Uncorrected Proof

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) na temat Diagnostyki i Leczenia Zaburzeń Lipidowych w Polsce 2026

Wytyczne powstały we współpracy z Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskim Towarzystwem Chorób Cywilizacyjnych, Polskim Towarzystwem Diabetologicznym, Polskim Towarzystwem Diagnostyki Laboratoryjnej, Polskim Towarzystwem Dietetyki, Polskim Towarzystwem Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Polskim Towarzystwem Farmaceutycznym, Polskim Towarzystwem Hepatologicznym, Polskim Towarzystwem Kardiologicznym, Polskim Towarzystwem Nadciśnienia Tętniczego, Polskim Towarzystwem Nefrologicznym, Polskim Towarzystwem Neurologicznym, Polskim Towarzystwem Onkologii Klinicznej, Polskim Towarzystwem Pediatrycznym.

Uncorrected Proof

Spis treści:

Wykaz skrótów ... **4**

1. Wprowadzenie. Dlaczego potrzebujemy nowych Wytycznych i co się zmieniło w ostatnich 5 latach? ... **11**

2. Organizacja wytycznych ... **14**

3. Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce w latach 1984-2026 ... **16**

4. Zaburzenia lipidowe jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych ... **24**

5. Zalecenia dotyczące badań laboratoryjnych w zaburzeniach lipidowych, ich znaczenie diagnostyczne i ograniczenia ... **37**

5.1. Zagadnienia przedanalityczne ... 38
5.2. Cholesterol całkowity ... 39
5.3. Cholesterol HDL ... 40
5.4. Cholesterol LDL ... 42
5.5. Apolipoproteina B ... 45
5.6. Triglicerydy, lipoproteiny bogate w triglicerydy ... 46
5.7. Cholesterol nie-HDL ... 52
5.8. Małe gęste LDL ... 53
5.9. Lipoproteina (a) ... 54
5.10. Laboratoryjny raport profilu lipidowego ... 57
5.11. Markery stanu zapalnego ... 59

6. Cele leczenia zaburzeń lipidowych - docelowe wartości w zależności od ryzyka ... **63**

7. Niefarmakologiczne zapobieganie i leczenie zaburzeń lipidowych ... **67**

7.1. Znaczenie zdrowego stylu życia ... 68
7.2. Wpływ na cholesterol (TC, LDL-C, nie-HDL-C, ApoB) ... 71
7.3. Wpływ na TG ... 72
7.4. Wpływ na HDL-C ... 73
7.5. Wytyczne dotyczące skuteczności różnych diet w leczeniu zaburzeń lipidowych ... 75
7.6. Znaczenie nutraceutyków i suplementów diety ... 82

8. Zasady leczenia farmakologicznego zaburzeń lipidowych ... **89**

8.1. Statyny ... 89
8.2. Ezetymib ... 97
8.3. Inhibitory PCSK9 ... 101
8.4. Kwas bempediowy ... 121
8.5. Inklisiran ... 126
8.6. Nowe leki w leczeniu hipercholesterolemii ... 132
8.7. Leki w Polsce niedostępne lub z ograniczonymi wskazaniami ... 141
8.8. Natychmiastowa terapia skojarzona i wytyczne leczenia zaburzeń lipidowych ... 143
8.9. Zasady postępowania w hipertriglicerydemii ... 163

9. Zaburzenia lipidowe a czynniki i modyfikatory ryzyka sercowo-naczyniowego. Wytyczne postępowania (2026) ... **191**

Uncorrected Proof

9.1. Wytyczne dotyczące znaczenia wysiłku fizycznego w leczeniu zaburzeń lipidowych ... 191
9.2. Wytyczne postępowanie z podwyższonym stężeniem Lp(a) ... 196
9.3. Rekomendacje postępowania u osób z podwyższonym stężeniem CRP ... 216

10. Choroby uwarunkowane genetycznie przebiegające z zaburzeniem metabolizmu lub syntezy cholesterolu ... 222
10.1. Wytyczne 2026 postępowania w rodzinnej hipercholesterolemii (FH) ... 222
10.2. Rodzinna złożona hiperlipidemia ... 237
10.3. Zespół rodzinnej chylomikronemii ... 238
10.4. Sitosterolemia ... 242
10.5. Lipodystrofie ... 244
10.6. Deficyt acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (LCAT) ... 247
10.7. Deficyt kwaśnej lipazy (LAL-D) ... 248
10.8. Afereza w zaburzeniach lipidowych ... 250

11. Diagnostyka i leczenie zaburzeń lipidowych w wybranych populacjach ... 254
11.1. Postępowanie w zaburzeniach lipidowych u dzieci ... 254
11.2. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe ... 276
11.3. Zaburzenia lipidowe a choroba otyłościowa ... 280
11.4. Zaburzenia lipidowe u chorych z cukrzycą ... 290
11.5. Zaburzenia lipidowe a prewencja udaru mózgu ... 297
11.6. Choroba tętnic obwodowych i aorty ... 307
11.7. Niewydolność serca ... 320
11.8. Postępowanie z dyslipidemia w przewlekłej chorobie nerek ... 322
11.9. Osoby w podeszłym wieku ... 332
11.10. Ciąża i okres karmienia ... 335
11.11. Zaburzenia poznawcze ... 341
11.12. Choroby wątroby ... 343
11.13. Zaburzenia lipidowe w przebiegu HIV/AIDS ... 352
11.14. Postępowanie w dyslipidemii w przebiegu chorób nowotworowych ... 353

12. Diagnostyka i postępowanie w nietolerancji statyn ... 360

13. Rekomendacje dotyczące monitorowania lipidów oraz parametrów biochemicznych w trakcie leczenia zaburzeń lipidowych ... 369

14. Przyczyny nieskutecznego leczenia zaburzeń lipidowych ... 372
14.1. Jak poprawić współpracę lekarz-pacjent i efekty leczenia? ... 374

15. Organizacja opieki zdrowotnej w zaburzeniach lipidowych w Polsce ... 376
15.1. Program „Moje Zdrowie” ... 378
15.2. Koordynowana opieka w POZ ... 380
15.3. Opieka farmaceutyczna nad pacjentem z zaburzeniami lipidowymi ... 382

Informacje dodatkowe ... 385

Deklaracja konfliktu interesu (ostatnie 36 miesięcy) ... 385

Piśmiennictwo ... 386

Uncorrected Proof

Wykaz skrótów:

ABI – wskaźnik kostkowo-ramienny (ankle-brachial index)

ACAT – acylotransferaza acylo-CoA:cholesterol

ACC – Amerykańskie Kolegium Kardiologii (American College of Cardiology)

ACL – liaza ATP-cytrynianowa (ATP-citrate lyase)

ACMG – Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki (American College of Medical Genetics and Genomics)

ACR – wskaźnik albumina/kreatynina (albumin/creatinine ratio)

ACS – ostry zespół wieńcowy (acute coronary syndrome)

ACSVL1 – syntetaza długołańcuchowych acylo-CoA 1

ADP – adenozyno-5′-difosforan

AE – zdarzenie niepożądane (adverse event)

AF – migotanie przedsionków (atrial fibrillation)

AFL – trzepotanie przedsionków (atrial flutter)

AGEs – końcowe produkty zaawansowanej glikacji (advanced glycation end-products)

AHA – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association)

aHR – skorygowany współczynnik ryzyka (adjusted hazard ratio)

AHR – białko autosomalnej recesywnej hipercholesterolemii (autosomal recessive hypercholesterolemia protein)

AI – sztuczna inteligencja (artificial intelligence)

AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności (acquired immunodeficiency syndrome)

ALA – kwas α-linolenowy (alpha-linolenic acid)

ALP – fosfataza alkaliczna (alkaline phosphatase)

ALT (AlAT) – aminotransferaza alaninowa

AMP – adenozynomonofosforan; także: Association for Molecular Pathology

AMPK – kinaza aktywowana przez AMP (AMP-activated protein kinase)

ANGPTL3 – białko angiopoetynopodobne 3 (angiopoietin-like protein 3)

ANGPTL4 – białko angiopoetynopodobne 4 (angiopoietin-like protein 4)

apo(a) – apolipoproteina (a)

apoA-I, apoA-II – apolipoproteina A-I, apolipoproteina A-II

apoB – apolipoproteina B (apoB100 – apolipoproteina B-100, apoB48 – apolipoproteina B-48)

apoC-II (apoC2) – apolipoproteina C-II

apoC-III – apolipoproteina C-III

apoE – apolipoproteina E

ARR – bezwzględna redukcja ryzyka (absolute risk reduction)

ASA – kwas acetylosalicylowy (acetylsalicylic acid)

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycy (atherosclerotic cardiovascular disease)

ASO – oligonukleotyd antysensowny (antisense oligonucleotide)

AST (AspAT) – aminotransferaza asparaginianowa

ATP – adenozyno-5′-trifosforan

AU – jednostki Agatstona (Agatston units)

BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index)

BPF – frakcja polifenolowa z bergamoty (bergamot polyphenolic fraction)

BRI – wskaźnik zaokrąglenia ciała (body roundness index)

β2-GPI – β2-glikoproteina I

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (coronary artery bypass grafting)

CAC – uwapnienie tętnic wieńcowych (coronary artery calcium); CAC Score – wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych

Uncorrected Proof

CAD – choroba wieńcowa (coronary artery disease)

CAD-RADS – system oceny i raportowania choroby wieńcowej w tomografii komputerowej (Coronary Artery Disease – Reporting and Data System)

CAERS – system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA dla żywności i suplementów (CFSAN Adverse Event Reporting System)

cAMP – cykliczny adenozynomonofosforan

CCTA – angiografia wieńcowa metodą tomografii komputerowej (coronary computed tomography angiography)

CE – estry cholesterolu (cholesteryl esters)

CEA – endarterektomia tętnicy szyjnej (carotid endarterectomy)

CETP – białko przenoszące estry cholesterolu (cholesteryl ester transfer protein)

CHMP – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (Committee for Medicinal Products for Human Use)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

ChSN – choroba sercowo-naczyniowa

CI – przedział ufności (confidence interval)

CK – kinaza kreatynowa (creatine kinase)

CKD/PChN – przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease)

CKM – zespół sercowo-nerkowo-metaboliczny (cardiovascular-kidney-metabolic syndrome)

CM – chylomikrony

CM-R – remnanty chylomikronów

CNPV – priorytetowy voucher FDA (Commissioner's National Priority Voucher)

CoA – koenzym A

COBJwDL – Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej

CoQ10 – koenzym Q10

COVID-19 – choroba wywołana zakażeniem SARS-CoV-2 (coronavirus disease 2019)

CREBH – czynnik transkrypcyjny wiążący element odpowiedzi na cAMP, swoisty dla wątroby (kodowany przez gen CREB3L3)

CRISPR/Cas9 – technika edycji genów oparta na systemie CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR-associated protein 9)

CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein)

CT – tomografia komputerowa (computed tomography)

CTT – Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration

CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular disease)

CVOT – badania oceniające wpływ leczenia na zdarzenia sercowo-naczyniowe (cardiovascular outcome trials)

DASH – dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

DGAT2 – acylotransferaza diacyloglicerolowa 2 (diacylglycerol O-acyltransferase 2)

DHA – kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid)

DLCN – kryteria holenderskie rozpoznawania FH (Dutch Lipid Clinic Network)

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy

DPP-4 – dipeptydylopeptydaza 4

DXA – densytometria (dual-energy X-ray absorptiometry)

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

EAS – Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (European Atherosclerosis Society)

EDTA – kwas etylenodiaminotetraoctowy (wersenian)

EFA (NNKT) – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (essential fatty acids)

EFSA – Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority)

Uncorrected Proof

EGF-A – domena A podobna do naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor-like repeat A) receptora LDL

eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate)

EL – lipaza śródbłonkowa (endothelial lipase)

ELISA – test immunoenzymatyczny (enzyme-linked immunosorbent assay)

EMA – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

EPA – kwas eikozapentaenowy (eicosapentaenoic acid)

EPA-EE – ester etylowy kwasu eikozapentaenowego

ERKNet – Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Nerek (European Rare Kidney Disease Reference Network)

ERT – enzymatyczna terapia zastępcza (enzyme replacement therapy)

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology)

ESH – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (European Society of Hypertension)

ESPN – Europejskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (European Society for Paediatric Nephrology)

FAERS – system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FDA Adverse Event Reporting System)

FAI – wskaźnik atenuacji tkanki tłuszczowej okołonaczyniowej (fat attenuation index)

FCHL – rodzinna złożona hiperlipidemia (familial combined hyperlipidemia)

FCS – rodzinny zespół chylomikronemii (familial chylomicronemia syndrome)

FDA – Agencja Żywności i Leków USA (Food and Drug Administration)

FDC – stała kombinacja dawek (fixed-dose combination)

FED – choroba rybich oczu (fish-eye disease)

FFA – wolne kwasy tłuszczowe (free fatty acids)

FGF21 – czynnik wzrostu fibroblastów 21 (fibroblast growth factor 21)

FH – rodzinna hipercholesterolemia (familial hypercholesterolemia)

FPLD – rodzinna lipodystrofia częściowa (familial partial lipodystrophy)

GABA – kwas γ-aminomasłowy (gamma-aminobutyric acid)

GalNAc – N-acetylogalaktozamina

G-BA – Wspólny Komitet Federalny w Niemczech (Gemeinsamer Bundesausschuss)

GFAP – kwaśne białko włókienkowe gleju (glial fibrillary acidic protein)

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate)

GGN – górna granica normy

GGT (GGTP) – γ-glutamylotransferaza

GI – indeks glikemiczny (glycemic index; także IG)

GL – ładunek glikemiczny (glycemic load; także ŁG)

GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide-1); GLP-1RA – agoniści receptora GLP-1

GPI – glikozylofosfatydyloinozytol

GRADE – system oceny jakości danych naukowych i siły zaleceń (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

GUS – Główny Urząd Statystyczny

HbA1c – hemoglobina glikowana

HDL – lipoproteiny o dużej gęstości (high-density lipoproteins)

HDL-C – cholesterol frakcji HDL

HDL-P – liczba cząstek HDL

HeFH – heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (heart failure with mildly reduced ejection fraction)

HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (heart failure with preserved ejection fraction)

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)

Uncorrected Proof

HL – lipaza wątrobowa (hepatic lipase)
HLP – hiperlipoproteinemia
HMG-CoA – 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A
HMGF – 3-hydroksy-3-metyloglutarylowe flawanony
HoFH – homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia
HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności (homeostasis model assessment of insulin resistance)
HR – współczynnik ryzyka (hazard ratio)
hsCRP – białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą (high-sensitivity C-reactive protein)
HSPG – proteoglikany siarczanu heparanu (heparan sulfate proteoglycans)
HTG – hipertriglicerydemia
HTZ – hormonalna terapia zastępcza
IAS – Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe (International Atherosclerosis Society)
IDL – lipoproteiny o pośredniej gęstości (intermediate-density lipoproteins)
IFCC – Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)
IFN-γ – interferon γ
IgG4 – immunoglobulina G podklasy 4
IKP – Internetowe Konto Pacjenta
IL-6 – interleukina 6
ILEP – Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (International Lipid Expert Panel)
IMS – IMS Health (obecnie IQVIA) – dostawca danych o rynku farmaceutycznym
ioLLT – indywidualnie zoptymalizowana terapia hipolipemizująca (individually optimized lipid-lowering therapy)
IPE – ikozapent etylowy (icosapent ethyl)
IQR – rozstęp międzykwartylowy (interquartile range)
IRR – iloraz częstości zdarzeń (incidence rate ratio)
IU – jednostka międzynarodowa (international unit)
IVUS – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (intravascular ultrasound)
KE – Komisja Europejska
KIV – domena kringle IV (KIV1–KIV10 – typy 1–10 domeny kringle IV)
KOS-Zawał – Kompleksowa Opieka Specjalistyczna nad pacjentami po zawale serca
KV – domena kringle V
LA – kwas linolowy (linoleic acid); także: afereza lipoprotein (lipoprotein apheresis)
LAL – lizosomalna kwaśna lipaza (lysosomal acid lipase)
LAL-D – niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy (lysosomal acid lipase deficiency)
LAP – blaszka o niskiej atenuacji (low-attenuation plaque)
lbLDL – duże, pływające cząstki LDL (large buoyant LDL); lbLDL-C – cholesterol tej frakcji
LBPMC – Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration
LCAT – acylotransferaza lecytyna-cholesterol (lecithin-cholesterol acyltransferase)
LDL – lipoproteiny o małej gęstości (low-density lipoproteins)
LDL-C – cholesterol frakcji LDL
LDL-P – liczba cząstek LDL
LDLR – receptor LDL (low-density lipoprotein receptor)
LEB – pomostowanie udowo-podkolanowe (infrainguinal lower extremity bypass)
LLT – leczenie hipolipemizujące (lipid-lowering therapy)
LOF – utrata funkcji (loss of function)
Lp(a) – lipoproteina (a)
LPL – lipaza lipoproteinowa (lipoprotein lipase)

Uncorrected Proof

Lp-PLA2 – fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami (lipoprotein-associated phospholipase A2)
Lp-X – lipoproteina X
LRP (LRP1) – białko związane z receptorem LDL (LDL receptor-related protein 1)
LS-MTD – różnica średnich metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean treatment difference)
MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (major adverse cardiovascular events)
MALE – poważne niepożądane zdarzenia dotyczące kończyn (major adverse limb events)
MASH – stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)
MAT – sprzedaż krocząca z ostatnich 12 miesięcy (moving annual total)
MCS – wieloczynnikowa (poligenowa) chylomikronemia (multifactorial chylomicronemia syndrome)
MCT – triglicerydy średniołańcuchowe (medium-chain triglycerides)
MD – średnia różnica (mean difference)
MDA – dialdehyd malonowy (malondialdehyde)
MetS – zespół metaboliczny (metabolic syndrome)
MI – zawał mięśnia sercowego (myocardial infarction)
MIC – Metro Infusion Center
MPO – mieloperoksydaza
MPV – średnia objętość płytki krwi (mean platelet volume)
MR – randomizacja mendlowska (Mendelian randomization)
MRI – rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
mRNA – informacyjny RNA (messenger RNA)
MTP – mikrosomalne białko przenoszące triglicerydy (microsomal triglyceride transfer protein)
MUFA – jednonienasycone kwasy tłuszczowe (monounsaturated fatty acids)
NAFCS – północnoamerykańska skala rozpoznawania FCS (North American FCS score)
NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (non-alcoholic steatohepatitis)
NCEP-ATP III – Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej USA – Panel Leczenia Dorosłych III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III)
NFL – lekki łańcuch neurofilamentu (neurofilament light chain)
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS – sekwencjonowanie nowej generacji (next-generation sequencing)
nie-HDL-C – cholesterol nie-HDL (non-HDL cholesterol)
NIRS – spektroskopia w bliskiej podczerwieni (near-infrared spectroscopy)
NLA – Amerykańskie Narodowe Stowarzyszenie Lipidowe (National Lipid Association)
NMA – metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
NMR – spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego (nuclear magnetic resonance)
NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu (number needed to treat)
NO – tlenek azotu
NODM – nowo rozpoznana cukrzyca (new-onset diabetes mellitus)
NPC1L1 – białko Niemann-Pick C1-Like 1 transportujące sterole
NPCHUK – Narodowy Program Chorób Układu Krążenia
NVPC – objętość nieuwapnionej blaszki w tętnicach wieńcowych (noncalcified plaque volume)
OLE – otwarta faza przedłużona badania (open-label extension)
OR – iloraz szans (odds ratio)
OS – całkowite przeżycie (overall survival)
OW NFZ – Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
oxLDL – oksydowane lipoproteiny o małej gęstości
OxPL – utlenione fosfolipidy (oxidized phospholipids)

Uncorrected Proof

OZT – ostre zapalenie trzustki

OZW – ostry zespół wieńcowy

PAD – choroba tętnic obwodowych (peripheral artery disease)

PAV – procentowa objętość blaszki miażdżycowej (percent atheroma volume)

PChN – przewlekła choroba nerek

PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (percutaneous coronary intervention)

PCOS – zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome)

PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9); PCSK9i – inhibitory PCSK9, PCSK9m – modulatory PCSK9

PD – farmakodynamika (pharmacodynamics)

PDC – odsetek dni objętych leczeniem (proportion of days covered)

PEG – glikol polietylenowy (polyethylene glycol)

