
- 58 Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev.* 2015; 36: 131–147.
- 59 Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol.* 2017; 28: 161–169.
- 60 Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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.
- 61 Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA.* 2008; 299: 2524–2532.
- 62 Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorleifsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisson D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012; 380: 572–580.
- 63 Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McElean E, Woloski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkehi N, Mason D, Nissen SE; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1933–1942.
- 64 HPS/TIMI/REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1217–1227.
- 65 Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundt H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalacetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2089–2099.
- 66 Aim-High Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2255–2267.
- 67 Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014; 371: 203–212.
- 68 Andrews J, Jansan A, Nguyen T, Pisaniello AD, Scherer DJ, Kastelein JJ, Merkely B, Nissen SE, Ray K, Schwartz GG, Worthley SG, Keyserling C, Dasseux JL, Butters J, Girardi J, Miller R, Nicholls SJ. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7: 45–51.
- 69 Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, Kastelein JJ, Keyserling C, Klepp H, Koenig W, L'Allier PL, Lesperance J, Luscher TF, Paolini JF, Tawakol A, Waters DD; Can HDL Infusions Significantly Quick Atherosclerosis Regression (CHI-SQUARE) Investigators. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3277–3286.
- 70 Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016; 57: 1953–1975.
- 71 van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, Ravandi A, Nederveen AJ, Verberne HJ, Scipione C, Nieuwdorp M, Jostens LA, Netea MG, Koschinsky ML, Witztum JL, Tsimikas S, Riessen NP, Stroes ES. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation.* 2016; 134: 611–624.
- 72 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovane PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844–2853.
- 73 Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009; 302: 412–423.
- 74 Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2518–2528.
- 75 Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009; 301: 2331–2339.
- 76 O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Ceska R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgozoglu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation.* 2019; 139: 1483–1492.
- 77 Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, Willeit P, Young R, Surendran P, Karthikeyan S, Bolton TR, Peters JE, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Benn M, Langsted A, Schnohr P, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Ford I, Packard C, Trompet S, Jukema JW, Sattar N, Di Angelantonio E, Saleheen D, Howson JMM, Nordestgaard BG, Butterworth AS, Danesh J; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 619–627.
- 78 Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, Offer A, Pedersen TR, Baigent C, Collins R, Landray M, Armitage J; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med.* 2018; 11: e001696.
- 79 Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, Watts GF, Borén J, Baum H, Bruckert E, Catapano A, Descamps OS, van Eckardstein A,

- Kamstrup PR, Kolovou G, Kronenberg F, Langsted A, Pulkki K, Rifai N, Sypniewska G, Wiklund O, Nordestgaard BG; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem*. 2018; 64: 1006–1033.
- 80 Jialal I, Inn M, Siegel D, Devaraj S. Underestimation of low density lipoprotein-cholesterol with the Friedewald equation versus a direct homogenous low density lipoprotein-cholesterol assay. *Lab Med*. 2017; 48: 220–224.
- 81 Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, Joshi PH, Kulkarni KR, Mize PD, Kwiterovich PO, Defilippis AP, Blumenthal RS, Jones SR. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 732–739.
- 82 Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-Cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem*. 2002; 48: 236–254.
- 83 Razi F, Forouzanfar K, Bandarian F, Nasli-Esfahani E. LDL-Cholesterol measurement in diabetic type 2 patients: a comparison between direct assay and popular equations. *J Diabetes Metab Disord*. 2017; 16: 43.
- 84 Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 471–482.
- 85 Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation*. 2018; 137: 10–19.
- 86 Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS, Saenger A, Sokoll LJ, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 1065–1072.
- 87 Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, Saenger AK. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem*. 2014; 60: 1519–1523.
- 88 Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borén J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C; EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDL method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*. 2014; 233: 83–90.
- 89 Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Miyashita Y, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Kayamori Y, Nakamura M, Nobori T, Miyazawa Y, Teramoto T, Yokoyama S. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-Cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 208–215.
- 90 Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Nilsson G, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem*. 2010; 56: 977–986.
- 91 Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein(a) measurements for clinical application. *J Lipid Res*. 2016; 57: 526–537.
- 92 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.
- 93 Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 1313–1323.
- 94 Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2008; 118: 993–1001.
- 95 Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1826–1833.
- 96 Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9: 258–270.
- 97 Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a metaanalysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9: 271–280.
- 98 Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384: 626–635.
- 99 Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apolipoprotein B from measurements of triglycerides and total apolipoprotein B. *Clin Chem*. 2008; 54: 907–910.
- 100 Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.
- 101 Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem*. 2018; 52: 61–66.
- 102 National Clinical Guideline Centre (UK). 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 (UK); 2014.
- 103 Joint British Societies Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014; 100: ii1–ii67.
- 104 Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation*. 2014; 130: 546–553.
- 105 Harari G, Green MS, Magid A, Zelter-Sagi S. Usefulness of non-high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men in 22-year follow-up. *Am J Cardiol*. 2017; 119: 1193–1198.
- 106 Gu X, Yang X, Li Y, Cao J, Li J, Liu X, Chen J, Shen C, Yu L, Huang J, Gu D. Usefulness of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as predictors of cardiovascular disease in Chinese. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 1063–1070.
- 107 van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, Kappelle LJ, Nethoe HM, Visseren FJ; SMART Study Group. Low-density lipoprotein cholesterol, nonhigh-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B and cardiovascular risk in patients with manifest arterial disease. *Am J Cardiol*. 2016; 118: 804–810.
- 108 van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem*. 2011; 57: 490–501.
- 109 Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 444–449.
- 110 Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 287–296.
- 111 Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1146–1156.
- 112 Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. 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.
- 113 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filar DP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines Committees (CPG). 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769–1818.
- 114 Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Mississipp MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-Cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1785–1822.
- 115 Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Blanden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319: 1566–1579.
- 116 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.
- 117 McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract*. 2016; 70: 886–897.
- 118 Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953–2041.