PGI2 – prostacyklina

PIP – plan badań pediatrycznych (paediatric investigation plan)

PK – farmakokinetyka (pharmacokinetics)

PL-ACS – Polski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych

PON-1 – paraoksonaza 1

POZ – podstawowa opieka zdrowotna

PPARα, PPARγ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów typu α i γ (peroxisome proliferator-activated receptors)

PSM – dopasowanie na podstawie wskaźnika skłonności (propensity score matching)

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

PTDL – Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej

PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne

PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (polyunsaturated fatty acids)

PVD – choroba wielołożyskowa (polyvascular disease)

RC – cholesterol remnantów (remnant cholesterol)

RCT – randomizowane badanie kliniczne (randomized controlled trial)

RDTL – Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych

RISC – kompleks wyciszający indukowany przez RNA (RNA-induced silencing complex)

RNA – kwas rybonukleinowy

RNAi – interferencja RNA (RNA interference)

RR – ryzyko względne (relative risk)

RRR – względna redukcja ryzyka (relative risk reduction)

RWE – dane z praktyki klinicznej (real-world evidence)

RYR – czerwony ryż drożdżowy (red yeast rice)

rż – rok życia

SAE – poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events)

SAMS – objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statyn (statin-associated muscle symptoms)

SCORE2 – skala oceny 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w wieku 40–69 lat (Systematic Coronary Risk Evaluation 2); SCORE2-OP – wersja dla osób w wieku ≥70 lat (older persons); SCORE2-Diabetes – wersja dla chorych na cukrzycę typu 2

SD – odchylenie standardowe (standard deviation)

sdLDL – małe, gęste cząstki LDL (small dense LDL); sdLDL-C – cholesterol tej frakcji

SFA – nasycone kwasy tłuszczowe (saturated fatty acids)

SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2 (sodium-glucose cotransporter 2); SGLT2i – inhibitory SGLT2

Uncorrected Proof

SHTG – ciężka hipertriglicerydemia (severe hypertriglyceridemia)
siRNA – mały interferujący RNA (small interfering RNA)
SMPT – Elektroniczny System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMuRF – standardowe modyfikowalne czynniki ryzyka (standard modifiable risk factors)
SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single-nucleotide polymorphism)
SOC – standardowe leczenie (standard of care)
SPC – preparat złożony – pojedyncza tabletka (single-pill combination)
T1DM – cukrzyca typu 1 (type 1 diabetes mellitus)
T2DM – cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes mellitus)
TAV – całkowita objętość blaszki miażdżycowej (total atheroma volume)
TC – cholesterol całkowity (total cholesterol)
TG – triglicerydy
TIA – przemijający napad niedokrwienny (transient ischemic attack)
TNF-α – czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α)
TPV – całkowita objętość blaszki (total plaque volume)
TRL – lipoproteiny bogate w triglicerydy (triglyceride-rich lipoproteins); TRL-C – cholesterol TRL, TRL-TG – triglicerydy TRL, TRL-R – remnanty TRL
UACR – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (urine albumin-to-creatinine ratio)
UE – Unia Europejska
USG – ultrasonografia
VAP – metoda Vertical Auto Profile (ultrawirowanie w gradiencie gęstości)
VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (very low-density lipoproteins)
VLDL-C – cholesterol frakcji VLDL
VLDL-R – remnanty VLDL
VLDL-TG – triglicerydy frakcji VLDL
VUS – wariant o nieokreślonej patogenności (variant of uncertain significance)
WC – obwód talii (waist circumference)
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHR – wskaźnik talia–biodra (waist-to-hip ratio)
WHtR – wskaźnik talia–wzrost (waist-to-height ratio)
WMD – ważona różnica średnich (weighted mean difference)
ZUS – Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Uncorrected Proof

1. Wprowadzenie. Dlaczego potrzebujemy nowych Wytycznych i co się zmieniło w ostatnich 5 latach?

Pierwsze badania nad statynami to lata 70-te (1973 r. – mewastatyna), w 1987 roku lowastatyna została zatwierdzona przez *Food and Drug Administration* (FDA), a badanie 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) z simwastatyną opublikowano w 1994 roku [1,2]. Pomimo tych prawie 40 lat doświadczeń, zaburzenia lipidowe wciąż są najczęściej występującym (60-70%), najgorzej monitorowanym (30-40% pacjentów w celu terapeutycznym dla cholesterolu LDL [*low density lipoprotein*]), o najmniejszej świadomości (10-25%), czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [1,3]. Jeśli dodamy do tego fakt, że skuteczne (=wczesne) leczenie zaburzeń lipidowych może pozwolić uniknąć nawet 55-60% incydentów sercowo-naczyniowych i realnie wydłużyć życie, wówczas łatwiej będzie można zaakceptować obszerność niniejszych Wytycznych, a przede wszystkim ich konieczną interdyscyplinarność. Zaburzenia lipidowe bowiem to nie tylko domena lekarzy rodzinnych, internistów, kardiologów czy certyfikowanych lipidologów, powinna być to także domena wszystkich innych specjalności, w tym diabetologów, hipertensjologów, nefrologów, neurologów, ale także onkologów, hepatologów czy pediatrów oraz geriatrów. Jeśli mówimy o zespołach klinicznych, jeśli spojrzymy także na ścieżkę pacjenta z zaburzeniami lipidowymi, to nie może zabraknąć także diagnostów [4], dietetyków czy farmaceutów, ponieważ błąd (inercja terapeutyczna wynikająca z niewłaściwej diagnozy, zbyt małej dawki czy dezinformacji) może skutkować nieskutecznością leczenia, a w konsekwencji postępem procesu miażdżycy i jej powikłaniami [5].

Należy w tym miejscu wspomnieć, że zgodnie z najnowszymi danymi *Global Burden of Disease* (GBD) aż 3,6 miliona zgonów rocznie na świecie przypisuje się podwyższonym stężeniom cholesterolu LDL, a tylko w Polsce umiera z tego powodu nawet 25-30 tys. osób rocznie – co stanowi 18.5% wszystkich zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [6,7]. Warto też spojrzeć na najnowsze wyniki programu B101, który udowodnił na grupie prawie 3000 pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (heFH) oraz po zawale mięśnia sercowego, 4-6 letnia przeżywalność (w zależności od ramienia) wynosi co najmniej 94%, a ryzyko zgonu bez względu na przyczynę w populacji pacjentów po zawale serca jest istotnie niższe niż w u pacjentów leczonych w ramach programu opieki koordynowanej KOS-Zawał [8,9]. Co więcej, jeśli rozszerzylibyśmy program B101 o pacjentów przed zawałem – zarówno w prewencji wtórnej z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), jak i u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej [10], wówczas szacowane oszczędności wynikające

Uncorrected Proof

z mniejszej liczby zawałów (nawet o połowę), udarów, zgonów bez względu na przyczynę (o 30 tys.), konieczności rehabilitacji, niewydolności serca wyniosłyby już od 2-3-go roku trwania programu nawet kilkaset milionów złotych rocznie (uwzględniając oszczędności wynikające z jego wartości społecznej dzięki unikniętym zgonom i poprawionej sprawności pacjentów) [11]. Potrzebne są jednak odważne decyzje i zrozumienie prewencji i profilaktyki, czyli inwestycji w zdrowie, w tym w zdrowie naczyń, kiedy jesteśmy młodzi i nie mamy objawów, kiedy działaniami niefarmakologicznymi (regularny wysiłek, dieta, brak używek, dobry sen) możemy zapobiec rozwojowi miażdżycy i jej progresji [12]. Niestety, najczęściej zaczynamy myśleć o prewencji dopiero w momencie wystąpienia pierwszych objawów (bóle w klatce piersiowej, zmniejszona tolerancja wysiłku czy zaburzenia rytmu) lub incydentu sercowo-naczyniowego, co jest porażką zarówno lekarza jak i pacjenta.

Dlatego właśnie Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL) zdecydowało się na wielodyscyplinarne wytyczne – we współpracy z 14 Towarzystwami Naukowymi, tak by bez względu na to gdzie pacjent z zaburzeniami lipidowymi się pojawi, mógł liczyć na tę samą szybką diagnostykę i skuteczne leczenie. Równoległym etapem musi być szeroka edukacja na temat tego najczęściej występującego czynnika ryzyka, zarówno poprzez skuteczną ‘Edukację Zdrowotną’ w szkołach (od września 2026 nareszcie obligatoryjną), jak również we wszystkich programach zdrowotnych, w tym przede wszystkim w dostępnych narzędziach digitalizacyjnych – w tym w Indywidualnym Koncie Pacjenta (IKP), które wciąż nie jest pod tym względem odpowiednio wykorzystane, a także badania przesiewowe, wczesne rozpoznanie i odpowiednie ścieżki pacjenta w zależności od jego ryzyka, ciężkości zaburzeń lipidowych oraz chorób współistniejących [13]. Wiele udało się już zrobić - wprowadzono przedmiot ‘Edukacja Zdrowotna’ w szkołach, bilans 6-latka w kierunku powszechnego skriningu rodzinnej hipercholesterolemii, program Profilaktyka 40+ zastąpiony w maju 2025 programem ‘Moje Zdrowie’ już dla osób 20+, w ramach którego jest możliwe badanie stężenia lipoproteiny(a) czy koordynowaną opiekę w podstawowej opiece zdrowotnej (POZ) [8]. Jeśli udałoby się połączyć te narzędzia ze sobą, odpowiednio uzupełnić rozwiązaniami digitalizacyjnymi oraz zoptymalizować (by uniknąć powielania świadczeń) - wówczas można byłoby skutecznie zadbać o zdrowie ‘lipidowe’ oraz sercowo-naczyniowe Polaków, a z drugiej strony stworzyć program koordynowanej opieki w prewencji pierwotnej, podobny do tego w Słowenii [11,14]. W konsekwencji można byłoby uratować wiele istnień ludzkich (po kilkunastu latach programu zaobserwowano 54% mniejsze ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i 42% mniejsze ryzyko udaru niedokrwiennego), co według estymacji pomogłoby znaleźć 4 mld brakujących środków do budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia

Uncorrected Proof

(NFZ) już od 3-4 roku pełnej implementacji programu [11]. Jest więc o co się bić i niech to będzie nasze wspólne zadanie na kolejne 5 lat!

Miejmy nadzieję, że niniejsze Wytyczne, będące po raz pierwszy efektem pracy ekspertów aż 15 Towarzystw Naukowych, a także największa w Europie sieć certyfikowanych lipidologów Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (https://ptlipid.pl/certyfikowani-lipidolodzy/), lista certyfikowanych klinik lipidologicznych, lista specjalistycznych centrów pediatrycznych realizujących bilans 6-latka (https://ptlipid.pl/osrodki-pediatryczne-lipidologiczne/), kolejne oczekiwane zmiany w programie KOS-Zawał (jego obowiązkowość, połączenie z programem B101 czy wydłużenie o kolejne 12-24 miesiące), dalsze rozszerzenie programu B101 przy zmienionych zasadach refundacji (pierwotnie planowanej czwartej kategorii refundacji, refundacja kolejnych cząsteczek jak ewinakumab, kwas bempediowy, obicetrapib, olezarsen, plozasiran, doustne inhibitory PCSK9, leków obniżających Lp(a) (pelakarsen, olpasiran, lepodisiran, muwalaplin) (2027-2030), powołana w czerwcu 2025 r. Koalicja Liga Walki z Cholesterolem – skupiająca wszystkie środowiska na rzecz wspólnych działań mających na celu zmniejszenie liczby zgonów sercowo-naczyniowych o 50% m.in. poprzez zwiększenie dostępności do nowoczesnej diagnostyki i leczenia, realizowana w remach Koalicji od września 2026 Kampania Cholesterol-Poznaj Swoje Liczby (https://cholesterol.poznajswojeliczby.pl), Europejski Program dla Prewencji (www.epprevention.eu) [13], którego jednym z celów jest zwiększenie środków przeznaczanych na profilaktykę w Polsce i krajach Europy Środkowo-Wschodniej do co najmniej 10% (obecnie to najczęściej 2-3%), stworzy realną szansę na poprawę tych wciąż niezaspokojonych potrzeb (*unmet needs*) związanych z diagnostyką i leczenie, zaburzeń lipidowych.

Niniejsze wytyczne to także efekt wielu nowych opublikowanych analiz, przełomowych badań randomizowanych, dokumentów eksperckich, rekomendacji, wytycznych, które zmieniły podejście do leczenia hipolipemizującego. To zarówno nastawienie się na skuteczną diagnostykę, monitorowanie i leczenie wszystkich czynników ryzyka i ogólnego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, z podkreślaniem roli ryzyka rezydualnego [15], a także na intensywność stosowanej terapii złożonej zaburzeń lipidowych. W przypadku zaburzeń lipidowych złotym standardem postępowania powinno być obecnie rekomendacja natychmiastowego złożonego leczenia hipolipemizującego (co zostało wprowadzone po raz pierwszy przez Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (International Lipid Expert Panel [ILEP]) w kwietniu 2021 [16] a następnie przez polskie wytyczne z września 2021 [1]), tak by u pacjentów osiągać jak najniższe stężenie cholesterolu LDL, zgodnie z zasadą „*the*

Uncorrected Proof

lower, the better for longer" przez całe życie (*lifetime*), ale przede wszystkim by jak najszybciej osiągać cel terapeutyczny (*the earlier, the better*), ponieważ wówczas mamy szansę na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych nawet u co 2 pacjenta (50-55%) [17].

Biorcą pod uwagę wciąż ogromne wyzwania w diagnostyce i terapii zaburzeń lipidowych, rewolucyjne zmiany w diagnostyce oraz podejściu do leczenia, z uwzględnieniem innowacyjnych cząsteczek, a także najnowsze wyniki licznych badań, Polskie Towarzystwo Lipidologiczne wraz z 14 zaproszonymi Towarzystwami Naukowymi, zdecydowało o przygotowaniu kompleksowych Wytycznych dotyczących postępowania w zaburzeniach lipidowych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na ich praktyczny aspekt, ponieważ chcielibyśmy by były one realnym orężem w codziennej pracy z pacjentem z zaburzeniami lipidowymi.

2. Organizacja wytycznych

Członkowie Komitetu Sterującego, który przygotował niniejsze wytyczne, zostali wybrani i wskazani przez Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Chorób Cywilizacyjnych, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej, Polskie Towarzystwo Dietetyki, Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Polskie Towarzystwo Hepatologiczne, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, oraz Polskie Towarzystwem Pediatrycznym jako eksperci w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Komitet Sterujący dokonał szczegółowego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania w dyslipidemii, w tym rozpoznawania, leczenia i prewencji oraz krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka, oraz wskaźników efektywności kosztowej. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się powszechnie obowiązującymi zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w **Tabeli 1** i **2.** Ze względu na główne założenia niniejszych wytycznych dotyczące ich praktycznego charakteru, oprócz posługiwania się wytycznymi klasy i siły rekomendacji, wybrane rozdziały niezależnie dodatkowo podsumowano w ramkach zwracając uwagę na informacje konieczne do zapamiętania przez lekarzy i najważniejsze punkty rekomendacji, w aspekcie ich zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Uncorrected Proof

Tabela 1. Klasy zaleceń obowiązujące w wytycznych.

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury.	
- Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury.	Należy rozważyć
- Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury.	Można rozważyć
Klasa III	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych.

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.
Poziom B	Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.

Eksperci wchodzący w skład zespołów piszących (*Writing Committee*) wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów (szczegóły znajdują się na końcu niniejszego dokumentu). Po ostatecznym zatwierdzeniu treści wytycznych ostateczna wersja dokumentu zostanie opublikowana na stronach towarzystw, a następnie możliwie jednoczasowo w czasopiśmie *Archives of Medical Science* (wersja angielska), *Lekarz POZ* (wersja polska) oraz możliwie w oficjalnych organach wydawniczych zaproszonych Towarzystw Naukowych w celu możliwie maksymalnego dotarcia do wszystkich zainteresowanych.

Zachęca się lekarzy rodzinnych oraz lekarzy innych specjalności zajmujących się pacjentami z zaburzeniami lipidowymi, aby w pełni uwzględniali niniejsze wytyczne, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji,

Uncorrected Proof

diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności lekarzy za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz jeżeli jest to konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

3. Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce w latach 1984-2026

Zaburzenia gospodarki lipidowej pozostają niezmiennie najczęstszym i niestety najgorzej kontrolowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Mimo upływu kolejnych lat od publikacji poprzednich wytycznych, a także wdrażania nowych programów edukacyjnych i terapeutycznych, skala problemu pozostaje ogromna. Szacuje się, że hipercholesterolemia dotyczy obecnie 60–70% dorosłej populacji Polski, co przekłada się na około 21 milionów osób [8]. Wraz z nadciśnieniem tętniczym, otyłością, podwyższonym stężeniem Lp(a), cukrzycą typu 2 oraz paleniem tytoniu, dyslipidemia stanowi fundament ryzyka miażdżycowych chorób układu krążenia (ASCVD), odpowiadających za największą liczbę zgonów w naszym kraju [8,18].

Historyczne dane epidemiologiczne, pochodzące z badań takich jak Pol-MONICA, NATPOL czy WOBASZ (I i II; obecnie toczy się kolejna edycja badania WOBASZ w ramach Narodowego Programu Chorób Układu Krążenia [NPCHUK]), konsekwentnie wskazywały na wysokie rozpowszechnienie zaburzeń lipidowych. Pierwsze dane dotyczące rozpowszechnienia hyperlipidemii (badanie Pol-MONICA, 1984–1993) wskazywały na występowanie hipercholesterolemii u nieco ponad 70% kobiet i prawie 73% mężczyzn [19]. W badaniu tym odsetek osób przekraczających normy cholesterolu LDL był wyższy w populacji mężczyzn (60%) niż w populacji kobiet (53%) [19]. Obniżone stężenie cholesterolu HDL (*high density lipoprotein*) stwierdzono u prawie 2% kobiet i u 10% mężczyzn, zaś podwyższone stężenie triglicerydów (TG) stwierdzono u 6% kobiet i 21% mężczyzn [19]. W kolejnym badaniu (SPES – *Southern Poland Epidemiological Survey*, 1997) stwierdzono występowanie hipercholesterolemii u prawie 56% badanych (odpowiednio u 58% kobiet i 52% mężczyzn) [20]. Przytoczone wyniki nie miały jednak zasięgu ogólnopolskiego. Zestawienie najważniejszych historycznych badań dotyczących zaburzeń lipidowych wraz z doborem próby badawczej i okresem ich realizacji prezentuje **Tabela 3**.

Uncorrected Proof

Tabela 3. Zestawienie polskich badań epidemiologicznych dotyczących dyslipidemii ze względu na metodę doboru uczestników obserwacji.

Badania z losowym doborem próby w populacji ogólnej		Badania z udziałem aktywnych pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej	
Akronim badania	**Rok realizacji**	**Akronim badania**	**Rok realizacji**
Pol-MONICA	1984 - 1993	SPES	1997
NATPOL III PLUS	2002	POLSCREEN	2002
WOBASZ	2003 - 2005	LIPIDOGRAM2003	2003
NATPOL 2011	2011	LIPIDOGRAM2004	2004
WOBASZ II	2013 - 2014	LIPIDOGRAM2006	2006
POLASPIRE I[1] Rejestr TERCET[1] POLASPIRE II[1]	2017 - 2019 2006 - 2025 2022 - 2023	LIPIDOGRAM 5 LAT PolSenior	2004 - 2010 2007 - 2012
Białystok PLUS[2] Jurasz Lipid Study (JLS)[1,2] WOBASZ III[3]	2018- 2024- 2025-2026	LIPIDOGRAM2015 LIPIDOGRAM2027[3]	2015 – 2016 2027-

[1]Badania przeprowadzone w populacji pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; [2]Badania kontynuowane, brak ostatecznych wyników. [3]Badanie kontynuowane, brak ostatecznych wyników, wstępne wyniki przedstawiono we wrześniu 2026 (doniesienia medialne, Kongres PTK 2026); [4]Kontynuacja badań kohortowych 2004-2026, planowany start badania w 2027 r.

Kolejne dane o zasięgu ogólnopolskim pochodziły z badań NATPOL III PLUS oraz WOBASZ. Częstość występowania hipercholesterolemii oszacowano w badaniu NATPOL na 59,5% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet, zaś w badaniu WOBASZ odpowiednio na 67% i 64% [21,22]. W badaniu NATPOL stwierdzono, iż odsetek pacjentów z przekroczeniem normy dla cholesterolu LDL w grupie mężczyzn i kobiet był niemal identyczny (55%) [21]. W badaniu WOBASZ podwyższone stężenie cholesterolu LDL zaobserwowano u 60% mężczyzn oraz 55% kobiet [22]. Na podstawie wyników badania NATPOL stwierdzono, że w Polsce hipertriglicerydemia występuje u 30% badanych, częściej wśród mężczyzn niż kobiet (38% vs. 23%) [21]. Istotne rozpowszechnienie zaburzeń lipidowych, w oparciu o wytyczne amerykańskie NCEP-ATP III, stwierdzono również w ogólnopolskich badaniach LIPIDOGRAM2003, LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006, w których do ostatecznych baz danych (łącznie z badaniem LIPIDOGRAM 2015) włączono prawie 49000 pacjentów POZ [23-25]. W badaniu LIPIDOGRAM2003 hipercholesterolemię >200 mg/dl (>5,2 mmol/l) stwierdzono u 72% badanych. Podwyższone stężenie (zgodnie z obowiązującymi wówczas normami) LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l) występowało wśród 28% włączonych do badania [23]. Z kolei, w badaniu NATPOL 2011 odsetki przekroczenia norm wyniosły: TC >190 mg (4,9 mmol/l) – 54,3% ogółu, LDL-C >115 mg/dl (3,0 mmol/l) – 57,8%

Uncorrected Proof

[26]. Natomiast w przeprowadzonym 2 lata później badaniu WOBASZ II, hipercholesterolemię stwierdzono u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet w wieku >20 lat (67,1% ogółu badanej populacji) [27]. Aż 60,6% badanych z hipercholesterolemią nie było świadomych tego faktu, zaś tylko 6% pacjentów było skutecznie leczonych i osiągnęło referencyjne stężenie parametrów lipidogramu [26,27]. Warto zaznaczyć, że po 10-15 latach liczba pacjentów osiągająca cele terapeutyczne wynosi w Polsce 30-40%, a w programie KOS-Zawał, po wprowadzeniu dodatkowych środków (*success fee*) za osiągnięcie celu terapeutycznego LDL <55 mg/dl (<1.4 mmol/L) u co najmniej 40% pacjentów, odsetek pacjentów z prawidłowym cholesterolem LDL po zawale wg danych z ośrodków śląskich wynosi nawet 60% [8].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym ponad 1,5 dekady temu – LIPIDOGRAM 5 LAT (2004-2010) w populacji pacjentów POZ stwierdzono brak skuteczności redukcji parametrów profilu lipidowego wśród blisko 50% osób z ponadnormatywnymi stężeniami cholesterolu całkowitego (TC) i cholesterolu LDL [28,29]. Niewystarczająco dobrą kontrolę hipercholesterolemii potwierdzono także w badaniach u pacjentów po hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca, gdzie docelowe stężenie LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) osiągało jedynie 28,1% osób [30]. Częstość osiągania docelowego stężenia LDL-C wśród pacjentów deklarujących leczenie w poradniach POZ nie odbiegała istotnie od częstości wśród chorych leczonych w specjalistycznych poradniach kardiologicznych [31]. W najnowszej odsłonie badania – w próbie LIPIDOGRAM2015 (n=13724) potwierdzono występowanie podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego >190 mg/dl (4,9 mmol/l) u 58% aktywnych pacjentów POZ, a stężenie LDL-C >115 mg/dl (3,0 mmol/l) zaobserwowano u 61% badanych [32-34]. Szczegółowe zestawienie średnich stężeń parametrów lipidogramu z badania przedstawia **Tabela 4**.

Tabela 4. Średnie stężenia parametrów lipidogramu wśród pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (CHNS) vs. bez choroby sercowo-naczyniowej (CHNS) w populacji badania LIPIDOGRAM2015 [33].

	Cała Populacja	ChSN (+)	ChSN (-)	Mężczyźni	ChSN (+)	ChSN (-)	Kobiety	ChSN (+)	ChSN (-)
				CAŁA POPULACJA					
N	**13724**	1965	11759	**5034**	956	4078	**8690**	1009	7681
TC (mg/dl)	**202±44**	184±45	206±43	**198±45**	175±41	203±44	**205±44**	192±47	207±43
HDL-C (mg/dl)	**55±15**	50±14	56±15	**48±13**	45±12	49±13	**59±15**	55±14	59±15
LDL-C (mg/dl)	**129±41**	114±41	131±40	**127±40**	109±38	132±39	**129±41**	118±43	131±40
nie-HDL-C (mg/dl)	**148±42**	134±42	150±42	**150±44**	130±39	154±43	**146±41**	137±44	147±41
TG (mg/dl)	**148±118**	153±104	147±121	**172±153**	160±127	174±158	**135±90**	146±76	133±92

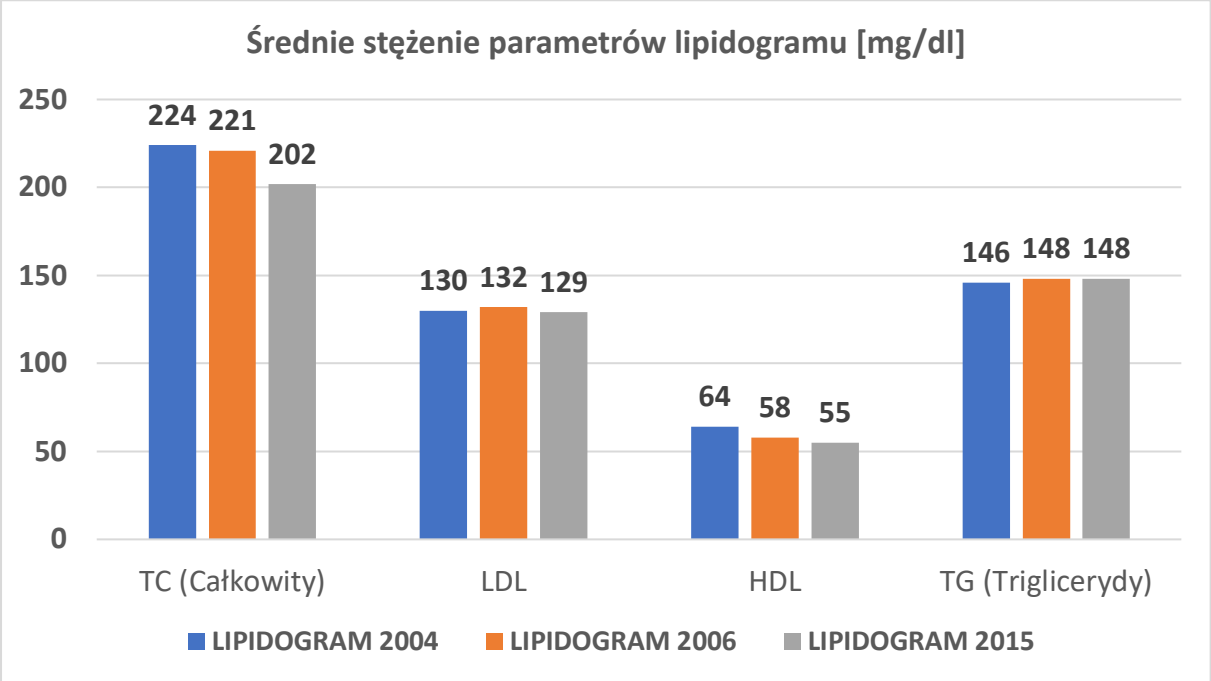
Uncorrected Proof

	Cała Populacja	ChSN (+)	ChSN (-)	Mężczyźni	ChSN (+)	ChSN (-)	Kobiety	ChSN (+)	ChSN (-)
LECZENI Z DYSLIPIDEMIĄ									
N	**4703**	1296	3407	**1899**	651	1248	**2804**	645	2159
TC (mg/dl)	**192±47**	178±45	197±46	**186±46**	171±40	194±47	**196±47**	185±48	199±46
HDL-C (mg/dl)	**52±15**	49±14	54±15	**47±13**	44±12	48±14	**56±15**	54±14	57±15
LDL-C (mg/dl)	**118±42**	108±40	121±42	**115±39**	105±36	120±40	**120±44**	110±43	122±43
nie-HDL-C (mg/dl)	**139±44**	129±42	143±45	**139±45**	127±38	146±47	**140±44**	131±45	142±44
TG (mg/dl)	**164±142**	158±115	167±150	**183±174**	166±140	192±189	**151±112**	150±81	152±120
NIELECZENI Z DYSLIPIDEMIĄ									
N	**9021**	669	8352	**3135**	305	2830	**5886**	364	5522
TC (mg/dl)	**208±42**	195±44	209±42	**205±43**	183±43	207±42	**210±41**	205±42	210±41
HDL-C (mg/dl)	**56±15**	52±13	57±15	**49±13**	46±11	49±13	**60±15**	57±13	60±15
LDL-C (mg/dl)	**134±39**	125±40	135±38	**135±38**	119±40	137±38	**134±39**	131±39	134±39
nie-HDL-C (mg/dl)	**152±40**	144±40	152±40	**156±42**	138±40	158±41	**150±40**	148±40	150±40
TG (mg/dl)	**140±103**	144±80	140±105	**165±137**	151±92	166±141	**127±77**	139±68	126±77

W pierwszej edycji badania – w LIPIDOGRAMie 2003 średnie stężenia parametrów profilu lipidowego wyniosły odpowiednio: TC - 228 mg/dl (5,9 mmol/l), LDL-C - 140 mg/dl (3,6 mmol/l), HDL-C - 57 mg/dl (1,5 mmol/l), TG - 156 mg/dl (1,8 mmol/l) [23]. Hipercholesterolemię >200 mg/dl (>5,2 mmol/l) stwierdzono u 72% badanych, częściej wśród kobiet niż wśród mężczyzn (76% vs. 67%). Podwyższone stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l) występowało częściej wśród kobiet niż mężczyzn (30% *vs* 24%). Obniżone stężenie HDL-C <40 mg/dl (1,0 mmol/l) stwierdzono wśród 6% badanych, odpowiednio 12% i 3% u mężczyzn i kobiet, natomiast podwyższone stężenie TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l) zaobserwowano wśród 22% badanych, częściej w populacji mężczyzn niż kobiet (26% *vs.* 19%) [24]. **Rycina 1** przedstawia jak kształtowało się średnie stężenia poszczególnych parametrów profilu lipidowego w kolejnych badaniach - LIPIDOGRAM2004 [25], LIPIDOGRAM2006 oraz LIPIDOGRAM2015 [33].

Uncorrected Proof

Rycina 1. Zestawienie średnich stężeń parametrów lipidogramu w badaniach LIPIDOGRAM2004, LIPIDOGRAM2006 oraz LIPIDOGRAM2015 [24,24,33].



Najnowsze analizy badania LIPIDOGRAM dostarczają kluczowych danych na temat dynamiki tych zaburzeń w populacji POZ oraz ich związku z innymi czynnikami ryzyka:

1. *Rozpowszechnienie:* W badaniu LIPIDOGRAM 2015 potwierdzono, że dyslipidemia występuje u ponad 80% pacjentów zgłaszających się do lekarzy POZ, przy czym choroby układu krążenia częściej diagnozowano u mężczyzn (ok. 19%) niż u kobiet (ok. 12%) [33].
2. *Trendy w rozpowszechnieniu otyłości i szacowaniu ryzyka kardiometabolicznego:* Analiza kohort z lat 2004, 2006 i 2015 wykazała niepokojący, stały wzrost wskaźnika BMI i otyłości brzusznej w polskiej populacji, co w miarę starzenia się pacjentów bezpośrednio koreluje ze wzrostem częstości występowania cukrzycy i (aterogennej) dyslipidemii, istotnie zwiększając ryzyko kardiometaboliczne [35].
3. *Zespół metaboliczny a rokowanie:* Wykazano, że zespół metaboliczny (MetS) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w obserwacji długoterminowej, niezależnie od tego, czy pacjent jest otyły, czy ma prawidłową masę ciała, co podkreśla konieczność agresywnego leczenia zaburzeń lipidowych również u pacjentów bez choroby otyłościowej [36].
4. *Zróżnicowanie rozpowszechnienia miasto–wieś:* Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania dyslipidemii (84,2% vs 85,2%) czy chorób układu krążenia między mieszkańcami miast a wsi, jednak w populacji wiejskiej odnotowano istotnie wyższy

Uncorrected Proof

odsetek otyłości i otyłości brzusznej, co wskazuje na potrzebę intensyfikacji działań prewencyjnych na tych obszarach [37].

5. *Wtórna prewencja udaru:* W kontekście prewencji wtórnej u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu, badanie LIPIDOGRAM 2015 ujawniło, że leki hipolipemizujące stosowało jedynie 58,6% chorych, a modyfikacja stylu życia była przestrzegana w stopniu niewystarczającym, co wskazuje na konieczność pilnej poprawy opieki w tej grupie wysokiego ryzyka [38]. To między innymi te dane były punktem wyjścia do stworzenia wspólnych wytycznych ILEP z Radą ds. Udaru Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*Council on Stroke of the European Society of Cardiology*) [39], a także zaproszenie Polskiego Towarzystwa Neurologicznego do współpracy przy niniejszych wytycznych.

Niekorzystny obraz epidemiologiczny uzupełniają dane dotyczące populacji senioralnej. W badaniu PolSenior (2007–2012), obejmującym reprezentatywną grupę osób starszych (65–104 lat), hipercholesterolemię stwierdzono u 62,4% badanych, przy czym stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL były konsekwentnie wyższe u kobiet we wszystkich grupach wiekowych [40]. Badanie to także po raz kolejny podkreśla wagę diagnostyki zaburzeń lipidowych u osób w podeszłym wieku oraz wskazuje na konieczność odpowiedniego leczenia niefarmakologicznego i farmakologicznego, by skutecznie wydłużyć życie tym pacjentom [41]. Z kolei najnowsze dane z regionalnego badania *Jurasz Lipid Study* (JLS), obejmującego ponad 10 tysięcy pacjentów ośrodka wielospecjalistycznego, wskazują, że stężenie LDL-C >100 mg/dl (2,6 mmol/l) nadal występuje u blisko 46% chorych (z których blisko 90% stanowili pacjenci wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego), co potwierdza trudności w osiąganiu celów terapeutycznych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej [42,43]. Z kolei w badaniu Białystok PLUS obejmującym grupę ponad 3500 uczestników wylosowanych z populacji ogólnej w wieku 20-80 lat, mediana stężenia LDL-C wynosiła 119 mg/dL (IQR 93,7-145) i w przypadku aż 54% uczestników stężenie LDL-C przekraczało 115 mg/dL (3 mmol/L). Jedynie 15,6% uczestników przyjmowało statyny, a 16,2% jakikolwiek lek hipolipemizujący. Hipertriglicerydemia definiowana jako stężenie triglicerydów (TG) przekraczające 100 mg/dL (1.1 mmol/L) została zaobserwowana u 47,4% uczestników przy medianie stężenia 95,5 mg/dl (IQR 69,5-135). Podwyższone stężenie cholesterolu nie-HDL (>130 mg/dL) odnotowano u 47,3%, a nadmierne stężenie remnantów cholesterolu (>24 mg/dL) u 22,9% uczestników. U mężczyzn obserwowano wyższe stężenia LDL-C, TG, non-HDL oraz remnantów cholesterolu, natomiast nie odnotowano różnic w stężeniu Lp(a)

Uncorrected Proof

pomiędzy płciami. Podwyższone stężenie Lp(a) wskazujące na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (>125 nmol/L) odnotowano u 14%, a na bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (>450 nmol/L) u dodatkowego 0,5% uczestników badania. Wstępna ocena uczestników badania Białystok PLUS toczyła się na przestrzeni ponad 6 lat pomiędzy 2018 a 2025 rokiem. Umożliwiło to obserwację czasowych trendów i porównanie okresu przed i po pandemii COVID-19. Zarówno stężenie cholesterolu całkowitego, jak i nie-HDL wzrosło istotnie statystycznie o około 5%. Stężenie triglicerydów oraz cholesterolu LDL pozostawało stabilne przez cały okres rekrutacji [44].

Ciekawe dane dostarcza także rejestr EUROASPIRE V z 4 polskich ośrodków pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej leczonych lekarzy rodzinnych w latach 2018-2019. Mediana stężenia cholesterolu LDL-C wynosiła 127 mg/dL i aż w 77% przypadków stężenie przekraczało 100 mg/dL. Średnie stężenie triglicerydów w tej grupie wynosiło 107 mg/dL i u 18,5% przekraczało 150mg/dL, uznawane wówczas za górną granicę normy [45]. Istotne informacje na temat czasowych trendów skuteczności leczenia hyperlipidemii w ramach prewencji wtórnej dostarczyły badania POLASPIRE I i II oceniające skuteczność leczenia u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. W realizowanym w latach 2017-2019 badaniu POLASPIRE I 62,7% pacjentów nie osiągało celu terapeutycznego, zdefiniowanego wówczas jako < 70 mg/dL (<1.8 mmol/L) [46]. W czasie prowadzonego w latach 2022-2023 badania POLASPIRE II opartego na analogicznej populacji stwierdzono stężenie cholesterolu LDL przekraczające cel terapeutyczny (55 mg/dL/1.4 mmol/L) u 79,8% pacjentów. Ten wzrost niewystarczającego efektu leczenia można byłoby przypisać zmianie zaleceń docelowego stężenia LDL-C, jednakże nawet przy przyjęciu poprzednich norm (<70 mg/dL) w badaniu POLASPIRE II aż 69% nie spełniało tego kryterium, co może wskazywać na brak poprawy efektów leczenia hyperlipidemii u pacjentów z chorobą wieńcową w Polsce w ostatnich latach [47].

W kontekście danych powyższych warto wstępnie (dane są wciąż nieopublikowane) przedstawić wyniki badania WOBASZ-3 realizowanego w Polsce w latach 2025-2026 w grupie ok. 10 tysięcy losowo wybranych dorosłych mieszkańców Polski ze 107 gmin, we wszystkich 16 województwach. Badanie pokazuje, jak na przestrzeni 20 lat od pierwszej edycji (2003–2005) zmieniło się zdrowie sercowo-naczyniowe Polaków. Największy sukces to spadek odsetka palaczy z 31% do 17% oraz lepsza kontrola nadciśnienia: choruje na nie 32,3% dorosłych w wieku 20–75 lat (11,5 mln), wśród leczonych wartości docelowe osiąga 56.4% (liczba ta podwoiła się w ciągu 20 lat z wyjściowej 28.5%); wciąż ok. 4 mln osób nie jest leczonych na nadciśnienie, co także niepokojące 10% osób w wieku 20–35 lat ma już nadciśnienie.

Uncorrected Proof

Hipercholesterolemia praktycznie się nie zmieniła (58,4% → 56,3%), a po zawale lub udarze docelowe LDL-C <55 mg/dl osiąga mniej niż co piąty pacjent; blisko 4 mln Polaków ma podwyższone Lp(a). Narasta problem nadmiernej masy ciała: nadwagę ma ok. 39% dorosłych, otyłość 21% (łącznie 18.1 mln osób; w tym otyłość brzuszna to ok. 37% populacji – 11 mln osób), a zespół metaboliczny 27,6% (7.6 mln). Do tego ok. 900 tys. osób ma nierozpoznaną cukrzycę, ponad 2,3 mln przewlekłą chorobę nerek.

Mimo więc odnotowanych w Polsce zmian w ostatnich 3 dekadach w rozpowszechnieniu chorób sercowo-naczyniowych i czynników ich ryzyka, różnice pomiędzy Polską, a Europą Zachodnią nadal pozostają bardzo duże [18,48]. W Polsce, podobnie jak w innych krajach regionu Europy Środkowo-Wschodniej, wciąż istnieje istotna różnica między wytycznymi, a praktyką – cele terapeutyczne dla pacjentów bardzo wysokiego ryzyka osiąga zaledwie kilkanaście procent chorych. W badaniu Da Vinci w analizie dla krajów z regionu tylko co 4 pacjent w Polsce osiągał cel terapeutyczny, a w grupie bardzo wysokiego ryzyka odsetek ten wynosił jedynie 17% (w krajach Europy Środkowo-Wschodniej 13%) [49,50]. Najnowsze dane, szczególnie dla pacjentów z programu KOS-Zawał oraz opierające się na programie lekowym B101 wskazują jednak na istotna poprawę i osiąganie celu terapeutycznego <55 mg/dl (<1.4 mmol/L) odpowiednio u ok. 40% (nawet do 60% w niektórych ośrodkach) do 48.5% u pacjentów po zawale mięśnia sercowego w programie B101 [8].