- 119 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722.
- 120 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecroq G, Mahaffey KW, Moriyusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zehner AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097–2107.
- 121 Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. 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.
- 122 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.
- 123 Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawlor PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000759.
- 124 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.
- 125 Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med*. 2014; 127: 364–369.
- 126 Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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: S76–S99.
- 127 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.
- 128 Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 398–406.
- 129 Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000252.
- 130 Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ*. 2018; 361: k2139.
- 131 Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1079–1081.
- 132 Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104: 1209–1217.
- 133 Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, Sacks FM, Svetkey LP, Vogt TM, Conlin PR, Simons-Morton DG, Carter-Edwards L, Harsha DW. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1999; 34: 472–477.
- 134 Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014; 17: 2769–2782.
- 135 Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scafili L, Galvano F, Kales SN. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57: 3218–3232.
- 136 de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. 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.
- 137 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2441–2442.
- 138 Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63: S5–S21.
- 139 Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: 1060–1080.
- 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 Holleander 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: S56–S72.
- 142 Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. 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 Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, Bernini F, Visioli F, Bianchi A, Canzone G, Crescini C, de Kreutzenberg S, Ferrara N, Gambacciani M, Ghiselli A, Lubrano C, Marelli G, Marrocco W, Montemurro V, Parretti D, Pedretti R, Perticone F, Stella R, Marangoni F. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res*. 2018; 134: 51–60.
- 145 Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014; 9: e98611.
- 146 Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. 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.
- 147 Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. 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.
- 148 Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016; 17: 1001–1011.
- 149 Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102: 276–294.
- 150 Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep*. 2013; 2: 274–282.
- 151 Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 4: CD003817.
- 152 Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremaeker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. 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.
- 153 Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999; 319: 1523–1528.
- 154 Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. 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, Yancy WS Jr, Nunes JP. 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, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. 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 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.
- 158 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: S03–S10.
- 159 Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. 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.
- 160 Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, Chardigny JM. 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 randomised 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: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 2009; 48: 9–19.

- 162 Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. 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 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.
- 165 Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE. 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.
- 166 Schwingshackl L, Bogensberger B, Bencic A, Knuppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res*. 2018; 59: 1771–1782.
- 167 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.
- 168 Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. 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.
- 169 Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzer KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1483–1492.
- 170 Brien SE, Ronsley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on lipid markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636.
- 171 De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. 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.
- 172 Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. 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.
- 173 Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. 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.
- 174 Taskinen MR, Soderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietilainen KH, Rasanen S, Lundbom N, Bjorsson E, Eliasson B, Mancina RM, Romeo S, Almeras N, Pepa GD, Vetrani C, Prinster A, Annuzzi G, Rivellese A, Despres JP, Boren J. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med*. 2017; 282: 187–201.
- 175 Look Ahead Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Saford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 145–154.
- 176 Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since. 2005. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65: 257–268.
- 177 Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. 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.
- 178 Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. 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.
- 179 Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How well can we control dyslipidemias through lifestyle modifications? *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18: 66.
- 180 Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018; 3: e419–e428.
- 181 Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, Gupta R, Lear S, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Mony P, Varma RP, Kumar R, Chifamba J, Alhabib KF, Mohammadifard N, Oguz A, Lanus F, Rozanska D, Bostrom KB, Yusuf K, Tsolkile LP, Dans A, Yusufali A, Orlandini A, Poirier P, Khatib R, Hu B, Wei L, Yin L, Deerailli A, Yeates K, Yusuf R, Ismail N, Mozaffarian D, Teo K, Anand SS, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018; 392: 2288–2297.
- 182 Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zambon A; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18: S1–S16.
- 183 Global Burden of Disease. 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2016. *Lancet*. 2018; 392: 1015–1035.
- 184 Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Kenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schoorw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiehl S, Krumholz HM, Grieco S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kahonen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiam M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018; 391: 1513–1523.
- 185 De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24: 1429–1430.
- 186 Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 1: CD011472.
- 187 Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on „Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia“ of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: 2–17.
- 188 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.
- 189 Mas R, Castano G, Illnait J, Fernandez L, Fernandez J, Aleman C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 65: 439–447.
- 190 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.
- 191 Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. 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.
- 192 Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136: e1–e23.
- 193 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.
- 194 Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11–22.
- 195 Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. 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.
- 196 Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24: 1057–1066.
- 197 Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin challenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015; 9: 758–769.
- 198 Stroses E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. 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.

- 199 Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 799–807.
- 200 Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lele A, Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibrate acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014; 7: 465–474.
- 201 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.
- 202 Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, Schwartz GG; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 2004; 110: 1406–1412.
- 203 Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014; 129: 635–642.
- 204 Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004; 109: III39–III43.
- 205 Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017; 120: 229–243.
- 206 Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010; 10: 10–17.
- 207 Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2006; 95: 393–404.
- 208 Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*. 1995; 91: 2274–2282.
- 209 Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998; 97: 946–952.
- 210 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.
- 211 Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghemem I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. 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.
- 212 Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. 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.
- 213 Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD004816.
- 214 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 829–839.
- 215 Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20: 641–657.
- 216 Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016; 133: 1073–1080.
- 217 Cholesterol Treatment Trialists C. 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.
- 218 Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2014; 2: 289–297.
- 219 Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucini D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigator. 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.
- 220 Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 238–248.
- 221 Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevalier A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E,

Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1395–1407.