Istotnym problemem wciąż pozostaje wczesne rozpoznanie, diagnostyka i leczenie rodzinnej hipercholesterolemii (FH). Według szacunków w Polsce może być nawet 140-150 tys. pacjentów z FH (częstość 1:250) [51,52]. Niestety tylko ok. 5% z nich pozostaje zdiagnozowanych (trudno jednoznacznie to określić ponieważ brakuje wiarygodnych danych tych pacjentów ze względu na sposób kodowania świadczeń w Polsce). Nadzieję na zmianę tej statystyki daje wprowadzenie w od maja 2025 roku powszechnego badania przesiewowego w kierunku FH u dzieci w wieku 6 lat (w ramach bilansu zdrowia) oraz kaskadowego badania ich rodzin [8,53]. Dane lokalnych rejestrów (rejestr PMMHRI-FH) wskazują jednak, że obecnie pacjenci z FH są diagnozowani zbyt późno (zwykle >40 r.ż.), a cele terapeutyczne osiąga niespełna 40% z nich [54]. Jest to bardzo ważne, ponieważ pacjenci z pewnym i prawdopodobnym rozpoznaniem FH mają istotnie wyższą śmiertelność niż pacjenci bez choroby, co potwierdzają dane z rejestru TERCET [55,56].

W świetle nowych wytycznych rosnące znaczenie w epidemiologii ma również lipoproteina (a) [Lp(a)]. Podwyższone stężenie Lp(a) (>50 mg/dl) dotyczy około 20% populacji Polski (ok. 6 mln osób), stanowiąc istotny, niezależny i uwarunkowany genetycznie czynnik ryzyka, który powinien być oznaczony przynajmniej raz w życiu u każdego dorosłego [1, 35,

Uncorrected Proof

36]. W tym aspekcie wciąż jednak konieczne są dane z dobrze zaprojektowanych bazy by odpowiedzieć na pytania zarówno co do roli Lp(a) w predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów w prewencji pierwotnej i wtórnej, znaczenia dziedziczenia i diagnostyki kaskadowej, zmienności stężenia pomiędzy oznaczeniami, a także postepowania hipolipemizującego czy przeciwpłytkowego [57-59].

Podsumowując, mimo dostępności nowoczesnych terapii i wdrożenia programów takich jak KOS-Zawał czy Program B.101, stopień kontroli zaburzeń lipidowych w Polsce, choć ulegający stopniowej – szczególnie w grupach objętych opieką koordynowaną, w populacji ogólnej nadal jest niezadowalający [8]. Wyzwaniem na kolejne lata pozostaje skuteczna implementacja wytycznych, walka z inercją terapeutyczną oraz szeroka edukacja zdrowotna. Pożądanym rozwiązaniem wydaje się być strategia czerpania doświadczeń innych krajów europejskich oraz budowanie ponadkrajowej strategii prewencji sercowo-naczyniowej i kardiometabolicznej [13].

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Przy założeniu, iż w modelowej praktyce lekarz rodzinny opiekuje się populacją około 2500 pacjentów, z czego osoby dorosłe stanowią ponad 75% oraz przy uwzględnieniu rozpowszechnienia dyslipidemii w Polsce szacowanej na 60-80% osób w populacji powyżej 18 r.ż., można przyjąć, iż każdy lekarz ma pod swoją opieką około 1100-1500 osób z zaburzeniami lipidowymi.
- Statystycznie w każdej takiej praktyce znajduje się około 10 pacjentów z nierozpoznaną rodzinną hipercholesterolemią oraz około 200 - 300 osób z podwyższonym stężeniem Lp(a).
- Epidemia zespołu metabolicznego, stanowi kluczowe wyzwanie dla skuteczności terapii hipolipemizującej w nadchodzącej dekadzie.
- Częstość występowania i skuteczność leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce w porównaniu z krajami Europy Zachodniej jest nadal wysoka, co stanowi niezmiennie istotne wyzwanie dla całego systemu ochrony zdrowia i wymaga podjęcia szeroko zakrojonych działań prewencyjnych, edukacyjnych i terapeutycznych.

4. Zaburzenia lipidowe jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Część obecnych we krwi lipoprotein (LDL, Lp(a), remnanty lipoprotein o bardzo małej gęstości [VLDL] i remnanty chylomikronów) uczestniczą we wszystkich etapach miażdżycy, przyczyniając się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [60]. Stąd zaburzenia lipidowe w postaci wzrostu stężenia w osoczu/surowicy analitów związanych ze zwiększonym

Uncorrected Proof

stężeniem lipoprotein aterogennych są czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego od dawna uznawanymi na podstawie wyników olbrzymiej ilości badań eksperymentalnych, genetycznych (randomizacja mendlowska), epidemiologicznych i klinicznych [61].

Kluczową rolę w rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób (ASCVD) przypisuje się zaburzeniom metabolizmu lipoprotein o małej gęstości, a stężenie cholesterolu LDL jest podstawowym badaniem służącym do diagnostyki tej grupy dyslipidemii (hipercholesterolemii) oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [61]. Stężenia cholesterolu nie-HDL i apolipoproteiny B (apoB) mają podobne znaczenie diagnostyczne, aczkolwiek, co należy podkreślić, zarówno stężenie nie-HDL-C jak i apoB, odzwierciedlające odpowiednio masę i liczbę we krwi wszystkich lipoprotein aterogennych, są lepszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C [62]. Dlatego niniejsze Wytyczne po raz wprowadzają trzy równorzędne pierwszorzędowe markery lipidowe: LDL-C, nie-HDL-C oraz apoB. Nie ma przedziałów referencyjnych wyznaczonych dla stężeń LDL-C, nie-HDL-C i apoB w osoczu/surowicy. Interpretacja wyników ich oznaczeń jest oparta na przyjętych wartościach docelowych (pożądanych) ich stężeń, zależnych od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (**Tabela 5**) - są to cele leczenia hipolipemizującego.

Wyniki licznych badań epidemiologicznych od lat wykazywały odwrotnie proporcjonalną zależność między stężeniem cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) w osoczu/surowicy a częstością incydentów sercowo-naczyniowych i na tej podstawie uznano HDL za lipoproteiny przeciwdziałające miażdżycy, a małe stężenie HDL-C za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [63,64]. Badania mechanizmów przeciwmiażdżycowego działania HDL, głównie zwrotnego transportu cholesterolu, doprowadziły również do odkrycia dysfunkcjonalnych HDL, powstających w warunkach stanu zapalnego i/lub stresu oksydacyjnego (a także glikacji i innych procesów), o ograniczonej lub wyeliminowanej aktywności przeciwmiażdżycowej, a wręcz o właściwościach promiażdżycowych [65] Ponadto, wyniki badań z użyciem leków (niacyna, inhibitory CETP [*cholesteryl ester transfer protein*] – z wyłączeniem obicetrapibu) istotnie zwiększających stężenie HDL-C w osoczu/surowicy (nawet o 150%) nie wykazały ich korzystnego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe [66]. Te obserwacje spowodowały, że mit „dobrego cholesterolu" runął i stężenie HDL-C nie znajduje zastosowania w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, nie stanowi też celu leczenia dyslipidemii [67]. Co więcej niniejsze Wytyczne raz pierwszy wskazują, że nie ma konieczności oznaczania ich w ramach oznaczania profilu lipidowego. Wynika to także z faktu, że wielu pacjentów w sposób niewłaściwy interpretuje wysokie stężenia cholesterolu

Uncorrected Proof

HDL jako te działające protekcyjnie w stosunku do istotnie podwyższonych stężeń cholesterolu LDL, co miałoby uzasadniać brak konieczności leczenia i brak ryzyka sercowo-naczyniowego.

Stężenie triglicerydów (TG) jest istotnym czynnikiem rezydualnym ryzyka sercowo-naczyniowego. W umiarkowanej nawet hipertriglicerydemii [>1,7 mmol/l (150 mg/dl)], przewlekle utrzymującej się u wielu osób z chorobą otyłościową, zespołem metabolicznym, przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą, dochodzi do wewnątrznaczyniowego remodelingu cząstek LDL z wytworzeniem małych gęstych LDL (*small dense LDL*, sdLDL), co może nie być odzwierciedlane przez stężenie LDL-C w osoczu/surowicy. Cząstki sdLDL, łatwo ulegające oksydacji i/lub glikacji, wykazując silne działanie aterogenne. Towarzyszące hipertriglicerydemii zwiększenie frakcji sdLDL ze spadkiem stężenia HDL-C w osoczu/surowicy są określane jako dyslipidemia aterogenna [68,69]. W najnowszych rekomendacjach polskich z 2022 roku, definiowana jest poprzez stężenie cholesterolu nie-HDL-C (>130 mg/dl / >3.5 mmol/L) [69], chociaż od kilku lat mamy też możliwość wyliczenia stężenia sdLDL [70], co pozwala na dokładniejsze szacowanie ryzyka w tej grupie pacjentów.

Lipoproteina (a) jest uznanym, niezależnym, genetycznie uwarunkowanym (gen *LPA*, dziedziczenie autosomalne kodominujące) rezydualnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zwiększającej ryzyko choroby niedokrwiennej, zawału serca, udaru niedokrwiennego, ale także choroby tętnic obwodowych, niewydolności serca oraz zwężenia zastawki aortalnej [71]. Lp(a) cechuje się międzyosobniczą zmiennością struktury, a występujące u poszczególnych osób izoformy są uwarunkowane genetycznie i mają wpływ na stężenie tej lipoproteiny w osoczu/surowicy. Podwyższone stężenie może występować nawet u ok. 20% populacji (6 milionów osób w Polsce co czynni Lp(a) 5 najczęściej występującym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), w tym nawet u ponad 30% pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym oraz u 30-40% osób z rodzinną hipercholesterolemią. Podwyższone wartości spotyka się także u kobiet w ciąży, co może mieć wpływ na rokowanie związane z ryzykiem porodu przedwczesnego czy niskiej masy urodzeniowej płodu. Podwyższone stężenie Lp(a) >50 mg/dL / >125 nmol/L podwyższa wyliczone ryzyko sercowo-naczyniowe o jeden stopień (np. z małego do umiarkowanego czy z umiarkowanego do wysokiego) [8,57,72].

Miażdżyca jest chorobą polietiologiczną i ma ona, podobnie jak rozwijające się na jej podłożu choroby układu krążenia (ASCVD), liczne czynniki ryzyka. Poza „klasycznymi", znanymi od czasu badań *Framingham Heart Study* (FHS) czynnikami ryzyka miażdżycy (dyslipidemia, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze), należą do nich otyłość, stan przedcukrzycowy i cukrzyca, przewlekła choroba nerek, utrzymujący się stan zapalny,

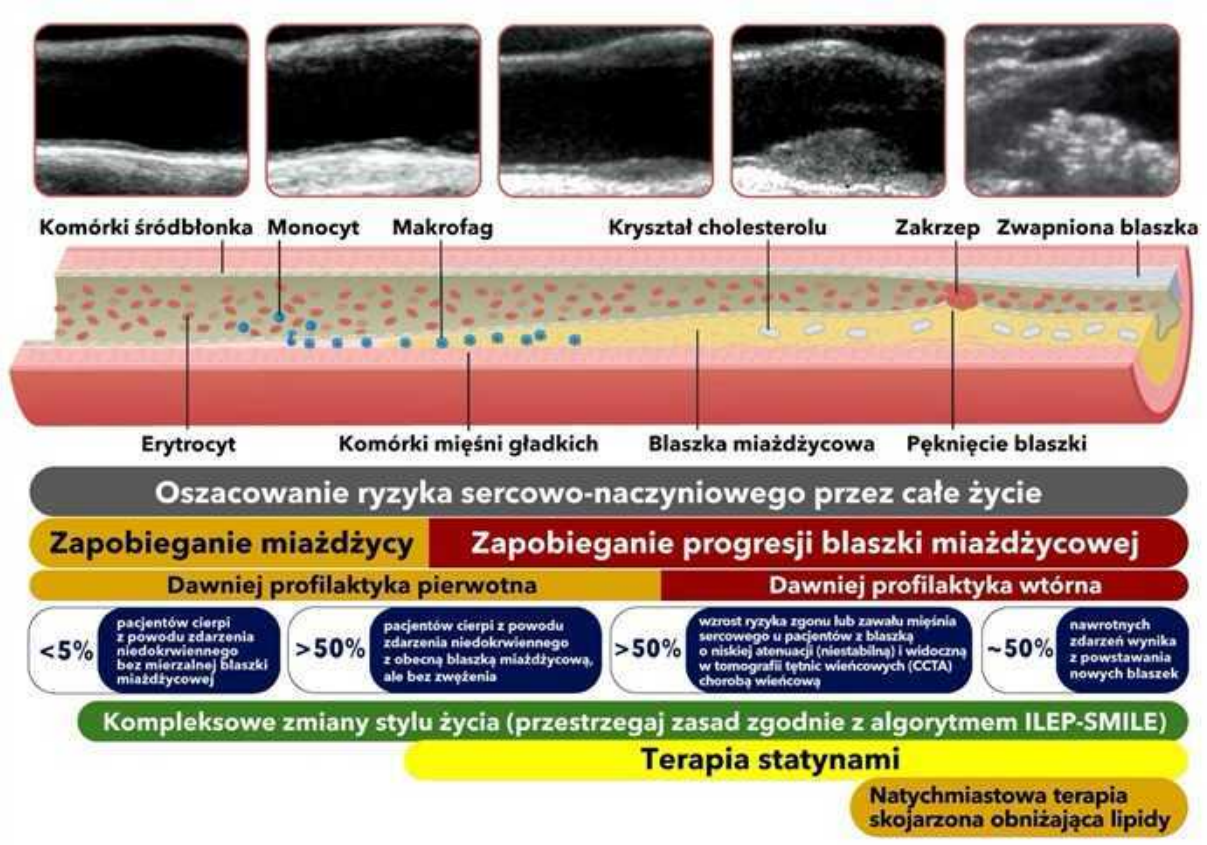
Uncorrected Proof

podwyższona Lp(a) spoczynkowy tryb życia i wiele innych [12]. Zgodnie z obowiązującą w pierwotnej i wtórnej profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych zasadą: wykryj / eliminuj lub kontroluj wszystkie możliwe czynniki ryzyka, u pacjenta należy je zidentyfikować i zakwalifikować go do odpowiedniej kategorii całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (**Tabela 5**). Całkowite ryzyko określa rodzaj postępowania kontrolującego jego czynniki, w dyslipidemii wyznacza cele leczenia. Należy jednak podkreślić, że klasyczne podejście do stratyfikacji ryzyka poprzez podział na prewencję pierwotną i wtórną zmienia się w ostatnich latach na rzecz oceny ryzyka przez całe życie (*lifetime risk*; w nawiązaniu do procesu miażdżycy, która postępuję przez całe życie) oraz prewencji procesu miażdżycy oraz prewencji postępu progresji blaszki miażdżycowej [73]. Dotychczasowe podejście wynikało z uznaniowej definicji prewencji wtórnej dla zmian zamykających światło naczynia ≥50%, co wynikało przede wszystkim z projektów badań klinicznych. Tymczasem już zmiany 30-49% czy <30% (dla których jest znacznie mniej badań), a także nieuwapnione zmiany (CAC Score=0) o charakterze miękkiej blaszki miażdżycowej (np. LAP, *low attenuation plaque*) mogą istotnie zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe [74,75]. Dostępność innowacyjnych metod obrazowych, przede wszystkim tomografii tętnic wieńcowych (CCTA, *Coronary Computed Tomography Angiography*), ale także ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) czy spektroskopii (NIRS, *near-infrared spectroscopy*) dodatkowo z możliwością analizy danych z zastosowaniem algorytmów sztucznej inteligencji (AI, *artificial intelligence*) daje zupełnie inne możliwości oceny ryzyka i przemawia za wskazanymi wyżej podejściem do stratyfikacji ryzyka co pozwala optymalizować decyzję o czasie włączenia terapii hipolipemizującej, jej intensyfikacji czy też (natychmiastowej) terapii złożonej (**Rycina 2**) [73,76-78]. Szczególnie, że mamy pierwsze próby takiego podejścia do stratyfikacji ryzyka, w tym skale krajowe – w oparciu o badanie LIPIDOGRAM oceniające ryzyko od 18 rż. [79], ocenę ryzyka przez całe życie u pacjentów z podwyższonym stężeniem Lp(a) [57], czy też algorytm PREVENT wprowadzony przez AHA (*American Heart Association*), umożliwiający szacowanie ryzyka już od 30 roku życia w perspektywie zarówno 10-, jak i 30 letniej [80].

W roku 2021 zmieniło się podejście do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, a Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) w wytycznych n. prewencji chorób sercowo-naczyniowych wprowadziło skale SCORE2 oraz SCORE2-OP dla osób w wieku podeszłym (**Rycina 3**) [81,82]. Algorytmu SCORE2 (dla osób w wieku 40–69 lat) lub SCORE2-OP (70–89 lat) do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego stosujemy u osób bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy czy przewlekłej choroby nerek. Uzyskany wynik przedstawia 10-letnie ryzyko wystąpienia chorób sercowo-

Uncorrected Proof

naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu) niezakończonych albo zakończonych zgonem na podstawie danych na temat płci i wieku, ciśnienia tętniczego skurczowego, palenia tytoniu i stężenia cholesterolu nie-HDL w osoczu/surowicy. Wartość ta jest zaklasyfikowana do jednej z kategorii ryzyka: małe do umiarkowanego (w ramach tych wytycznych te dwie grupy ryzyka zostały połączone co nie znalazło odzwierciedlenia w najnowszym update wytycznych z roku 2025), duże oraz bardzo duże. Warto zaznaczyć, że SCORE2-OP estymuje ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem, korygując wynik o ryzyko konkurujące (np. nowotwory, inne choroby przewlekłe). Opiera się na danych z szerokich populacyjnych kohort europejskich i zawiera interakcje między wiekiem a czynnikami ryzyka. Algorytmy SCORE2 i SCORE2-OP opracowano w 4 wersjach dla populacji krajów o różnym ryzyku sercowo-naczyniowym. Polska zaliczana jest do krajów wysokiego ryzyka [81,82].



Rycina 2. Założenia stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego oparte na ocenie ryzyka przez całe życie (*lifetime risk*) oraz zapobieganiu rozwojowi i progresji procesu miażdżycy. W zależności od oceny ryzyka i progresji procesu miażdżycy odpowiednie postępowanie hipolipemizujące jest rekomendowane. Licencja numer 6237150253304.

Wykraczająca poza skalę SCORE2 ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego wymaga rozbudowy diagnostyki o szczegółową ocenę kliniczną, szczególnie układu krążenia,

Uncorrected Proof

badania stanu gospodarki węglowodanowej/powikłań cukrzycy (tzw. modyfikatory ryzyka), czynności nerek i in. Dlatego też w wytycznych ESC/EAS (*European Atherosclerosis Society*) 2020 [83] dotyczących postępowania w leczeniu zaburzeń lipidowych po raz pierwszy wprowadzono pojęcie ryzyka ekstremalnego (pacjent z ASCVD z wywiadem incydentu naczyniowego w ostatnich 2 latach), by zróżnicować ryzyko w heterogennej grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka. Nowa rozszerzona definicja ryzyka ekstremalnego, na podstawie wyników dostępnych badań [84], została następnie zaproponowana w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL)/PTL 2020 [85], a następnie po raz pierwszy wprowadzona oficjalnie w rekomendacjach ILEP 2021 [16], co zostało następnie zaaprobowane w wytycznych PTL 2021 [1]. Najnowszy update wytycznych ESC/EAS 2025 [86], nieznacznie zmodyfikował i rozszerzył tę definicję, wskazując m.in., że każdy pacjent z chorobą wielołożyskową (PVD, *polyvascular disease*), powinien być klasyfikowany jako ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe. Jeśli przyjmiemy definicje choroby wielołożyskowej jako „jednoczesną obecność klinicznie istotnych (zwężających światło naczynia) zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch głównych obszarach tętniczych", wówczas ta zmiana wydaje się dowodowo zasadna. Warto jednak zwrócić uwagę, że częstość choroby wielołożyskowej jest stosunkowo niewielka u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca – bo wynosi tylko od 5 do 16%, zwiększa się istotnie u pacjentów z chorobą naczyniowo-mózgową (od 18-61%), a jest największa u pacjentów z rozpoznaniem choroby tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) i wynosi od 14 do 70% [87]. Tylko te rozbieżności świadczą, że wciąż potrzebujemy większej liczby dobrej jakości danych nt. PVD w Polsce i Europie. Uzasadniając dołączenie każdego pacjenta z PVD do grupy ekstremalnego ryzyka należy podkreślić, że u chorych z ASCVD istotne zmiany miażdżycowe w dwóch łożyskach naczyniowych (w porównaniu z choroba jednołożyskową), zwiększają ryzyko wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę o 24%, o 51% ryzyko poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE, *Major Adverse Cardiac Events*) i ponad 2,5-krotnie ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn dolnych (MALE, *Major Adverse Limb Events*) [88]. Podobne wyniki uzyskano u chorych po ostrym zespole wieńcowym (OZW) [89]. Chorobę wielołożyskową stwierdza się nawet u 57.8% pacjentów z ostrą niewydolnością serca, z istotnie gorszym rokowaniem wraz z zajęciem więcej niż jednego łożyska naczyniowego [90]. PVD także istotnie pogarsza okołozabiegowe rokowanie (zawał/zgon) u pacjentów po endarterektomii szyjnej (CEA, *carotid endarterectomy*) i pomostowaniu udowo-podkolanowym (LEB, *Infrainguinal Lower Extremity Bypass*), zwiększając to ryzyko o odpowiednio 59 i 78%. 5-letnie przeżycie pacjentów po CEA i LEB wynosi odpowiednio 92 i

Uncorrected Proof

84% dla zmian jednonaczyniowych, 88 i 75% dla zmian w dwóch łożyskach naczyniowych, oraz tylko 82 i 72% dla choroby wielołożyskowej trójnaczyniowej (p<0.01 dla wszystkich porównań) [91]. Niniejsze Wytyczne akceptują zmianę definicji ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego o pacjentów z PVD, dla których celem terapeutycznym cholesterolu LDL powinno być stężenie <40 mg/dL (<1 mmol/L). Pozostałe składowe definicji ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego updatowane w listopadzie 2024 [77], z ujęciem zarówno pacjentów w prewencji pierwotnej (z ryzykiem SCORE2 >25%), tych z ASCVD i innym incydentem naczyniowym, jak również po zawale ze współistniejącą chorobą wielonaczyniową, ze współistniejącą FH czy innymi czynnikami ryzyka jak cukrzyca i podwyższone stężenia Lp(a) lub hsCRP pozostają bez zmian. Pomimo tego, że osiągnięcie celu terapeutycznego dla tej grupy może nie być łatwe, wprowadzenie kategorii ryzyka ekstremalnego dla tych grupach pacjentów pozwala na zwrócenie uwagi na konieczność intensywnego leczenia hipolipemizującego z natychmiastowym zastosowaniem terapii skojarzonej – nawet 3-lekowej [77], tak by osiągnąć jak najniższe stężenia cholesterolu LDL (*the lower, the better for longer*), możliwie jak najszybciej (*the earlier, the better*). Niniejsze rekomendacje stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego uzupełniają i zdecydowanie upraszczają ocenę ryzyka chorego z cukrzycą typu 2 (analogicznie do Wytycznych z roku 2021), podkreślając, ze w praktyce klinicznej nie ma pacjentów z cukrzyca typu 2 oraz ryzykiem niskim do umiarkowanego (**Tabela 5**). Takie podejście wytycznych europejskich niestety może powodować niedoszacowanie ryzyka, a w konsekwencji niewłaściwie intensywne leczenie i narażenie pacjenta na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego pochodzenia miażdżycowego.

Tabela 5. Rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego zmodyfikowane i uzupełnione wg uaktualnionych zaleceń ESC/EAS 2025 [86], wytycznych PTDL/PTL 2024 [4] oraz rekomendacji ILEP/ESC Council on Stroke [39]. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach.

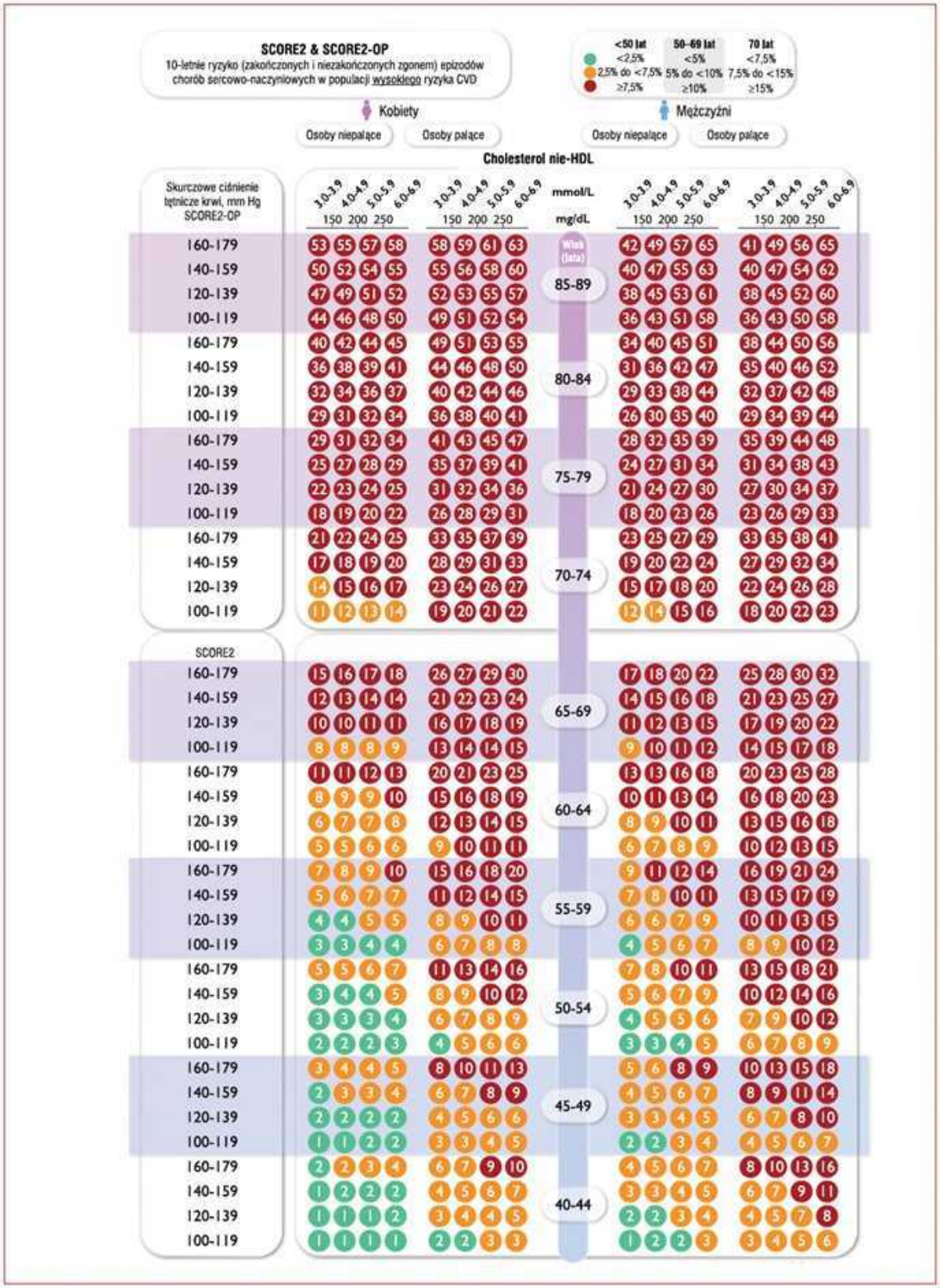
ekstremalne	Pacjent w prewencji pierwotnej z SCORE2 >25%[1]; rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (ASCVD) oraz inny incydent naczyniowy w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie; występowanie choroby wielołożyskowej[2] (miażdżycy wielopoziomowej); stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa; stan po ostrym zespole wieńcowym oraz rodzinna hipercholesterolemia; stan po ostrym zespole wieńcowym u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) >125 nmol/L *lub* hsCRP ≥2 mg/L *lub* przewlekła choroba nerek [eGFR <60ml/min/1,73m^2]).
bardzo duże	Udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD) (udokumentowana ASCVD obejmuje: przebyty ostry zespół wieńcowy - zawał serca lub niestabilną dławicę piersiową, przewlekłe zespoły wieńcowe, rewaskularyzację wieńcową [PCI, CABG i inne zabiegi rewaskularyzacji

Uncorrected Proof

	tętnic], udar mózgu i TIA oraz chorobę tętnic obwodowych). Jednoznacznie udokumentowaną ASCVD w badaniach obrazowych obejmują wyniki, o których wiadomo, że są predykcyjne dla zdarzeń klinicznych, takie jak istotna blaszka miażdżycowa[3] w koronarografii lub tomografii komputerowej, w badaniu USG tętnic szyjnych lub udowych, lub znacznie podwyższony wynik CAC w tomografii komputerowej[4]); cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządowym[5] lub innymi[6] dużymi czynnikami ryzyka[7], cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca >20 lat; przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2; hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub innym dużym czynnikiem ryzyka[7]; ryzyko bardzo duże wg skali SCORE2 lub SCORE2-OP dla płci i wieku.
duże	Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie TC >310 mg/dl (>8 mmol/l), LDL-C >190 mg/dl (>4.9 mmol/l), lub ciśnienie tętnicze krwi ≥180/110 mmHg; hipercholesterolemia rodzinna bez innych czynników ryzyka; cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania)[8]; przewlekła choroba nerek z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2; ryzyko duże wg skali SCORE2 lub SCORE2-OP dla płci i wieku.
umiarkowane	ryzyko umiarkowane wg skali SCORE2 lub SCORE2-OP dla płci i wieku.
małe	ryzyko małe wg skali SCORE2 lub SCORE2-OP dla płci i wieku (≤1%)

[1]np. kobieta w wieku 65 lat, paląca, z ciśnieniem skurczowym 179 mmHg i cholesterolem całkowitym 230 mg/dl (6 mmol/l) lub mężczyzna w wieku 60 lat palący, z ciśnieniem skurczowym 160 mmHg i stężeniem cholesterolu całkowitego 270 mg/dl 7 mmol/l (270 mg/dl; szacowane LDL-C >190 mg/dl [4.9 mml/l)); [2]choroba wielołożyskowa (=miażdżyca wielopoziomowa) - jednoczesna obecność klinicznie istotnych (zwężających światło naczynia) zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch głównych obszarach tętniczych – naczynia wieńcowe, tętnice dogłowowe i/lub tętnice odwodowe; [3]zwykle definiowane jako zwężenie ≥50%; [4]wynik CAC >300; [5]uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii (zaleca się określenie albuminurii z zastosowaniem wskaźnika *albumin/creatinine ratio* ACR), retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca; [6]innymi oznacza co najmniej 3 lub więcej; [7]duże czynniki ryzyka to wiek ≥65 rż, nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość; [8]nie dotyczy cukrzycy typu 1 u młodych dorosłych (<35 rż) z czasem trwania cukrzycy <10 lat.

Uncorrected Proof



Rycina 3: Tablice SCORE2 oraz SCORE2-OP dla Polski. Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (niezakończonych i zakończonych zgonem) w ciągu 10 lat. Numer licencji: 6260720348233.

Uncorrected Proof

W **Tabeli 6** przedstawiono nieuwzględnione w tabeli SCORE2 modyfikatory ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy je zawsze oceniać i uwzględniać, szczególnie gdy ryzyko sercowo-naczyniowe oceniane przy pomocy tabeli jest na granicy między dwoma kategoriami i/lub kiedy występuje kilka modyfikatorów ryzyka, co ostatecznie może zmienić kategorie ryzyka pacjenta. W takim przypadku uwzględnienie np. wywiadu rodzinnego czy diagnoza depresji pozwala przydzielić pacjenta do wyższej kategorii ryzyka. Tablice SCORE2 oraz modyfikatory ryzyka powinny być także przydatnym narzędziem edukacji pacjentów. Przy ich pomocy w łatwy sposób można choremu przedstawić w jakim stopniu zmniejszy się jego ryzyko sercowo-naczyniowe po włączeniu skutecznego leczenia danego czynnika ryzyka.

Warto też zaznaczyć, że odpowiednie dzielenia zapobiegawcze mogą na lata zapewnić zdrowie naczyń, serca i mózgu, pod warunkiem ich właściwego przestrzegania. Dlatego niniejsze Wytyczne promują 10-tkę dla Serca wprowadzoną w Polsce (**Rycina 4**) i obecną w Internetowym Koncie Pacjenta [92] (obecnie jako 10-tka dla Zdrowia) oraz rekomendują przestrzeganie algorytmu Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (ILEP) – 12 prostych porad jak zachować swoje serce i naczynia w zdrowiu – ILEP-SMILE (*ILEP SiMple tIps for the heaLthy hEart;* https://ilep.eu/ilep-smile/), który uwzględnia zarówno klasyczne czynniki ryzyka, w tym brak wysiłku fizycznego, niezdrową dietę, nadwagę i otyłość, palenie, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie, cukrzycę i stan przedcukrzycowy, zaburzenia snu, ale także zdecydowanie rozprawia się piciem alkoholu, który jest toksyną dla naszego organizmu i powinien być całkowicie zakazany, rekomenduje walkę ze stresem, obniżenie Lp(a) oraz konieczność zachowania adherencji – czyli stosowania się do zaleceń lekarskich poprzez szeroką i dobrze zaprojektowaną edukację (**Rycina 5**) [12].

Tabela 6. Czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe (tzw. modyfikatory ryzyka), których nie uwzględnia system SCORE2.

czynniki psychospołeczne, w tym:
▪ *niski status społeczno-ekonomiczny* ▪ *izolacja i małe wsparcie społeczne* ▪ *stres w pracy i w życiu rodzinnym* ▪ *depresja*
czynniki demograficzne o choroby i stany związane ze zwiększeniem ryzyka w tym:
▪ *siedzący tryb życia / brak aktywności fizycznej* ▪ *choroba otyłościowa* ▪ *wybrane choroby autoimmunizacyjne (łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów)* ▪ *stany zapalne przyzębia* ▪ *obturacyjny bezdech senny*

Uncorrected Proof

- *występowanie przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie rodzinnym (M: <55 rż, K <60 rż)*
- *nowotwór*
- *endometrioza i/lub zespół policystycznych jajników*
- *zakażenie HIV*
- *migotanie przedsionków*
- *przedwczesna menopauza (<40 rż)*
- *choroby psychiatryczne*

biomarkery

- *wysokie stężenie triglicerydów (>150 mg/dl / 1.7 mmol/l)*
- *podwyższone stężenie hsCRP (>2 mg/l)*
- *podwyższone stężenie Lp(a) (>125 nmol/l)*



Rycina 4. Koncepcja „10 dla serca" wg. [92] (zgoda na przedruk nie jest wymagana - licencja Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0).

Uncorrected Proof



Rycina 5. Algorytm ILEP-SMILE Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (ILEP) – 12 prostych porad jak zachować swoje serce i naczynia w zdrowiu (*ILEP SiMple tIps for the heaLthy hEart;* https://ilep.eu/ilep-smile/) [12] (zgoda na przedruk nie jest wymagana - licencja Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0).

Uncorrected Proof

DO ZAPAMIĘTANIA:

Istnieje ścisły, niezależny związek między stężeniem cholesterolu, przede wszystkim ApoB, cholesterolu nie-HDL oraz LDL, a rozwojem miażdżycy i ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Oceniając ryzyko, zawsze należy uwzględnić wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowiące, po osiągnięciu celów lipidowych, tzw. ryzyko rezydualne.

Tabela 7. Zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi.

Rekomendacje:	**Klasa**	**Poziom**
U każdego pacjenta należy ocenić ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe celem odpowiedniej edukacji pacjenta oraz podjęcia decyzji o konieczności rozpoczęcia leczenia farmakologicznego dyslipidemii, jego intensywności, w tym konieczności wdrożenia (natychmiastowego) leczenia skojarzonego.	**I**	**A**
Skale SCORE2[1] (dla osób w wieku 40–69 lat) lub SCORE2-OP[1] (70–89 lat), które oceniają 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych i zakończonych zgonem, należy stosować w celu oceny ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w prewencji pierwotnej.	**I**	**A**
W celu właściwej stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się szczegółową ocenę tzw. modyfikatorów ryzyka, aby uniknąć niedoszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego oraz braku leczenia o odpowiedniej intensywności.	**I**	**C**
Obecność subklinicznej miażdżycy tętnic wieńcowych w badaniu obrazowym lub podwyższony wynik uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC Score) w tomografii komputerowej należy rozważyć jako modyfikator ryzyka u osób o umiarkowanym lub granicznym ryzyku lub u osób, u których istnieją wątpliwości odnośnie rozpoczęcia lub intensyfikacji leczenia hipolipemizującego, w celu poprawy klasyfikacji ryzyka.	**IIa**	**B**
U dorosłych z grupy niskiego do umiarkowanego ryzyka, jeśli CAC Score jest >0 AU, zaleca się rozpoczęcie terapii hipolipemizującej w celu zmniejszenia ryzyka ASCVD.	**I**	**B**
U dorosłych bez wcześniejszej ASCVD, u których występuje duże ryzyko obciążenia nieuwapnioną blaszką miażdżycową (np. w przypadku chorób zapalnych, osób z podwyższonym stężeniem Lp(a), osób żyjących z HIV i cukrzycą), selektywne wykorzystanie angiografii tomografii komputerowej naczyń wieńcowych (CCTA) może być przydatne w celu optymalnej oceny ryzyka i podejmowania decyzji dotyczących intensywności leczenia LLT.	**IIb**	**B**
U dorosłych bez wcześniejszego rozpoznania choroby sercowo-naczyniowej pochodzenia miażdżycowego (ASCVD), jeśli uwapnienie blaszki miażdżycowej tętnic wieńcowych zostanie zidentyfikowane w niekardiologicznych skanach tomografii komputerowej (np. poprzez ocenę wizualną lub zwalidowany algorytm sztucznej inteligencji), należy wziąć pod uwagę obecność miażdżycy tętnic wieńcowych podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu lub intensyfikacji terapii hipolipemizującej w celu zmniejszenia ryzyka ASCVD.	**I**	**C**

Uncorrected Proof

Gdy obecny jest jeden lub więcej modyfikatorów ryzyka, należy rozważyć przeklasyfikowanie pacjenta do wyższej kategorii ryzyka oraz zintensyfikowanie działań prewencyjnych.	**IIa**	**B**
Można rozważyć podniesienie klasy ryzyka do wysokiego u pacjentów niskiego ryzyka, u których stwierdza się ≥3 istotne modyfikatory ryzyka sercowo-naczyniowego.	**IIb**	**C**

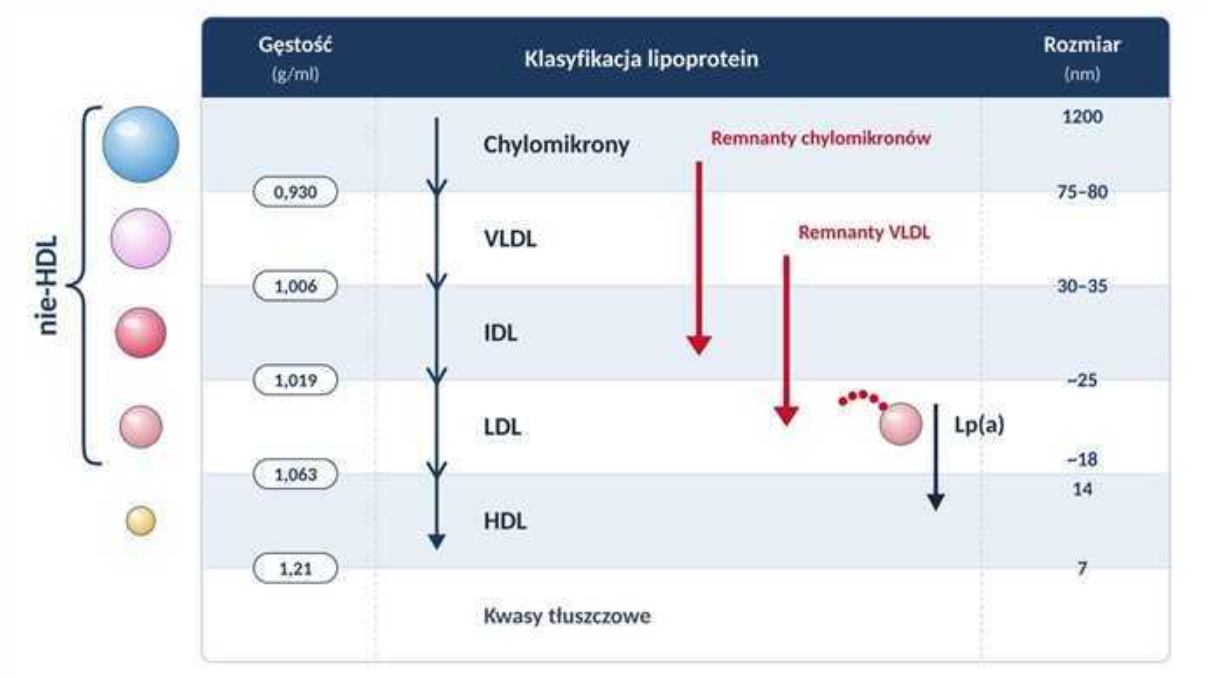
[1]analizy ryzyka z wykorzystaniem algorytmu i tablic SCORE2 są przeznaczone do stosowania w prewencji pierwotnej dla osób ≥40rż, u chorych bez incydentów sercowo-naczyniowych w wywiadzie; nie można ich także stosować w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego np. u osób z cukrzycą typu 2 czy przewlekłą chorobą nerek (z GFR<60 min/1,73 m^2), przyporządkowując takich chorych od razu do odpowiednich grup ryzyka.