- 222 Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasike B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophacharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. 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.
- 223 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. 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.
- 224 McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD007514.
- 225 Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12: CD008623.
- 226 Rahimi K, Bhala N, Kamphuisen P, Emberson J, Bieri-Rafi S, Krane V, Robertson M, Wikstrand J, McMurray J. Effect of statins on venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012; 9: e1001310. doi: 10.1371/journal.pmed.1001310. Epub 18.09.2012.
- 227 Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ*. 2011; 342: d1250.
- 228 Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1744–1753.
- 229 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.
- 230 McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 1: CD003160.
- 231 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Robinson JG, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017; 377: 633–643.
- 232 Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozlu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2526–2539.
- 233 Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016; 388: 2532–2561.
- 234 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.
- 235 Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 52C–60C.
- 236 Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19: 403–414.
- 237 Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 32C–43C.
- 238 Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017; 389: 2473–2481.
- 239 Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21: 464–474.

- 240 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.
- 241 Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. 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.
- 242 Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*. 2013; 47: 398–404.
- 243 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.
- 244 Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1287–1292.
- 245 Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamäki J, Valenti L. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015; 63: 705–712.
- 246 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.
- 247 Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735–742.
- 248 Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA*. 2011; 305: 2556–2564.
- 249 Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. 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.
- 250 Sverdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmieri J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Consortium D, Consortium M, InterAct C, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarencio P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whitaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimäki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevodina M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N. HMGCoA reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 351–361.
- 251 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.
- 252 Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, Donner A, Mamdani M, Douketis JD, Arima H, Chalmers J, MacMahon S, Tirschwell DL, Psaty BM, Bushnell CD, Aguilar MI, Capampangan DJ, Werring DJ, De Rango P, Viswanathan A, Danchin N, Cheng CL, Yang YH, Verdell BM, Lai MS, Kennedy J, Uchiyama S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Mrkobrada M. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011; 124: 2233–2242.
- 253 Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 1: CD005019.
- 254 Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 748–755.
- 255 Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2258–2265.
- 256 Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3: 547–557.
- 257 Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 285–287.
- 258 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.
- 259 Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 89–94.
- 260 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.
- 261 Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 415–427.
- 262 Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009; 265: 568–580.
- 263 Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 251–261.
- 264 Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013; 13: 315–323.
- 265 Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA, Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315: 1580–1590.
- 266 Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1343–1356.
- 267 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.
- 268 Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2540–2545.
- 269 Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, König I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JG, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus JJ, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang Z, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardisson D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altschuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2072–2082.
- 270 Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2016; 23: 983–999.
- 271 Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaka K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakano N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. 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.
- 272 Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, Sattur S, Ahmed H, Kaluski E, Krasuski R. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 844–853.
- 273 Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1172–1180.
- 274 Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 850–857.
- 275 Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med*. 2014; 31: 2–14.
- 276 The Lipid Research Clinics Program. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis*. 1983; 36: 467–479.

- 277 The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984; 251(3): 351–64.
- 278 The Lipid Research Clinics Program. 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.
- 279 He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesvelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 104: 401–409.
- 280 Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villegier L, Farnier M, Beucier I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34: 154–156.
- 281 Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014; 54: 273–293.
- 282 Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24: 895–907.
- 283 Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30: 297–304.
- 284 Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4: CD011748.
- 285 Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, Nativel B, Pichelin M, Cariou B, Bourane S, Tang L, Farnier M, Raal FJ, Lambert G. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38: 592–598.
- 286 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Avera M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1489–1499.
- 287 Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of atherosclerosis treatment? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017; 15: 491–494.
- 288 Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, Du Y, Ferrand AC, Ginsberg HN, Stein EA. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol*. 2014; 114: 711–715.
- 289 Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1278–1288.
- 290 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Balantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1500–1509.
- 291 Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Trantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 600–607.
- 292 Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13: 1023–1030.
- 293 Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016; 37: 536–545.
- 294 Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, Hartwig FP, Horta BL, Hypponen E, Power C, Moldovan M, van Iperen E, Hovingh GK, Demuth I, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Demuth J, Bertram L, Liu T, Coassin S, Willeit J, Kiehl S, Willeit K, Mason D, Wright J, Morris R, Wammethee G, Whincup P, Ben-Shlomo Y, McLachlan S, Price JF, Kimaki M, Welch C, Sanchez-Galvez A, Marques-Vidal P, Nicolaides A, Panayiotou AG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Matullo G, Fiorito G, Guarrera S, Sacerdote C, Wareham NJ, Langenberg C, Scott R, Luan J, Bobak M, Malyutina S, Pajak A, Kubinova R, Tamosiunas A, Pikhart H, Husemoen LL, Garup N, Pedersen O, Hansen T, Linneberg A, Simonsen KS, Cooper J, Humphries SE, Brilliant M, Kitchner T, Hakonarson H, Carrell DS, McCarty CA, Kirchner HL, Larson EB, Crosslin DR, de Andrade M, Roden DM, Denny JC, Carty C, Hancock S, Attia J, Holliday E, O'Donnell M, Yusuf S, Chong M, Pare G, van der Harst P, Said MA, Eppinga RN, Verweij N, Snieder H, LifeLines Cohort study g, Christen T, Mook-Kanamori DO, Gustafsson S, Lind L, Ingelsson E, Pazoki R, Franco O, Hofman A, Uitterlinden A, Dehghan A, Teumer A, Baummeister S, Dorr M, Lerch MM, Volker U, Volzke H, Ward J, Pell JP, Smith DJ, Meade T, Maitland-van der Zee AH, Baranova EV, Young R, Ford I, Campbell A, Padmanabhan S, Bots ML, Grobbee DE, Froguel P, Thuillier D, Balkau B, Bonnefond A, Cariou B, Smart M, Bao Y, Kumari M, Mahajan A, Ridker PM, Chasman DI, Reiner AP, Lange LA, Ritchie MD, Asselbergs FW, Casas JP, Keating BJ, Preiss D, Hingorani AD; UCLEB consortium, Sattar N. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 97–105.
- 295 Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 1391–1398.
- 296 de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care*. 2018; 41: 364–367.
- 297 Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a pre-specified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 941–950.
- 298 Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. 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.
- 299 Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137: 1571–1582.
- 300 Ridker PM, Tardif JC, Amarencu P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJ, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidiabetic body formation with bococizumab. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1517–1526.
- 301 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Avera MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Probert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40–46.
- 302 Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007; 356: 148–156.
- 303 Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17: 467.
- 304 Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14: 367–376.
- 305 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.
- 306 Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Biggar JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–1574.
- 307 Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. 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.
- 308 Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, 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.
- 309 Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. 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.
- 310 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.
- 311 Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002; 325: 1139.
- 312 Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. 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.