5. Zalecenia dotyczące badań laboratoryjnych w zaburzeniach lipidowych, ich znaczenie diagnostyczne i ograniczenia.

Profil lipidowy wykonywany w medycznych laboratoriach diagnostycznych, w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego może obejmować wyliczenia stężenia w surowicy/osoczu: cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, apoB, triglicerydów, cholesterolu nie-HDL oraz Lp(a), które są niezbędne do rozpoznawania, monitorowania przebiegu oraz leczenia zaburzeń lipidowych i predykcji incydentów sercowo-naczyniowych [1,60,83,93]. Największe znaczenie mają: stężenie LDL-C, apoB oraz stężenie nie-HDL-C, stanowiące równorzędne elementy oceny ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) oraz cele leczenia hipolipemizującego. Laboratoryjna ocena gospodarki lipidowej i ryzyka postępu miażdżycy wymaga ilościowego określenia zawartości w osoczu lipoprotein o działaniu aterogennym: LDL, Lp(a) oraz remnantów chylomikronów (CM-R) i remnantów lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL-R) [1,4,60]. Stąd też profil lipidowy powinien być uzupełniany o oznaczenia/wyliczenia zawartości remnantów lipoprotein bogatych w triglicerydy (TRL) (CM i VLDL).

Lipoproteiny stanowią rodzinę wielkocząsteczkowych struktur lipidowych, zawierających część zewnętrzną złożoną z fosfolipidów i wolnego cholesterolu oraz wewnętrzną złożoną z TG i estrów cholesterolu. Lipidowa część jest związana ze swoistymi białkami – apolipoproteinami (apo), które determinują fizyczne i biologiczne właściwości lipoprotein. Struktura lipoprotein jest utrzymywana w większości przez hydrofobowe interakcje pomiędzy niepolarnymi komponentami lipidów oraz białek. Klasyfikacja lipoprotein jest oparta na rozmiarze ich cząstek, gęstości w wodnym środowisku osocza oraz zawartości apolipoprotein. Bogate w triglicerydy CM, VLDL oraz ich remnanty: CM-R i VLDL-R wykazują gęstość poniżej 1,006 g/ml. Pozostałe lipoproteiny o gęstości powyżej 1,006 g/ml to LDL, HDL oraz Lp(a) (**Rycina 6**) [4,85].

Uncorrected Proof



Rycina 5. Rozmiar cząstek i wielkość lipoprotein osocza, z zaznaczeniem remnantów lipoprotein bogatych w triglicerydy.
Remnanty VLDL (VLDL-R) znajdują się w klasie lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL) i lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL). Natomiast remnanty chylomikronów (CM-R) mieszczą się w klasie lipoprotein o gęstości: CM, VLDL i IDL.

Diagnostyka zaburzeń gospodarki lipidowej stanowi w praktyce klinicznej istotną ocenę i kontrolę ryzyka miażdżycy oraz miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). Stąd głównym celem diagnostyki laboratoryjnej dyslipidemii, definiowanej jako stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein we krwi odbiegają od wartości pożądanych, jest ocena zawartości we krwi lipoprotein o działaniu aterogennym.

5.1. Zagadnienia przedanalityczne

Badania składające się na profil lipidowy wykonuje się w surowicy lub osoczu. Ocena profilu lipidowego powinna być dokonywana w warunkach codziennej aktywności i zwyczajowego odżywiania się badanej osoby [94,95]. Ponieważ w ciągu doby nawet 16 godzin nie jesteśmy na czczo, próbki krwi do badania profilu lipidowego nie muszą być pobierane na czczo [83,96]. Poposiłkowy wzrost stężenia TG (do 27 mg/dl (0,3 mmol/l)] nie powoduje istotnych zmian wyników innych oznaczeń czy w ocenie profilu lipidowego, w porównaniu z badaniami wykonywanymi w próbkach pobranych na czczo. Niewielkie różnice w interpretacji wyników dotyczą stężenia TG. Zaleca się zatem rozważenie powtórzenia badania profilu

Uncorrected Proof

lipidowego w materiale pobranym na czczo, jeżeli stężenie TG >400 mg/dl (4,4 mmol/l) [83,96].

Stężenia składowych profilu lipidowego cechują się zmiennością wewnątrzosobniczą, wynoszącą dla TC 5-10%, a dla TG >20%. Oprócz genetycznie determinowanych mechanizmów regulacji gospodarki lipidowej, zmienność stężenia TC powodują również czynniki środowiskowe, takie jak: aktywność fizyczna (szczególnie z równoczesnym ubytkiem masy ciała), dieta, palenie tytoniu czy długotrwałe nadużywanie alkoholu, a na zmienność stężenia TG wpływa dieta, w tym zawartość węglowodanów i alkoholu oraz aktywność fizyczna. Zmiany w profilu lipidowym zachodzą w czasie ciąży, szczególnie w III trymestrze wyrażonym szczególnie jako wzrost stężenia TG (obserwowany wzrost nawet o 250%), TC oraz Lp(a), zaś w mniejszym stopniu stężenia LDL-C (najczęściej nie większym niż 25-30%) i HDL-C [97]. Obserwuje się też zmienność sezonową ze zwiększeniem stężenia TC i TG w okresie zimowym [83,95,98]. Stężenie TC oraz LDL-C może być obniżone przez kilka tygodni po przebytym incydencie sercowo-naczyniowym oraz w przewlekłym stanie zapalnym, np. w chorobach reumatycznych, a także u osób w wieku podeszłym, szczególnie po 75 rż. (paradoks lipidowy) [99,100]. Wobec faktu, że cholesterol i TG są składnikami wielkocząsteczkowych lipoprotein, utrzymywanie opaski uciskowej przez dłużej niż 3 min lub pozostawanie pacjenta w pozycji stojącej dłużej niż 30 min przed pobraniem krwi może zwiększyć oznaczone ich stężenie o 10-12% wskutek zagęszczenia krwi. Stężenie TC, HDL-C, LDL-C i TG w surowicy jest o ok. 3% większe niż w osoczu. Próbki surowicy lub osocza można przechowywać w temperaturze lodówki (+4°C) do 4 dni, natomiast dłuższe przechowywanie wymaga zamrożenia w temperaturze –70°C [4,85].

5.2. Cholesterol całkowity

Cholesterol jest jednym z najlepiej poznanych lipidów, co m.in. wynika z jego bezpośrednich powiązań z rozwojem miażdżycy. Cholesterol w organizmie pochodzi z biosyntezy, zachodzącej w większości komórek, z przewagą hepatocytów i enterocytów oraz z diety. Jest transportowany we krwi głównie w LDL, a tylko ok. 30% jego puli krążącej znajduje się w HDL, VLDL oraz remnantach TRL.

Z punktu widzenia praktycznego, oznaczanie stężenia TC może służyć jedynie do wstępnego wykrywania hipercholesterolemii, nie ma natomiast zastosowania w predykcji ryzyka ASCVD ani w określaniu wskazań i celu leczenia hipolipemizującego, a także w monitorowaniu terapii. W skalach stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak

Uncorrected Proof

SCORE2, SCORE2-OP, SCORE2-Diabetes stężenie TC zostało zastąpione przez stężenie nie-HDL-C [82,101]. Stężenie TC pozostaje istotnym elementem profilu lipidowego, ponieważ jego wartość jest niezbędna do wyliczenia stężeń LDL-C oraz nie-HDL-C.

Referencyjną metodą oznaczania cholesterolu w surowicy/osoczu jest chemiczna metoda Liebermanna i Burcharda w modyfikacji Abbela i Kendalla, oparta na reakcji cholesterolu z kwasem siarkowym [102,103]. W praktyce, w medycznych laboratoriach diagnostycznych stężenie TC oznacza się metodami enzymatycznymi przy użyciu automatycznych analizatorów. W typowej metodzie, po enzymatycznej hydrolizie estrów cholesterolu za pomocą esterazy cholesterolowej, cholesterol jest utleniany przez oksydazę cholesterolową do cholestenonu z wytworzeniem nadtlenku wodoru (H_2O_2) reagującego z 4-aminofenazonem i 4-chlorofenolem przy udziale peroksydazy, tworząc czerwony produkt (reakcja Trindera), którego stężenie jest oznaczane spektrofotometrycznie [104,105]. Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia stężenia TC, rekomendowany przez amerykański *National Cholesterol Education Program* (NCEP) wynosi ±9%, a obowiązujący w sprawdzianach Centralnego Ośrodka Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej (COBJwDL) ±8%, co jest również rekomendowane przez PTDL i PTL (2024) [4] oraz w niniejszych wytycznych. Raport laboratoryjny powinien zawierać, obok oznaczonego stężenia TC, informację o wartościach pożądanych (docelowych) wynoszących <190 mg/dl (4,9 mmol/l) [1,4,83].

5.3. Cholesterol HDL

Lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) biorą udział w zwrotnym transporcie cholesterolu, w mniejszym stopniu wykazują się aktywnością przeciwzapalną, antyoksydacyjną, antyapoptotyczną, antykoagulacyjną, cytoprotekcyjną oraz naczyniorozkurczową. Szczególna rola w redukcji ryzyka ASCVD przypada związanej z HDL paraoksonazie-1 (PON-1), która jest enzymem hydrolizującym toksyczne związki fosforoorganiczne, nadtlenki fosfolipidowe oraz wodorotlenki estrów cholesterolu [106]. Rola PON-1 polega na ochronie LDL przed oksydacyjną modyfikacją, zapobiegając powstawaniu aterogennych cząstek oksydowanych LDL (oxLDL) [107,108]. Przeciwmiażdżycowy efekt tych własności HDL nie znalazł jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych. Z kolei czynnikiem zwiększającym ryzyko sercowo-naczyniowe są zmienione właściwości (funkcjonalności) HDL, a przede wszystkim powstawanie tzw. dysfunkcjonalnych cząstek HDL [65,109-111]. Powodem ich powstania jest nie tylko stan zapalny, lecz także stres oksydacyjny lub proces glikacji. Istotną rolę odgrywa tu zwiększona ekspresja mieloperoksydazy (MPO), która katalizuje modyfikacje apoA-I i w

Uncorrected Proof

efekcie hamuje zależny od ABCA1 (kasetowy transporter wiążący ATP A1) transport zwrotny cholesterolu, przyczyniając się do tworzenia komórek piankowatych i powstawania w ścianie tętnic nacieków tłuszczowych [65,112].

Warto zaznaczyć, że stężenie HDL-C, choć odzwierciedla zawartość HDL w osoczu, nie dostarcza informacji o funkcjonalności HDL, która ma kluczowe znaczenie u pacjentów z otyłością, palących papierosy, z przewlekłą chorobą nerek, gdzie większość cząstek HDL może być dysfunkcjonalna bądź nawet ujawniać właściwości proaterogenne. Taką sytuację można zaobserwować u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem HDL-C (>100 mg/dl/ >2,6 mmol/l), które może zwiększać ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego lub bez względu na przyczynę bądź ryzyko nowotworzenia [113-115]. Pogłębiona wiedza w tym temacie oraz możliwości oznaczania dysfunkcjonalnych form lipoprotein byłyby niezwykle pomocne w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u osób u których w profilu lipidowym nie są widoczne istotne odchylenia od wartości docelowych. Niestety wciąż brakuje prostej, taniej i powtarzalnej metody do oceny stężenia dysfunkcjonalnego cholesterolu HDL

HDL, w odróżnieniu od pozostałych lipoprotein, charakteryzują się małą zawartością lipidów i dużą zawartością białka. HDL transportują ok. 25% obecnego we krwi cholesterolu, a jego zawartość w cząstkach tych lipoprotein cechuje się znaczną zmiennością, stąd stężenie HDL-C w surowicy/osoczu daje pośrednią i niedokładną informację na temat zawartości HDL we krwi. Niemniej oznaczanie stężenia HDL-C pozostaje podstawowym badaniem w ocenie zawartości HDL we krwi, ponieważ metody bezpośredniego pomiaru liczby cząstek HDL (HDL-P) i poszczególnych ich subfrakcji nie są dostępne w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej i nie dostarczają wystarczających, nowych danych, aby je rekomendować.

Ciekawych informacji na temat potencjalnej nowej roli cholesterolu HDL w dostarczają nam badania obicetrapibu – nowego inhibitora CETP i jego roli w prewencji chorób neurokognitywnych, w tym, choroby Alzheimera [116]. Obicetrapib nie tylko obniża cholesterol LDL-C i inne aterogenne lipoproteiny, lecz także znacząco zwiększa funkcjonalny HDL-C i poprawia funkcję cząsteczek HDL, co może zapewniać neuroprotekcję przez działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne. HDL może także bezpośrednio ułatwiać usuwanie amyloidu-beta przez wiązanie się z tymi białkami, zmniejszając ich toksyczność i wspomagając eliminację z mózgu. Obicetrapib zwiększa poziomy lipofilnych przeciwutleniaczy, w tym luteiny, zeaksantyny i alfa-tokoferolu, zarówno w HDL, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dodatkowo HDL transportuje kluczowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (PUFA) do mózgu, gdzie karotenoidy przenoszone przez cząsteczki HDL chronią je przed utlenianiem.

Uncorrected Proof

Małe funkcjonalne cząsteczki HDL są także istotne dla metabolizmu cholesterolu w mózgu, gdzie cząsteczki podobne do HDL z udziałem białka apoE regulują transport cholesterolu. Ponieważ apolipoproteina E4 (apoE4) stanowi istotny czynnik ryzyka choroby Alzheimera, zdolność obicetrapibu do zwiększania funkcjonalności HDL może poprawiać homeostazę cholesterolu i zmniejszać ryzyko choroby związane z APOE4. Co ciekawe w kontekście transportu wspominanych powyżej substancji protekcyjnych do mózgu, małe cząsteczki HDL mogą przekraczać śródbłonek barierę krew mózg przez mechanizmy wychwytu całych cząsteczek HDL. Wreszcie, zarówno cząsteczki HDL, jak i apoA1 hamują agregację samego amyloidu-beta [116].

Z praktycznego punktu widzenia nie rekomenduje się obecnie stężenia HDL-C jako predyktora ryzyka sercowo-naczyniowego ani celu terapeutycznego stosowanego w monitorowaniu leczenia zaburzeń lipidowych [1,4,86]. Stężenie HDL-C jest jednak niezbędne przy wyliczaniu stężeń LDL-C oraz nie-HDL-C, a także remnantów cholesterolu.

Metodę referencyjną oznaczania HDL-C stanowi połączenie ultrawirowania i chemicznego wytrącania w celu oddzielenia HDL od lipoprotein pozostałych klas, zawierających apoB [117]. Homogenne metody nowej generacji (kilka typów) są powszechnie dostępne i umożliwiają pełną automatyzację oznaczeń stężenia HDL-C w próbce surowicy/osoczu [93]. Metody bezpośrednie są dobrze wystandaryzowane (dla próbek od osób zdrowych) i wykazują dobrą precyzję oznaczeń. Jeżeli występują odchylenia wyników (*measurement bias*) to głównie z powodu efektu podłoża (matrycy), np. w dyslipidemii. Zgodnie z zaleceniami NCEP dopuszczalny całkowity błąd oznaczeń HDL-C metodą bezpośrednią wynosi ±13% dla próbek normolipemicznych, a dla próbek dyslipemicznych od -20% do +36%. Większość niedokładnych wyników jest obserwowana przy stężeniach HDL-C <40mg/dl (<1,0 mmol/l) [117]. W sprawdzianach COBJwDL obowiązująca granica błędu wynosi ±15% - i ta co jest również rekomendowane przez PTDL i PTL (2024) [4] oraz w niniejszych wytycznych.

Raport laboratoryjny powinien zawierać, obok oznaczonego stężenia HDL-C, informację o wartościach pożądanych, wynoszących >45 mg/dl (1,2 mmol/l) u kobiet i >40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn [1,4,86,93].

5.4. Cholesterol LDL

Cholesterol i jego estry stanowią 40-50% masy cząstek LDL transportujących ok. 70% zawartego we krwi cholesterolu. Ze względu na kluczowe znaczenie LDL w procesie

Uncorrected Proof

aterogenezy, stężenie zawartego w nich cholesterolu, pośrednio odzwierciedlające zawartość cząstek LDL w osoczu (LDL-P) obrazuje ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Jednocześnie, wartości stężeń LDL-C stanowią kryteria rozpoznania hipercholesterolemii, wskazania i celu leczenia hipolipemizującego dla poszczególnych kategorii ryzyka [4,86]. Brak konieczności pobierania na czczo próbek krwi ani innych przygotowań do badań profilu lipidowego zwiększa dostępność oznaczania stężenia LDL-C. Zalecenia praktyki klinicznej określające jako docelowe stężenia LDL-C w przedziale 40-100 mg/dl (1,0-2,6 mmol/l) stwarzają konieczność dokładnego wyliczania tak niskich stężeń LDL-C [4,86].

Najczęściej stosowaną metodą określania stężenia LDL-C jest jego wyliczanie z wykorzystaniem wyników oznaczeń TC, HDL-C i TG. Stosowany od 1972 r. wzór Friedewalda, ze względu na niewystarczającą dokładność wyliczeń przy stężeniu TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l), bądź u osób z otyłością, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym oraz przy stężeniach LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l) powinien być w medycznych laboratoriach diagnostycznych zastępowany nowymi wzorami – Martina-Hopkins lub Sampson-NIH, stosowanymi również zamiast oznaczania stężenia LDL-C metodami bezpośrednimi (homogennymi) [118-121]. Wzór Martina-Hopkins jest modyfikacją wzoru Friedewalda, w której wprowadzono zmienną wartość stosunku stężeń TG/VLDL-C, wyznaczoną na podstawie stężeń TG i nie-HDL-C (*x*) i stężeń LDL-C:

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

gdzie stężenia LDL-C i VLDL-C były oznaczane przy użyciu metody pojedynczego szybkiego wirowania w gradiencie gęstości (*Vertical Auto Profile*, VAP) walidowanej wobec kwantyfikacji beta. Wartość *x* jest dostępne w specjalnych tabelach lub kalkulatorach internetowych, np. www.ldlcalculator.com. W rozszerzonej wersji wzoru Martina-Hopkins (2021) wyznaczono wartości x dla próbek z hipertriglicerydemią 400-799 mg/dl (4,4-8,8 mmol/l), uzupełniając wcześniej utworzony zbiór danych.

Opublikowany w 2020 r. wzór Sampson-NIH został oparty na stężeniach LDL-C i VLDL-C oznaczonych metodą kwantyfikacji beta. Wzór ten został zmodyfikowany w 2025 r. do postaci [119,122]:

$$\boldsymbol{LDL - C = nie - HDL\ C - \frac{TG}{8,37} - \frac{(TG \times nie - HDL\ C)}{2640} + \frac{TG^2}{17400}}$$

Uncorrected Proof

Oba przedstawione wzory wykorzystują wyniki oznaczeń składające się na standardowy profil lipidowy i zapewniają dokładne wyliczenia stężeń LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) i przy hipertriglicerydemii do 800 mg/dl (9,4 mmol/l). Są one dostępne w domenie publicznej za darmo i mogą być łatwo konfigurowane w laboratoryjnych systemach informatycznych lub oprogramowaniu analizatorów, co ułatwia ich wdrażanie w medycznych laboratoriach diagnostycznych.

Stężenie LDL-C można także oznaczać za pomocą bezpośrednich (homogennych) metod analitycznych wykorzystujących detergenty, surfaktanty i inne składniki blokujące lub rozpuszczające poszczególne frakcje lipoprotein, selektywnie udostępniając LDL-C enzymom. Metody te nie są wystandaryzowane i cechują się zmiennością między metodyczną oraz obciążeniem analitycznym *(bias)* przy próbkach dyslipidemicznych i ustępują one dokładnością nowym wzorom do wyliczania stężenia LDL-C [118,120].

Poza dokładnością wzorów, wyniki uzyskane przy ich pomocy zależą też od dokładności analitycznych oznaczeń TC, HDL-C i TG. Dopuszczalny całkowity błąd wyliczeń/oznaczeń stężenia LDL-C, rekomendowany przez NCEP wynosi ±12% - jest to wartość również rekomendowana przez PTDL i PTL (2024) [4] oraz w niniejszych wytycznych.

Wyliczane stężenie cholesterolu LDL stanowi sumę stężeń LDL-C i cholesterolu zawartego w lipoproteinie (a). Cholesterol stanowi 30-45% masy cząstki Lp(a) i ta zawartość cechuje się zmiennością międzyosobniczą. Stężenie LDL-C można skorygować o cholesterol Lp(a) zgodnie z modyfikacją Dahlena:

$$\boldsymbol{LDL\text{-}C_{skor} = LDL\text{-}C_{wyliczany/oznaczany} - [Lp(a)\ x\ 0{,}3]\ (w\ mg/dl)}$$

Cholesterol cząstki Lp(a) powoduje zwykle niewielkie zwiększenie wyliczonego stężenia LDL-C bez istotnego znaczenia klinicznego. Korektę stężenia LDL-C zaleca się przy dużych stężeniach Lp(a) oraz braku oczekiwanego efektu leczenia hipolipemizującego, np. statyną, choć jego znaczenie praktyczne jest bardzo ograniczone [123,124].

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok stężenia LDL-C informację o sposobie jego uzyskania (wyliczone/oznaczone), wartości docelowe (pożądane) dla kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego i wartości alarmowe wskazujące na ciężką dyslipidemię, uwarunkowaną genetycznie (**Tabela 8**).

Uncorrected Proof

Tabela 8. Docelowe i alarmowe stężenia cholesterolu LDL w surowicy/osoczu [4].

	LDL-C [mg/dl	**LDL-C [mmol/l]**
Ryzyko sercowo-naczyniowe	**Wartości pożądane**	
ekstremalne	<40 (oraz obniżenie stężenia o min. 50%)	<1,0 (oraz obniżenie stężenia o min. 50%)
bardzo duże	<55 (oraz obniżenie stężenia o min. 50%)	<1,4 (oraz obniżenie stężenia o min. 50%)
duże	<70 (oraz obniżenie stężenia o min. 50%)	<1,8 (oraz obniżenie stężenia o min. 50%)
umiarkowane	<100	<2,6
małe	<115	<3,0
Podejrzenie homozygotycznej FH (hoFH)	**Wartości alarmowe**	
u pacjentów nieleczonych	>400	>10,3
u pacjentów leczonych	>300	>7,8
Podejrzenie heterozygotycznej FH (heFH)	>190	>4,9

Przeliczenie stężeń [mg/dl] x 0,026 = [mmol/l]

5.5. Apolipoproteina B

Apolipoproteina B (apoB), będąca składową wszystkich lipoprotein oprócz HDL, występuje w dwóch izoformach: apoB100 obecnej w VLDL, IDL i LDL oraz apoB48 (będącej fragmentem apoB100), obecnej w chylomikronach (CM) i ich remnantach. W każdej cząstce LDL znajduje się jedna cząsteczka apoB100, stąd stężenie tej apolipoproteiny dokładniej odzwierciedla zawartość – liczbę cząstek LDL w osoczu/surowicy (LDL-P) niż stężenie LDL-C ze względu na międzyosobniczą zmienność zawartości cholesterolu w LDL. W próbkach krwi pobieranych na czczo >90% apoB stanowi apoB100, a przy braku hipertriglicerydemii prawie wszystkie cząsteczki apoB są składnikami LDL.

Uncorrected Proof

Stężenie apoB oznacza się w surowicy/osoczu, głównie metodami immunoturbidymetrycznymi i immunonefelometrycznymi, które są standaryzowane z wykorzystaniem materiałów referencyjnych IFCC/WHO, a rekomendowana przez NCEP granica dopuszczalnego błędu oznaczenia wynosi ±6% – rekomendowana także przez PTDL i PTL (2024) [4] oraz w niniejszych wytycznych.

Należy pamiętać, że stężenie apoB dokładniej niż LDL-C i cholesterol nie-HDL stratyfikuje ryzyko ASCVD i powinno być oznaczane u każdego pacjenta ze zwiększonym ryzykiem, a docelowo być stałym elementem oceny zaburzeń lipidowych [4]. Raport laboratoryjny powinien zawierać obok stężenia apoB wartości docelowe (pożądane) dla kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (**Tabela 9**). Niniejsze Wytyczne zalecają oznaczanie stężenia apoB, LDL-C oraz nie-HDL-C jako równoważnych parametrów profilu lipidowego oraz głównych celów terapeutycznych w leczeniu hipolipemizującym.

Tabela. 9. Docelowe wartości stężenia apoB w osoczu/surowicy na czczo. Zmodyfikowane na podstawie [125].

Ryzyko sercowo-naczyniowe	**apoB [mg/dl]**	**apoB [g/l]**
ekstremalne	<50	<0,5
bardzo duże	<60	<0,6
duże	<70	<0,7
umiarkowane/małe	<90	<0,9

5.6. Triglicerydy, lipoproteiny bogate w triglicerydy

Triglicerydy (TG) - estry glicerolu i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych są podstawowymi składnikami komórek tłuszczowych oraz źródłem energii dla organizmu. Ich metabolizm podlega złożonej i precyzyjnej regulacji [126]. We krwi są transportowane w CM, powstających w enterocytach i VLDL, syntetyzowanych w wątrobie, które łącznie z produktami ich metabolizmu, remnantami, są określane jako lipoproteiny bogate w triglicerydy (TRL, *Triglyceride-rich lipoprotein).* Remnanty TRL są produktami lipolizy TG w CM i VLDL. Istnieją dwa główne źródła triglicerydów w osoczu: egzogenne TG syntetyzowane przez komórki nabłonka jelitowego w wyniku wchłaniania produktów trawienia tłuszczu pokarmowego oraz endogenne TG syntetyzowane przez wychwyt wątrobowy i wykorzystanie krążących wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) [127,128]. Egzogenne TG mogą być łączone z innymi lipidami w komórkach jelitowych w celu tworzenia CM. Wątroba

Uncorrected Proof

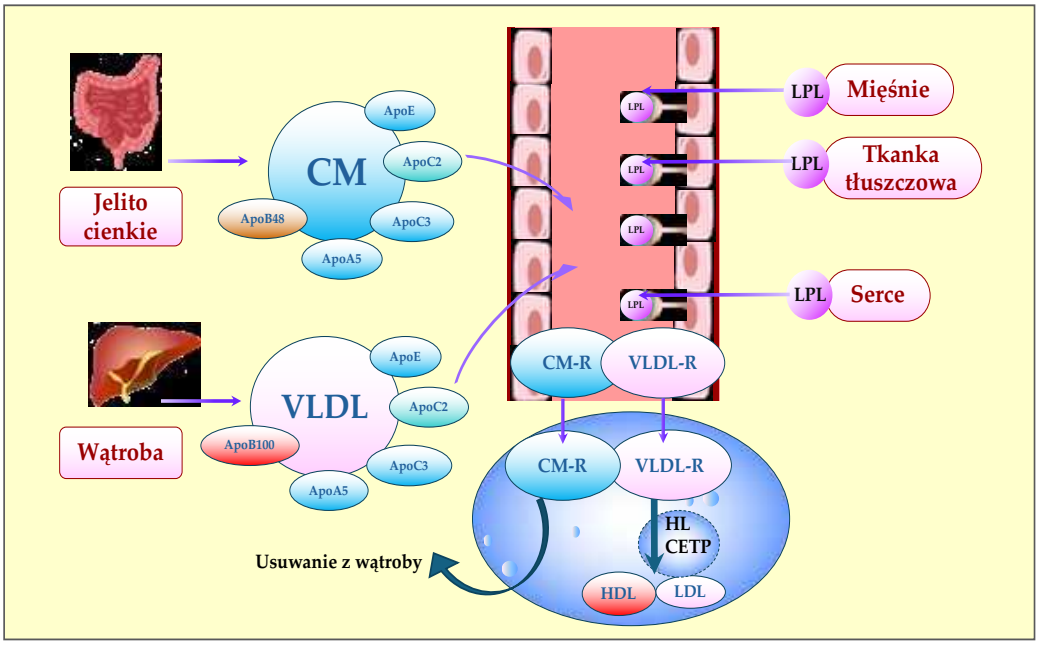
pozyskuje FFA różnymi torami, jak wychwyt remnantów CM, lipogenezę *de novo*, (przekształcanie nielipidowych prekursorów w FFA), a także poprzez wychwyt FFA z osocza oraz z kropli lipidowych hepatocytów, następnie wykorzystując je w syntezie VLDL [126-129]. Ligandami ułatwiającymi translokację lipoprotein i pośredniczącymi w ich metabolizmie poprzez interakcje z enzymami i receptorami komórkowymi są apolipoproteiny [130]. Głównym białkiem strukturalnym TRL jest apoB, występująca w dwóch formach: apoB100 i apoB48, które są niezbędnymi w wewnątrzkomórkowym powstawaniu oraz wydzielaniu VLDL i CM, natomiast apoC3 jest inhibitorem lipaz lipoproteinowych (LPL) oraz uczestniczy w syntezie i wydzielaniu VLDL z hepatocytów przy hipertriglicerydemii [131].

Wydzielanie CM jest w dużej mierze regulowane poprzez spożywanie pokarmu, podczas gdy wydzielanie VLDL jest kontrolowane przez insulinę. Poposiłkowy wzrost stężenia TG odzwierciedla poziom TRL i około 80% tego wzrostu przypada na TG zawarte w remnantach TRL. Metabolizm TRL obejmuje lipolizę TG zawartych w cząstkach CM i VLDL, katalizowaną przez krążące i tkankowe LPL, co powoduje zmniejszenie stężenia TG we krwi. Drugim istotnym procesem metabolizmu TRL jest wymiana TG i estrów cholesterolu (CE) między TRL i HDL/LDL przy udziale białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP). W efekcie powstające remnanty TRL mają mniejsze rozmiary cząstek, są zubożone w TG i apolipoproteinę C3 (apoC3) oraz wzbogacone w CE i apoE. Remnanty TRL stanowią niejednorodną grupę lipoprotein, o zmiennej gęstości i wielkości cząstek **(Rycina 5**).

Lipaza lipoproteinowa (LPL), zlokalizowana na powierzchni komórek śródbłonka, jest kluczowym enzymem zaangażowanym w hydrolizę triglicerydów CM i triglicerydów VLDL w tkankach obwodowych [132]. TRL po wejściu do krążenia uzyskują apolipoproteinę C2 (apoC2) poprzez wymianę apolipoprotein innych niż apoB z innymi frakcjami lipoprotein. ApoC2 ułatwia hydrolizę TRL-TG za pośrednictwem LPL, uwalniając FFA, które są magazynowane w tkance tłuszczowej lub wykorzystywane przez tkankę mięśniową. Początkowo lipoliza TG za pośrednictwem LPL usuwa CM i VLDL, generując remnanty CM, wychwytywane przez wątrobę, podczas gdy remnanty VLDL są dalej przetwarzane w LDL przez lipazę wątrobową (HL) i CETP [132]. CETP przenosi TG z TRL do HDL/LDL oraz CE z HDL/LDL do TRL [133]. Obniżona zawartość TG i zwiększona zawartość CE w TRL prowadzi do transformacji strukturalnej w małe, gęste cząstki remnantów TRL (TRL-R) [134]. Wraz ze spadkiem zawartości TG i wzrostem zawartości CE w VLDL, ulegają one transformacji w następującej sekwencji: VLDL → VLDL-R →IDL →LDL, a ich średnica ulega sekwencyjnemu zmniejszeniu. W tym procesie nawet do 75% VLDL może zostać przekształcane w LDL [135], podczas gdy pozostałe remnanty (VLDL-R +CM-R), gromadzą

Uncorrected Proof

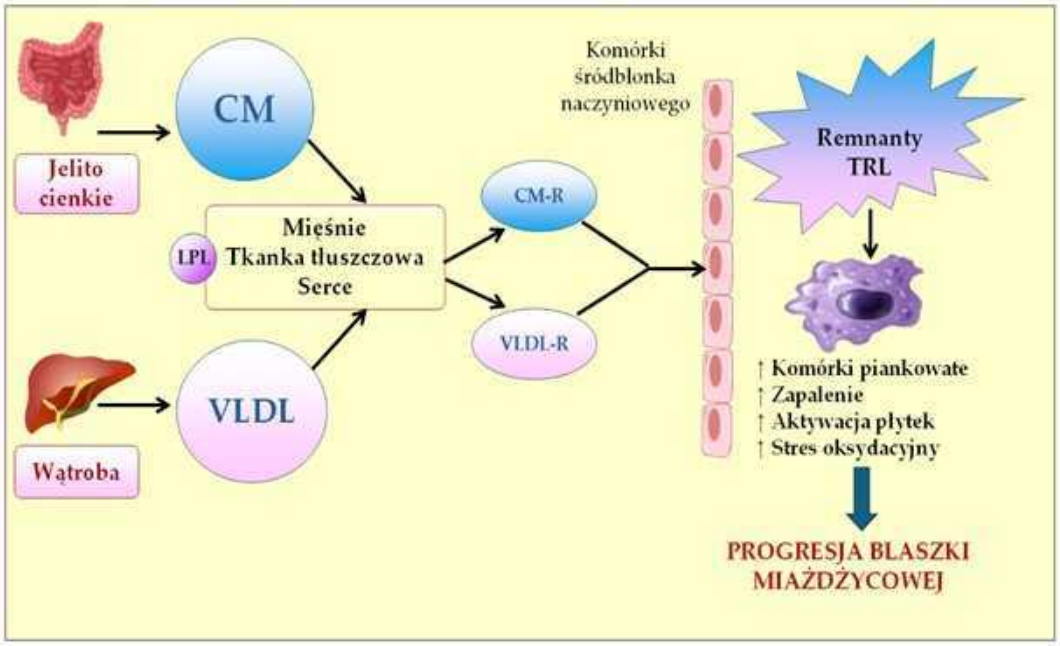
się w osoczu nadal pozyskując CE z HDL/LDL, aż do momentu ich usunięcia przez wątrobę lub przenikania do ściany tętnic [136] (**Rycina 6 i 7**).



Rycina 6. Synteza i metabolizm TRL.
Egzogenne TG syntetyzowane w jelicie cienkim i endogenne TG syntetyzowane w wątrobie są wydzielane do krwiobiegu jako składniki CM i VLDL, wymagając połączenia z apoB48, apoB100 i innymi apolipoproteinami, a następnie hydrolizowane przez LPL wydzielaną z tkanki tłuszczowej, mięśni i serca. Wytworzone remnanty CM (CM-R) są usuwane przez wątrobę, podczas gdy remnanty VLDL (VLDL-R) są przekształcane w LDL i HDL poprzez HL i CETP.

Cząstki remnantów TRL są usuwane z krwi drogą wychwytu przez hepatocyty za pośrednictwem receptora dla lipoprotein o małej gęstości (LDLR), białka związanego z receptorem LDL (LRP/LRP1, CD91) oraz proteoglikanów siarczanu heparanu (HSPG), wiążących cząsteczki apoE. Klirens remnantów CM odbywa się za pośrednictwem LRP lub HSPG, natomiast remnanty VLDL są usuwane głównie poprzez LRP. Remnanty CM i VLDL konkurują o ten sam szlak wychwytu z udziałem apoE. Stwierdzono, że osoby z izoformą apoE2 mają obniżony klirens remnantów TRL. Mniejsze, silnie zmodyfikowane cząstki remnantów TRL uczestniczą w aterogenezie. Decydują o tym zarówno małe ich rozmiary, jak i duża zawartość w nich cholesterolu i apoE. Cząstki remnantów łatwo przenikają przez śródbłonek (transcytoza) do ściany tętnic, gromadzą się w przestrzeni podśródbłonkowej, gdzie są wiązane przez proteoglikany i łatwo, bez wcześniejszej modyfikacji, są wychwytywane przez makrofagi za pośrednictwem LDLR z tworzeniem komórek piankowatych. Uwalniane z nich w procesie lokalnej lipolizy FFA indukują stan zapalny, aktywację płytek krwi i stres oksydacyjny, prowadząc łącznie z dysfunkcją śródbłonka do inicjacji i progresji zmian miażdżycowych [136] (**Rycina 7**).

Uncorrected Proof



Rycina 7. Remnanty TRL a proces miażdżycy. *CM – chylomikrony, VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości, CM-R – remnanty chylomikronów, VLDL-R – remnanty VLDL.*

Zwiększone stężenie TG we krwi, korelujące z akumulacją TRL i ich remnantów, jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnym od stężenia LDL-C, nazywanym rezydualnym [137,138]. Sugeruje to inne spojrzenie na aterogenną dyslipidemię, definiowaną wcześniej jako hipertriglicerydemia ze zmniejszonym stężeniem HDL-C i zwiększoną zawartością małych, gęstych LDL (sdLDL), obecnie rozpoznawaną na podstawie zwiększonego stężenia nie-HDL-C >130 mg/dl (3,4 mmol/l) [69]. Hipertriglicerydemia zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych również u osób z docelowymi stężeniami LDL-C (nawet o ponad 30%) [15,139]. W badaniach asocjacyjnych całego genomu wykazano, że podatność na chorobę niedokrwienną serca jest związana z obecnością genów zaangażowanych w metabolizm TG [139,140]. Podobne badania z randomizacją mendlowską wskazują na związek przyczynowy między metabolizmem TG a ryzykiem miażdżycy i jej powikłań, w tym choroby niedokrwiennej serca, zwiększonym o 33% w hipertriglicerydemii [140].

Triglicerydy są oznaczane metodami enzymatycznymi, zwykle po uwolnieniu glicerolu w reakcji hydrolizy enzymatycznej lub alkalicznej. TG zawarte w próbce surowicy/osocza są poddawane działaniu LPL, co powoduje uwolnienie glicerolu i FFA. Dalej z glicerolu pod wpływem kinazy glicerolowej i ATP powstaje 3-fosfoglicerol i adenozyno-5'-difosforan (ADP). W kolejnej reakcji, w obecności oksydazy fosforanowoglicerolowej z 3-fosfoglicerolu

Uncorrected Proof

i tlenu cząsteczkowego (O_2), powstaje fosforan dihydroksyacetonu i H_2O_2, który reaguje z 4-chlorofenolem i 4-aminoantypiryną z wytworzeniem chinonoiminy o czerwonym zabarwieniu (reakcja Trindera) [104]. Natężenie powstałego zabarwienia, proporcjonalne do stężenia TG w badanym materiale, jest mierzone spektrofotometrycznie w automatycznych analizatorach [141]. Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia stężenia TG, rekomendowany przez NCEP, wynosi ±15%, a obowiązujący w sprawdzianach COBJwDL ±10%, co jest również rekomendowane przez PTDL i PTL (2024) [4] oraz w niniejszych wytycznych.