- 313 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.
- 314 Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. 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.
- 315 Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 2061–2071.
- 316 Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 217: 492–498.
- 317 Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidemia. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 124.
- 318 Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, Ginsberg H, Hiatt WR, Ishibashi S, Koenig W, Nordestgaard BG, Fruchart JC, Libby P, Ridker PM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018; 206: 80–93.
- 319 Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 3C–18C.
- 320 Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurtwiz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004; 292: 2585–2590.
- 321 Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308: 804–811.
- 322 Taskiran MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD study investigators. 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.
- 323 Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006; 189: 19–30.
- 324 Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. 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.
- 325 Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. 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.
- 326 Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. 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.
- 327 Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnstrom M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 321–330.
- 328 Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7: CD003177.
- 329 ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Maffham M, Wallendrusk K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1540–1550.
- 330 Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006; 332: 752–760.
- 331 Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: timecourse analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002; 105: 1897–1903.
- 332 Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJ, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Pedersen TR, Ridker PM, Ray K, Karlson BW, Lundstrom T, Wolski K, Nissen SE. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol*. 2018; 41: 1281–1288.
- 333 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Albert CM, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380: 23–32.
- 334 Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105: 1132–41.
- 335 Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 208–268.
- 336 Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2109–2122.
- 337 Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, Packard CJ, Laufs U, Brook RD, Oliver-Williams C, Butterworth AS, Danesh J, Smith GD, Catapano AL, Sabatine MS. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA*. 2017; 318: 947–956.
- 338 Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017; 376: 41–51.
- 339 Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1430–1440.
- 340 Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin*. 2018; 36: 257–264.
- 341 Ballantyne CM, Banach M, Mancini GJB, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 195–203.
- 342 Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1022–1032.
- 343 Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, Natarajan P, Klarin D, Emdin CA, Zekavat SM, Nomura A, Erdmann J, Schunkert H, Samani NJ, Kraus WE, Shah SH, Yu B, Boerwinkle E, Rader DJ, Gupta N, Frossard PM, Rasheed A, Danesh J, Lander ES, Gabriel S, Saleheen D, Musunuru K, Kathiresan S; PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 2054–2063.
- 344 Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, Chyu KY, Sasie-la WJ, Chan KC, Brison D, Zekavat SM, Nomura A, Erdmann J, Schunkert H, Samani NJ, Kraus WE, Shah SH, Yu B, Boerwinkle E, Rader DJ, Gupta N, Frossard PM, Rasheed A, Danesh J, Lander ES, Gabriel S, Saleheen D, Musunuru K, Kathiresan S; PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017; 377: 296–297.
- 345 Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurl E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Crooke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017; 377: 222–232.
- 346 Graham MJ, Lee RG, Bell TA III, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burke J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013; 112: 1479–1490.
- 347 Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, Dufour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, Moriarty P, Hughes S, Jones R, Witztum JL, Gaudet D. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis Suppl*. 2017; 28: e1–e2.
- 348 Gaudet D, Digenio A, Alexander V, Arca M, Jones A, Stroes E, Bergeron J, Civeira F, Hemphill L, Blom D, Flaim J, Hughes S, Geary R, Tsimikas S, Witztum JL, Bruckert E. The approach study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis*. 2017; 263: e10.
- 349 Rocha NA, East C, Zhang J, McCullough PA. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19: 62.
- 350 Didichenko SA, Navdaev AV, Cukier AM, Gille A, Schuetz P, Spycher MO, Therond P, Chapman MJ, Kontush A, Wright SD. Enhanced HDL functionality in small HDL species produced upon remodeling of HDL by reconstituted HDL, CSL112: effects on cholesterol efflux, anti-inflammatory and antioxidative activity. *Circ Res*. 2016; 119: 751–763.
- 351 Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, Graham MJ, Hughes SG, Yu R, Singleton W, Baker BF, Bhanot S, Crooke RM. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1408–1415.
- 352 Viney NJ, van Capelleve JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised

lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016; 388: 2239–2253.

353 Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem*. 2018; 25: 1538–1548.

354 Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, Hamilton-Craig I, Alexander DD, Davidson MH. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 905–914.

355 Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation*. 2018; 138: 770–781.

356 Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tereshkovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis*. 2014; 237: 319–335.

357 Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytikainen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Eijlsson G, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravit ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Muller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Schanagl H, Seeley J, Silander K, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiet L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemssen G, Wilsaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borek IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Jula A, Kahonen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Walentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BH, Ordoas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013; 45: 1274–1283.

358 Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol*. 2016; 27: 131–140.

359 Ripatti P, Ramo JT, Soderlund S, Surakka I, Matikainen N, Pirinen M, Pajukanta P, Sarin AP, Service SK, Laurila PP, Ehnholm C, Salomaa V, Wilson RK, Palotie A, Freimer NB, Taskiran MR, Ripatti S. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. *PLoS Genet*. 2016; 12: e1006078.

360 Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. 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.

361 Akiyama LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaun JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7: e016461.

362 de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016; 133: 1067–1072.

363 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Avera M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478–3490a.

364 Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991; 303: 893–896.

365 World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/

Cons/99.2.Geneva: World Health Organization; 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346> (dostęp: 17.07.2019).

366 Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Luscher TF, Sinning D, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2245–2255.

367 Ridker PM, Revkin J, Amarencu P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzetti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1527–1539.

368 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Avera M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2146–2157.

369 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Avera M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2425–2437.

370 Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, Cassimian D, Francis GA, Gagne C, Gaudet D, Morrison KM, Wiegman A, Turner T, Miller E, Kusters DM, Raichlen JS, Martin PD, Stein EA, Kastelein JJP, Hutten BA. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017; 136: 359–366.

371 Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, U Ramaswami. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7: CD006401.

372 Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 1095–1097.

373 Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24: 133–139.

374 Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res*. 2009; 50: S183–S188.

375 Marais D. Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26: 292–297.

376 Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6: 335–346.

377 Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia-current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11: 352–362.

378 Bauer RC, Khetarpal SA, Hand NJ, Rader DJ. Therapeutic targets of triglyceride metabolism as informed by human genetics. *Trends Mol Med*. 2016; 22: 328–340.

379 Gaudet D, Methot J, Dery S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovect (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*. 2013; 20: 361–369.

380 Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-II: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res*. 2013; 112: 1405–1408.

381 Moulin P, Dufour R, Avera M, Arca M, Cefalu AB, Noto D, D'Erasmus L, Di Costanzo A, Marçais C, Alvarez-Sala Walther LA, Banach M, Borén J, Cramb R, Gouni-Berthold I, Hughes E, Johnson C, Pinto X, Reiner Z, van Lennep JR, Soran H, Stefanutti C, Stroes E, Bruckert E. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018; 275: 265–272.

382 Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 8.

383 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. *Pancreatology*. 2012; 12: 317–324.

384 Ewald N, Hardt PD, Kloor HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*. 2009; 20: 497–504.

385 Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, Mariano C, Lobarinhas G, Guerra A, Mansilha H, Cortez-Pinto H, Bourbon M. Lysosomal acid lipase deficiency: a hidden

disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 477–484.e2.

386 Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, Coker M, Consuelo-Sanchez A, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Erbe R, Ezgu F, Ficcioglu C, Furuya KN, Kane J, Laukaitis C, Mengel E, Neilan EG, Nightingale S, Peters H, Scarpa M, Schwab KO, Smolka V, Valayannopoulos V, Wood M, Goodman Z, Yang Y, Eckert S, Rojas-Caro S, Quinn AG. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1010–1020.

387 Hague W, Forder P, Simes J, Hunt D, Tonkin A; LIPID Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study. *Am Heart J*. 2003; 145: 643–651.

388 Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. 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.

389 d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC; FIELD Study Investigators. 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.

390 Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod*. 2002; 17: 2307–2314.

391 Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 221–231.

392 Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349: 523–534.

393 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.

394 Second Joint Task Force of European and other Societies. 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.

395 Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, Bots ML. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998–2010. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3198–3205.

396 Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, Spatz ES, Desai NR, Rana JS, Virani SS, Blankstein R, Khera A, Blaha MJ, Blumenthal RS, Lloyd-Jones D, Nasir K. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the medical expenditure panel survey. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 56–65.

397 Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA*. 2014; 312: 1136–1144.

398 Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. *BMJ*. 2007; 335: 285–287.

399 Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017; 3: 1.

400 Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1407–1418.

401 Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, Thim T, Jensen LO, Raunsgaard B, Botker HE, Sorensen HT, Maeng M. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1103–1110.

402 Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215–2222.

403 Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1514–1523.

404 Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013; 56: 686–695.

405 Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 588–597.

406 Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012; 126: 1301–1313.

407 Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as driving force in coronary heart disease? *Gut*. 2017; 66: 213–214.

408 Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 99–114.

409 Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007; 298: 765–775.

410 Levesque V, Poirier P, Despres JP, Almeras N. Relation between a simple lifestyle risk score and established biological risk factors for cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2017; 120: 1939–1946.

411 Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015; 239: 483–495.

412 Taskinen MR, Boren J. Why is apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18: 59.

413 Boren J, Watts GF, Adiels M, Soderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, Lundbom N, Matikainen N, Kahri J, Verges B, Barrett PH, Taskinen MR. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter tracer kinetic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 2218–2224.

414 Gordts PL, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, Thacker BE, Basu D, Lee RG, Mullick AE, Graham MJ, Goldberg TJ, Crooke RM, Witztum JL, Esko JD. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest*. 2016; 126: 2855–2866.

415 Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, Paragh G, Kondapally Seshasai SR, Ray KK. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 62–68.

416 Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; Fenofibrate Intervention Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. 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.

417 Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Costabile G, Mara M, Santangelo C, Masella R, Rivellese AA. Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18: 531–538.

418 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117–125.

419 American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41: S86–S104.

420 Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tuñón J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg G; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; pii: S2213-8587(19)30158-5. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5. [Epub ahead of print] Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 July 8.

421 Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, Lopez C, O'Connor PJ, Sweeney ME, Weiss D, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm R, Ismail-Beigi F, Goff DC Jr, Fleg JL, Rosenberg Y, Byington RP; ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 370–380.

422 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.

423 Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Magawa H, Yoshioka N, Tanizawa Y, Watada H, Suganami H, Ishibashi S. Effects of pemafibrate, a novel selective PPARα modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2018; 41: 538–546.

424 Arca M, Borghi C, Pontremoli R, De Ferrari GM, Colivicchi F, Desideri G, Temporelli PL. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28: 197–205.

425 Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Murphy SA, Soni PN, Braeckman RA, Juliano RA, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol*. 2017; 40: 138–148.

426 ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendrusz K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawka A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1529–1539.

427 Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gattling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46: 760–765.

- 428 Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014; 63: 181–187.
- 429 Annucci G, Iovine C, Mandarino B, Patti L, Di Marino L, Riccardi G, Rivellese AA. Effect of acute exogenous hyperinsulinaemia on very low density lipoprotein subfraction composition in normal subjects. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31: 118–124.
- 430 Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 438–445.
- 431 Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1409–1415.
- 432 Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 255–262.
- 433 Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 1081–1090.
- 434 Gencer B, Koskinas KC, Räber L, Karagiannis A, Nanchen D, Auer R, Carballo D, Carballo S, Klingenberg R, Heg D, Matter CM, Lüscher TF, Rodondi N, Mach F, Windecker S. Eligibility for PCSK9 inhibitors according to American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) guidelines after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e006537.
- 435 Kureshi F, Kennedy KF, Jones PG, Thomas RJ, Arnold SV, Sharma P, Fendler T, Buchanan DM, Kinnaird M, Ho PM, Nallamothu BK, Oldridge NB, Spertus JA. Association between cardiac rehabilitation participation and health status outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 980–988.
- 436 Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellert H, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndiegn T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry. 1995–2014. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3056–3065.
- 437 Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, Bash LD, Ashton V, Horack M, Almahmeed W, Chiang FT, Poh KK, Brudi P, Ambegaonkar B. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*. 2017; 266: 158–166.
- 438 de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E, for the A to Z Investigators. 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.
- 439 Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, Gorny B, Wirianta J, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Suryapranata H. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 1753–1764.
- 440 Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E, PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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.
- 441 Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24: 1294–1296.
- 442 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 1711–1718.
- 443 Berwanger O, Santucci EV, de Barros ESPGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, Santos RHN, Laranjeira LN, Eglydio FM, Borges de Oliveira JA, Dall Orto FTC, Beraldo de Andrade P, Bienert IRC, Bosso CE, Mangione JA, Polanczyk CA, Sousa A, Kalil RAK, Santos LM, Sposito AC, Rech RL, Sousa ACS, Baldissera F, Nascimento BR, Giraldez R, Cavalcanti AB, Pereira SB, Mattos LA, Armaganjian LV, Guimarães HP, Sousa J, Alexander JH, Granger CB, Lopes RD; SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319: 1331–1340.
- 444 Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, Murphy SA, Park JG, Braunwald E, Giugliano RP. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e006901.
- 445 Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Terhakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 353–361.
- 446 Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, White JA, Mach F, Van de Werf F, Dalby AJ, White HD, Terhakovec AM, Cannon CP, Braunwald E. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017; 136: 2440–2450.
- 447 Pokharel Y, Chinakondepalli K, Vilain K, Wang K, Mark DB, Davies G, Blazing MA, Giugliano RP, Braunwald E, Cannon CP, Cohen DJ, Magnuson EA. Impact of ezetimibe on the rate of cardiovascular-related hospitalizations and associated costs among patients with a recent acute coronary syndrome: results from the IMPROVE-IT trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10: e003201.
- 448 Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, Murphy SA, White JA, Kesaniemi YA, Pedersen TR, Brady AJ, Mitchell Y, Cannon CP, Braunwald E. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 911–921.
- 449 Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, Tobaru T, Tanaka H, Oka T, Endoh Y, Saito K, Uchida T, Matsui K, Ogawa H. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2264–2276.
- 450 Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kuder JF, Murphy SA, Wiviott SD, Kurtz CE, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation*. 2018; 138: 756–766.
- 451 Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017; 390: 1962–1971.
- 452 Koskinas KC, Windecker S, Buhayer A, Gencer B, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Muller O, Matter CM, Raber L, Heg D, Mach F; EVOPACS Investigators. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. *Clin Cardiol*. 2018; 41: 1513–1520.
- 453 Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: metaanalysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 225–234.
- 454 Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciascio G. 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.
- 455 Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. 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.
- 456 Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. 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.
- 457 Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. 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.
- 458 Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Kołodziejczak MM, Palmer SC, Dias S, Buffon A, Kubica J, Kowalewski M, Jadczyk T, Laskiewicz M, Jędrzejek M, Brockmeyer M, Airolidi F, Ruosko M, De Servi S, Wojakowski W, O'Connor C, Strippoli GF. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network metaanalysis. *PLoS One*. 2017; 12: e0168726.
- 459 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simonovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355: 549–559.
- 460 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.
- 461 Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivrot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsvigoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke*. 2013; 44: 2814–2820.
- 462 Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA, Johnston SC. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke*. 2017; 48: 1788–1794.
- 463 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349–1357.

- 464 Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail.* 1997; 3: 249–254.
- 465 Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. 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.
- 466 Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, János A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranihi N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2248–2261.
- 467 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. 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.
- 468 Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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.
- 469 Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amarencu P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G, Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1536–1546.
- 470 Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. 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.
- 471 Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017; 12: e0171168.
- 472 Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray JJ, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 434–441.
- 473 Bayes-Genis A, Nunez J, Zannad F, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Lang CC, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Metra M, Lupon J, Voors AA. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSAT-CHF subanalysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2128–2136.
- 474 Francis GS. Cholesterol and heart failure: is there an important connection? *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2137–2138.
- 475 Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. 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.
- 476 Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, Rukh G, Dufresne L, Almgren P, Owens DS, Harris TB, Peloso GM, Kerr KF, Wong Q, Smith AV, Budoff MJ, Rotter JJ, Cupples LA, Rich S, Kathiresan S, Orho-Melander M, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS, Thanassoulis G; Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CGAR) Extracoronary Calcium Working Group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA.* 2014; 312: 1764–1771.
- 477 Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 692–711.
- 478 Novaro GM, Tjong IV, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation.* 2001; 104: 2205–2209.
- 479 Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. 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.
- 480 Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2389–2397.
- 481 Dichtl W, Alber HF, Feuchtnner GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, Susenbacher A, Grander W, Ulmer H, Pachinger O, Müller S. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol.* 2008; 102: 743–748.
- 482 Thiago L, Tsuji SR, Nyong J, Puga ME, Gois AF, Macedo CR, Valente O, Atallah AN. Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 9: CD009571.
- 483 Zhao Y, Nicoll R, He YH, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 318–324.
- 484 Greve AM, Bang CN, Boman K, Egstrup K, Forman JL, Kesäniemi YA, Ray S, Pedersen TR, Best P, Rajamannan NM, Wachtell K. Effect modifications of lipid-lowering therapy on progression of aortic stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study). *Am J Cardiol.* 2018; 121: 739–745.
- 485 Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarencu P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. 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.
- 486 Huded CP, Benck LR, Stone NJ, Sweis RN, Ricciardi MJ, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. Relation of intensity of statin therapy and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2017; 119: 1832–1838.
- 487 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.
- 488 Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes. 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 825–830.
- 489 Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polonski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013; 11: 758–767.
- 490 Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013; 382: 339–352.
- 491 Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45: 1605–1612.
- 492 Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. 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.
- 493 Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. 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.
- 494 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.
- 495 Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. 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.
- 496 Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5: CD007784.
- 497 Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant.* 2016; 6: 125–134.
- 498 Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016; 7: 110–127.
- 499 Numakura K, Kagaya H, Yamamoto R, Komine N, Saito M, Hiroshi T, Akihamas S, Inoue T, Narita S, Tsuchiya N, Habuchi T, Niioka T, Miura M, Satoh S. Characterization of clinical and genetic risk factors associated with dyslipidemia after kidney transplantation. *Dis Markers.* 2015; 2015: 179434.
- 500 Pinto AS, Chedid MF, Guerra LT, Cabeleira DD, Krul CD. Dietary management for dyslipidemia in liver transplant recipients. *Arq Bras Cir Dig.* 2016; 29: 246–251.
- 501 Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12: 1975–1982.
- 502 Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 850–857.
- 503 Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, Mourad G. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc.* 2006; 38: 2311–2313.
- 504 Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008; 8: 1384–1392.
- 505 Li HY, Li B, Wei YG, Yan LN, Wen TF, Zhao JC, Xu MQ, Wang WT, Ma YK, Yang JY. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 204–209.
- 506 Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekar AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res.* 2002; 43: 1170–1180.
- 507 Page RL II, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation.* 2005; 111: 230–239.

- 508 Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwayn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl*. 2009; 15: 504–508.
- 509 Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation*. 2009; 87: 771–775.
- 510 European Stroke Organisation/Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heiras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. 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.
- 511 McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2157–2162.
- 512 Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4: CD000123.
- 513 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. 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.
- 514 Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018; 137: 338–350.
- 515 Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 1780–1788.
- 516 Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skorik B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1107–1109.
- 517 Accord Study Group, Accord Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 233–244.
- 518 Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimmet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 1687–1697.
- 519 Golligorsky J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2605–2613.
- 520 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.
- 521 Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004; 39: 967–975; discussion 975–976.
- 522 Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361: 980–989.
- 523 Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011; 32: 598–610.
- 524 Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. 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.
- 525 Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115–126.
- 526 Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunology*. 2017; 47: 621–634.
- 527 Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donck C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017; 816: 3–13.
- 528 Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-pneumococcal somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930; 52: 561–571.
- 529 Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warricka JW, Domaniski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E; PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 115: 1528–1536.
- 530 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973–979.
- 531 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836–843.
- 532 Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1387–1397.
- 533 Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Ashby D, Tzoulaki I, Brown J, Mt-Isa S, McCarthy MI, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruokonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waebler G, Jarvelin MR, Moser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Kooner JS. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2009; 302: 37–48.
- 534 Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Björkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kautanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosto A, Wassertheil-Smolter S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1310–1320.
- 535 Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillelsen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1897–1908.
- 536 Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, Cook NR, Ridker PM, Kwiatkowski DJ. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet*. 2005; 69: 623–638.
- 537 Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 5126–5134.
- 538 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman, DE, Goldberg, R, Heidenreich, PA, Hlatky, MA, Jones, DW, Lloyd-Jones, D, Lopez-Pajares, N, Ndumele, CE, Orringer, CE, Peralta, CA, Saseen, JJ, Smith, SC Jr, Sperling, L, Virani, SS, Yeboah, J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; S0735–1097: 39033–39038.
- 539 Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, Mach F. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1231–1236.
- 540 Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, Terashkovec AM, Blazing MA, Braunwald E. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015; 132: 1224–1233.
- 541 Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 20–28.
- 542 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–2207.
- 543 Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1959–1965.
- 544 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998; 98: 839–844.
- 545 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL

cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009; 373: 1175–1182.

546 Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, Franca CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci*. 2013; 92: 845–851.

547 Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81: 1175–1190.

548 Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CAN-TOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119–1131.

549 Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 332–339.

550 Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019; 380: 752–762.

551 Weber C, Badimon L, Mach F, van der Vorst EPC. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 1258–1264.

552 Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 61–67.

553 Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 547–557.

554 Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*. 2012; 56: 374–380.

555 Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, Ford I, Mills PR. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD cohort. *PLoS One*. 2016; 11: e0151587.

556 Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015; 58: 1109–1117.

557 Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010; 121: 1069–1077.

558 Atlas Writing Group, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadaakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics. 2017. *Eur Heart J*. 2018; 39: 508–579.

559 Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1333–1341.

560 Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. 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.

561 Björck 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.

562 Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between. 1995 and. 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 634–642.

563 Unal B, Sozmen K, Arik H, Gercelioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*. 2013; 13: 1135.

564 EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 7, Subgroup 3; Heintz E, Gerber-Grote A, Ghabri S, Hamers FF, Ruppel VP, Slabe-Erker R, Davidson T. Is there a European view on health economic evaluations? Results from a synopsis of methodological guidelines used in the EUnetHTA partner countries. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34: 59–76.

565 Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009; 12: 409–418.

566 Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health*. 2010; 100: 590–595.

567 Hotchkiss JW, Davies CA, Dundas R, Hawkins N, Jhund PS, Scholes S, Bajekal M, O'Flaherty M, Critchley J, Leyland AH, Capewell S. Explaining trends in Scottish coronary heart disease mortality between 2000 and 2010 using IMPACTSEC model: retrospective analysis using routine data. *BMJ*. 2014; 348: g1088.

568 Cobiaci LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One*. 2012; 7: e41842.

569 Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health*. 2014; 17: 517–524.

570 Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A; MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One*. 2014; 9: e84445.

571 Moreira PV, Baraldi LG, Moubarek JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. 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.

572 O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry JJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open*. 2013; 3: e002837.

573 Barton P, Andronis I, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ*. 2011; 343: d4044.

574 Muennig PA, Epstein M, Li G, DiMaggio C. The cost-effectiveness of New York City's Safe Routes to School Program. *Am J Public Health*. 2014; 104: 1294–1299.

575 Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl HW III, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. *Am J Prev Med*. 2008; 35: 578–588.

576 Jørgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Baquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D; PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20: 409–421.

577 Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*. 2011; 123: 2870–2891.

578 Dalziel K, Segal L. Time to give nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 nutrition interventions. *Health Promot Int*. 2007; 22: 271–283.

579 Ahern AL, Wheeler GM, Aveyard P, Boyland EJ, Halford JCG, Mander AP, Woollston J, Thomson AM, Tsiountsioura M, Cole D, Mead BR, Irvine L, Turner D, Suhrcke M, Pimpin L, Retat L, Jaccard A, Webster L, Cohn SR, Jebb SA. Extended and standard duration weight-loss programme referrals for adults in primary care (WRAP): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 2214–2225.

580 Neumann A, Lindholm L, Norberg M, Schoffer O, Klug SJ, Norstrom F. The cost-effectiveness of interventions targeting lifestyle change for the prevention of diabetes in a Swedish primary care and community based prevention program. *Eur J Health Econ*. 2017; 18: 905–919.

581 Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Longterm effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax*. 2010; 65: 711–718.

582 Forster M, Veerman JL, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of diet and exercise interventions to reduce overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35: 1071–1078.

583 Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010; 121: 750–758.

584 Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, Welch K, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011; 15: 1–182.

585 Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The cost-effectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ*. 2013; 14: 789–797.

586 McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. 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.

587 Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. 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.

588 Heller DJ, Coxson PG, Penko J, Pletcher MJ, Goldman L, Odden MC, Kazi DS, Bibbins-Domingo K. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Circulation*. 2017; 136: 1087–1098.

- 589 Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015; 314: 142–150.
- 590 Heart Protection Study C, Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ*. 2006; 333: 1145.
- 591 Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007; 11: 1–160, iii–iv.
- 592 Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. *J Med Econ*. 2017; 20: 723–731.
- 593 Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B; IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1448–1453.
- 594 Stam-Slob MC, van der Graaf Y, Greving JP, Dorresteijn JA, Visseren FL. Cost-effectiveness of intensifying lipid-lowering therapy with statins based on individual absolute benefit in coronary artery disease patients. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e004648.
- 595 Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Milicic D, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Vulic D, Wood D, On Behalf Of The Euroaspiire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EURO-ASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 2007–2018.
- 596 Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health*. 2009; 12: 489–497.
- 597 Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, Ceconi C, Funck-Brentano C, Kaski JC, Niessner A, Tamargo J, Walther T, Wassmann S, Rosano G, Schmidt H, Saely CH, Drexel H. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2473–2479.
- 598 Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. 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.
- 599 Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health*. 2010; 13: 685–694.
- 600 Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 304–314.
- 601 Bonow RO, Harrington RA, Yancy CW. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors: proof in the modeling. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 1298–1299.
- 602 Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 1369–1374.
- 603 Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, van Hout B, Villa G, Qian Y, Somaratne R, Sabatine MS. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 1069–1078.
- 604 Korman M, Wisloff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018; 4: 15–22.
- 605 Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2546–2550.
- 606 Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2412–2421.
- 607 Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, Bibbins-Domingo K. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA*. 2017; 318: 748–750.
- 608 Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. 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.