Referencyjna technika izolacji i oznaczania lipoprotein, preparatywne ultrawirowanie ze względu na ograniczoną dostępność, a także trudności metodyczne (CM-R i VLDL-R wykazują podobną gęstość, ładunek i wielkość cząstek jak macierzyste CM i VLDL) nie jest stosowana do oznaczania remnantów TRL w laboratoriach diagnostycznych. W rutynowej diagnostyce spektrometria rezonansu jądrowo-magnetycznego (NMR) pozostaje nadal niedostępna. Metodą w opracowaniu, również wymagającą ultrawirowania, jest *„total apoB"* - immunochemiczne oznaczanie apoB100 i apoB48 w izolowanej frakcji zawierającej CM, VLDL i ich remnanty. Metody elektroforetyczne, choć dostępne, również nie są w praktyce stosowane do oznaczania remnantów TRL. W dostępnej metodzie immunochemicznej - immunoseparacji - użycie przeciwciał anty-apoA-I i anty-apoB100 pozwala na separację cząstek remnantów opłaszczonych cząsteczkami apoE [4]. Pośrednim podejściem do określenia zawartości remnantów TRL w osoczu jest wyliczenie bądź oznaczanie stężenia cholesterolu remnantów (RC), uznawanego za wskaźnik stężenia kompletnych cząstek tych lipoprotein. Stężenie RC w osoczu jest szeroko używane w epidemiologicznych i klinicznych badaniach związku remnantów TRL z procesem miażdżycy i ryzykiem sercowo-naczyniowym [142]. Znaczenie kliniczne RC, w związku z brakiem wykonywania pomiarów i punktów odcięcia dla wartości prawidłowych, było do tej pory bardzo ograniczone. Wydaje się jednak, że biorąc pod uwagę dostępne dane i łatwość wyliczania cholesterolu remnantów, by włączyć RC do profilu lipidowego. Do oznaczania stężenia RC, podobnie jak w przypadku oznaczania stężeń HDL-C i LDL-C, służą bezpośrednie, homogenne metody z wykorzystaniem surfaktantów, substancji blokujących oraz enzymów. W dobie nowych wzorów służących do wyliczenia LDL-C można rekomendować wyliczanie stężenia RC z wykorzystaniem stężenia LDL-C wyliczonego wg wzoru Martina-Hopkins lub Sampson-NIH:

$$\boldsymbol{RC = TC - HDL\text{-}C - LDL\text{-}C}$$

$$\boldsymbol{RC = nie\text{-}HDL\text{-}C - LDL\text{-}C}$$

Uncorrected Proof

Zgodnie z dostępnymi danymi, za wartość odcięcia stężenia RC dla zwiększonego ryzyka ASCVD proponuje się 25 mg/dl (0,65 mmol/l) (wzrost ryzyka zawału serca o 33%), lub w przedziale 30-40 mg/dl (0,75-1,0 mmol/l) [143-145]. Ponadto warto podkreślić, że stężenia RC są powiązane ze stężeniami TG w surowicy/osoczu. Stężenia TG i RC są ze sobą skorelowane, ponieważ reprezentują tę samą jednostkę biologiczną w procesie aterogenezy. Podwyższony poziom RC, choć wykracza poza tradycyjne czynniki ryzyka, pozwala na dokładniejszą stratyfikację ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W epidemii otyłości i cukrzycy typu 2 z dyslipidemią aterogenną, u licznych chorych ocena ryzyka ASCVD wymaga uwzględnienia stężenia TG i RC. Istnieją również dowody, że nie tylko wysokie stężenia LDL-C, ale i zwiększone stężenia cholesterolu transportowanego w remnantach TRL występujące we wczesnej dorosłości, a następnie długotrwała ekspozycja na niego, zwiększają ryzyko przedwczesnych chorób sercowo-naczyniowych [145]. Stąd też, kolejny parametr profilu lipidowego, jakim jest RC jest wysoce zasadnym i zalecanym w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Raport laboratoryjny powinien zawierać, obok oznaczonego stężenia TG w surowicy krwi, informację o wartościach pożądanych (docelowych) w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego i wartościach alarmowych, wskazujących na ciężką dyslipidemię (**Tabela 10**). W poprzednich wytycznych PTDL/PTL z 2024 r. zarekomendowaliśmy stężenie TG w surowicy/osoczu <100 mg/dl (<1,1 mmol/l) jako optymalne, w nawiązaniu do wyników nadania PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) [146] oraz stanowiska *European Atherosclerosis Society* (EAS) z 2021 r. [136]. Wyższe stężenia TG, związane z akumulacją TRL i ich remnantów oraz istotnym ryzykiem ASCVD od nich zależnym, uznano za hipertriglicerydemię. Ten podział hipertriglicerydemii jest również rekomendowany przez ekspertów PTDL/PTL [4] oraz w niniejszych wytycznych odzwierciedla kumulację w osoczu TRL i ich remnantów oraz zależne od niej ryzyko ASCVD [136]. Raport laboratoryjny powinien zawierać również wyliczone (lub oznaczone) stężenie RC oraz jego wartość docelową (**Tabela 10**).

Uncorrected Proof

Tabela 10. Pożądane i alarmowe stężenia triglicerydów w surowicy/osoczu i podział hipertriglicerydemii; pożądane stężenia cholesterolu remnantów [4,83,136,147].

	TG [mg/dl]	**TG [mmol/l]**
Wartości pożądane		
na czczo	< 100	< 1,1
nie na czczo	< 125	< 1,4
Podział hipertriglicerydemii (stężenia TG na czczo)		
Graniczna	100 - 150	1,1 – 1,7
Umiarkowana	150 - 500	1,7 – 5,7
Ciężka	500 - 880	5,7 – 10,0
Bardzo ciężka	> 880	> 10,0
Wartości alarmowe		
Istotne ryzyko ASCVD zależne od TRL i ich remnantów	> 100	> 1,1
Podejrzenie zespołu chylomikronemii z dużym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki	> 880	> 10,0
Wartości pożądane – cholesterol remnantów (RC)		
	RC [mg/dl]	**RC [mmol/l]**
na czczo/nie na czczo	<25	0,65

Przeliczanie stężeń TG [mg/dl] x 0,011 = [mmol/l]; Przeliczanie stężeń RC [mg/dl] x 0,026 = [mmol/l]

5.7. Cholesterol nie-HDL

Stężenie cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C) stanowi sumę stężeń w osoczu/surowicy cholesterolu zawartego we wszystkich lipoproteinach zawierających apoB: LDL, Lp(a), VLDL, IDL, CM, remnantów CM i remnantów VLDL, uczestniczących we wszystkich etapach aterogenezy. Stężenie cholesterolu nie-HDL można wyliczyć za pomocą następującego wzoru:

$$\textit{nie-HDL-C = TC – HDL-C [w mmol/l lub mg/dl]}$$

Dokładność tego wyliczania zależy od dokładności oznaczeń stężenia TC i HDL-C. Jako wskaźnik stężenia wszystkich aterogennych lipoprotein, stężenie nie-HDL-C jest bardziej predyktywne dla ryzyka ASCVD niż stężenie LDL-C [148,149] i dlatego powinno być i jest od 2021 r. stałym elementem profilu lipidowego [1,4]. Stężenie nie-HDL-C zostało w 2021 r. także włączone do skali oceny ryzyka sercowo-naczyniowego: SCORE2, SCORE2-OP [82]. Stężenie nie-HDL-C zostało również w 2022 r. przyjęte jako kryterium rozpoznania dyslipidemii

Uncorrected Proof

aterogennej [33] oraz jedno z kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego [69]. Wobec możliwości dokładnego wyliczenia stężenia LDL-C w osoczu/surowicy przy pomocy wzoru Martina-Hopkins lub Sampson-NIH przy stężeniu TG do 800 mg/dl, stężenie nie-HDL-C przestaje być alternatywą dla LDL-C, szczególnie w warunkach hipertriglicerydemii. Stężenie nie-HDL-C jest natomiast miarą stężenia cholesterolu remnantów TRL (RC) w osoczu/surowicy:

$$\textbf{\textit{nie-HDL-C = LDL-C + RC}}$$

$$\textbf{\textit{RC = nie-HDL-C – LDL-C}}$$

Stężenie nie-HDL-C można zatem uznać za pośredni wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego zależnego od triglicerydemii i kumulacji TRL i ich remnantów. Dlatego też stężenie nie-HDL-C należy interpretować łącznie ze stężeniem LDL-C i TG. Raport laboratoryjny powinien zawierać obok wyliczonego stężenia nie-HDL-C wartości docelowe (pożądane) dla kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (**Tabela 11**).

Tabela 11. Docelowe stężenia cholesterolu nie-HDL w osoczu/surowicy [4,86].

Ryzyko sercowo-naczyniowe	nie-HDL-C [mg/dl]	nie-HDL-C [mmol/l]
ekstremalne	<70	<1,8
bardzo duże	<85	<2,2
duże	<100	<2,6
umiarkowane/małe	<130	<3,4

Przeliczenie stężeń [mg/dl] x 0,026 = [mmol/l]

5.8. Małe gęste LDL

Małe gęste LDL (*small dense LDL,* sdLDL) są frakcją lipoprotein o małej gęstości o dużej aterogenności wynikającej z małych rozmiarów ich cząstek oraz łatwej penetracji przez komórki śródbłonka (transcytoza) do przestrzeni podśródbłonkowej błony wewnętrznej tętnic, podatności na oksydację oraz intensywnego wiązana takich cząstek przez receptory zmiatające makrofagów z tworzeniem komórek piankowatych [150,151]. Pomimo udokumentowanej roli sdLDL w aterogenezie, stosowanie tej frakcji lipoprotein jako niezależnego czynnika ryzyka ASCVD pozostaje nadal przedmiotem badań i dyskusji, co też przez lata wynikało z braku prostej metody jego wyliczania/oznaczania. Zwiększona zawartość sdLDL w osoczu (fenotyp B) występuje w dyslipidemii aterogennej i innych postaciach hipertriglicerydemii, przy stężeniu TG >100 mg/dl (>1,1 mmol/l). Oznaczanie sdLDL za pomocą technik analizy frakcji

Uncorrected Proof

lipoprotein (ultrawirowanie, spektroskopia NMR i inne) jest stosowane dla celów badawczych. Dostępne dla codziennej praktyki laboratoriów są homogenne metody oznaczania cholesterolu sdLDL (sdLDL-C). W 2021 r, Sampson *i wsp.* opublikowali wzór do wyliczania stężenia cholesterolu drugiej frakcji LDL – dużych pływających LDL (*large buoyant LDL,* lbLDL) [70]:

$$\boldsymbol{lbLDL\text{-}C = 1{,}43 \times LDL\text{-}C - 0{,}14 \times (ln(TG) \times LDLC) - 8{,}9}$$

co pozwala na wyliczenie stężenia sdLDL-C jako różnicy:

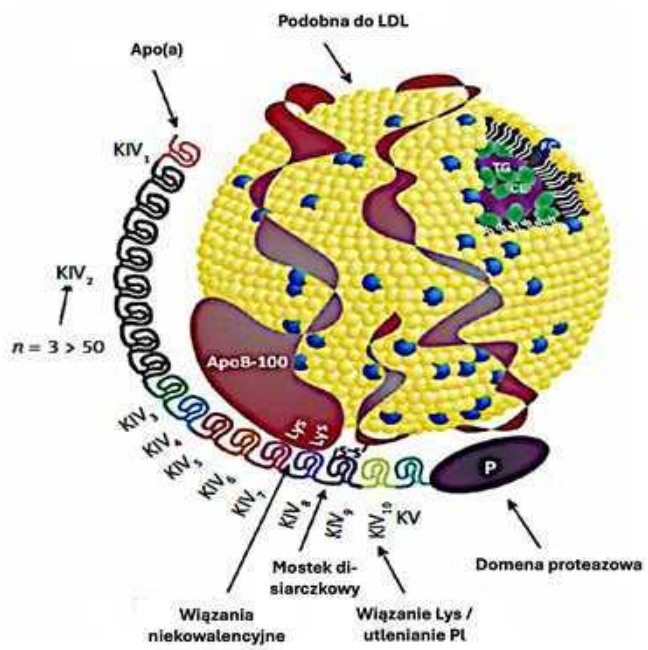
$$\boldsymbol{sdLDL\text{-}C = LDL\text{-}C - lbLDL\text{-}C}$$

Za wartość odcięcia dla zwiększonego ryzyka ASCVD często przyjmuje się stężenie sdLDL-C równe **30 mg/dl (0,8 mmol/l)** [152,153]. Wyliczanie stężenia sdLDL-C nie jest rekomendowane w zaleceniach codziennej praktyki klinicznej, może być jednak przydatne dla oceny następstw hipertriglicerydemii >100 mg/dl (>1,1 mmol/l) u badanej osoby.

5.9. Lipoproteina (a)

Cząstki Lp(a) o podobnej do LDL strukturze, zawierają jedną cząsteczkę apoB100, z którą kowalencyjnie połączona jest apolipoproteina (a) [apo(a)], składająca się z domeny kringlowej V (KV), domeny podobnej do proteazy serynowej oraz 10 podtypów domeny KIV (KIV_1 – KIV_{10}) (**Rycina 8**). Masa cząsteczkowa Lp(a) cechuje się zmiennością międzyosobniczą zależną od liczby powtórzeń domeny KIV_2, wynoszącej od 3 do ponad 50, uwarunkowanej genetycznie przez liczbę tandemowych powtórzeń sekwencji nukleotydów w genie *LPA*. Szybkość syntezy Lp(a) w wątrobie i stężenie w osoczu/surowicy są związane z wielkością (masą) cząstek Lp(a) – izoformy o mniejszej masie (mniejszej liczbie powtórzeń KIV_2) występują w większych stężeniach (preferowane fizjologicznie), a izoformy o większej masie (większej liczbie powtórzeń KIV_2) w mniejszych [123,154].

Uncorrected Proof



Rycina 8. Budowa cząstki lipoproteiny(a) [155] (zgoda na przedruk nie jest wymagana - licencja Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0).

Genetycznie uwarunkowana (dziedziczenie autosomalne kodominujące) zmienność wielkości cząsteczki apo(a) wpływa w 70-90% na stężenie Lp(a) w osoczu/surowicy. Niezależnie od izoformy, stężenie Lp(a) jest zwiększone w niedoczynności tarczycy, ciąży, okresie menopauzy, przewlekłej chorobie nerek, zespole nerczycowym, a nieznacznie zmniejszone – przy diecie ubogowęglowodanowej/ketogennej (co w żaden sposób nie uzasadnia jej stosowania) [156], w nadczynności tarczycy, okresie pomenopauzalnym i przewlekłych chorobach wątroby [155].

Stężenie Lp(a) jest niezależnym od LDL-C czynnikiem ryzyka ASCVD, zwiększone stężenie tej lipoproteiny jest w największym stopniu związane z ryzykiem zawału serca i zwężeniem zastawki aortalnej, a w mniejszym – z ryzykiem udaru niedokrwiennego, miażdżycy tętnic obwodowych i niewydolności serca [155]. Stężenia Lp(a) <75 nmol/l uznaje się za pożądane (prawidłowe), niezwiązane z ryzykiem ASCVD, a stężenia >125 nmol/l – za czynnik zwiększonego ryzyka ASCVD. Stężenia Lp(a) w przedziale 75-125 nmol/l („szara strefa"), które mogą być uwzględniane w stratyfikacji ryzyka ASCVD w obecności innych jego czynników, stanowią wskazanie do powtórnego oznaczenia [123,155]. Zgodnie z dostępnymi danymi stężenie Lp(a) powyżej 125 nmol/l może występować u 30% pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią i/lub ostrym zespołem wieńcowym, przy często docelowych stężeniach

Uncorrected Proof

LDL-C [157-159]. Zwiększone stężenie Lp(a) może też być związane z wybranymi powikłaniami położniczymi [123,155] – analiza randomizacji mendlowskiej nie potwierdziła związku ze stan przedrzucawkowym [160].

Rekomenduje się oznaczanie stężenia Lp(a) w osoczu/surowicy przynajmniej jednokrotnie u osób dorosłych w celu identyfikacji osób ze zwiększonym ryzykiem ASCVD, u młodych osób po przebytym udarze niedokrwiennym oraz przedwczesną ASCVD i/lub zwiększonym stężeniem Lp(a) w wywiadzie rodzinnym, przy braku oczekiwanego efektu leczenia statyną oraz w celu różnicowania umiarkowanego i dużego ryzyka ASCVD [123,155]. Ponadto oznaczenie Lp(a) można uwzględniać u kobiet ciężarnych z poronieniami i zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu w wywiadzie [123,155]. Dostępne już pierwsze skuteczne możliwości (w oczekiwaniu na leki docelowe) farmakologicznego zmniejszania stężenia Lp(a) zwiększają potrzebę wykonywania oznaczeń jej stężenia w celu monitorowania leczenia.

Stężenie Lp(a) oznacza się w surowicy/osoczu przy pomocy metod immunoturbidymetrycznych i immunonefelometrycznych, rzadziej innych metod immunochemicznych. Zaleca się wykonywanie oznaczeń w świeżym materiale. Standaryzacja tych metod jest oparta na metrologicznej spójności kalibratorów z pierwotnym materiałem referencyjnym IFCC/WHO. W większości metod stosuje się poliklonalne przeciwciała skierowane przeciwko powtarzalnej domenie KIV_2 cząsteczki apo(a), co powoduje możliwe zaniżanie oznaczanych stężeń izoform Lp(a) o mniejszej masie cząsteczkowej i zawyżanie oznaczanych stężeń izoform Lp(a) o większej masie cząsteczkowej. Metody te są nazywane wrażliwymi na izoformy. Niewrażliwe na izoformy są metody wykorzystujące przeciwciała przeciwko domenom nieulegającym powtórzeniom, jak KIV_9 lub KV. Umożliwiają one wyrażanie wyników w nmol/l, co odpowiada liczbie cząstek Lp(a) – metody te są rekomendowane przez niniejsze Wytyczne [4,123,155]. Czynnikiem zakłócającym oznaczenia przy użyciu metod wrażliwych i niewrażliwych na izoformy jest obecność w osoczu cząsteczek wolnej apo(a). Niedawno opracowano immunochemiczną metodę oznaczania *intact* Lp(a) wykorzystującą dwa przeciwciała: przeciwko apoB100 i przeciwko apo(a), niewrażliwe na izoformy. Metoda ta, oznaczając wyłącznie stężenie apo(a) związanej z apoB100, określa stężenie kompletnych cząstek Lp(a) niezależnie od izoformy [161,162].

Zaleca się oznaczanie Lp(a) przy użyciu metod niewrażliwych na izoform i wyrażanie wyników w nmol/l. Laboratoria powinny wydawać wyniki wyrażone w tych jednostkach, których użyto do kalibracji metody, często będą to zatem mg/dl. Ze względu na

Uncorrected Proof

międzyosobniczą zmienność masy cząsteczkowej Lp(a), przeliczanie stężeń jest obarczone błędem. Przelicznik z mg/dl na nmol/l wynosi 2-2,5 i uzyskane przy jego użyciu wyniki wyrażone w nmol/l i bliskie wartościom odcięcia należy interpretować ostrożnie. W przypadku wykonania oznaczenie testem wrażliwym na izoformy w mg/dl, zaleca się powtórzenie badania z zastosowaniem testu niewrażliwego na izoformy, określającego liczbę cząsteczek Lp(a).

5.10. Laboratoryjny raport profilu lipidowego

Profil lipidowy obejmuje zestaw parametrów uzyskanych drogą badań w osoczu/surowicy krwi i wyliczeń, w celu rozpoznawania oraz monitorowania leczenia dyslipidemii, przebiegających ze zwiększeniem zawartości we krwi lipoprotein aterogennych:

- stężenie cholesterolu całkowitego (TC)
- stężenie cholesterolu HDL (HDL-C)
- stężenie cholesterolu LDL (LDL-C)
- stężenie apolipoproteiny B (apo B)
- stężenie triglicerydów (TG)
- stężenie cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C)
- stężenie cholesterolu remnantów (RC)
- stężenie lipoproteiny (a) (Lp(a))

Laboratoryjny raport profilu lipidowego (**Tabela 12**) poza wynikami oznaczeń powinien zawierać informację o sposobie określenia stężenia LDL-C oraz docelowe (pożądane) i alarmowe stężenia analitów. Proponujemy także odpowiednią kolejność przedstawionych parametrów lipidowych, wskazujących na ich ważność w postępowaniu, monitorowaniu oraz predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego: LDL-C, ApoB, nie-HDL-C, TG, RC, Lp(a), TC oraz HDL-C (ze względów opisanych HDL-C nie jest wymaganym elementem profilu lipidowego; patrz *Rozdział 4 i 5.3.*). Przy podejrzeniu ciężkich dyslipidemii, raport laboratoryjny powinien także zawierać informację o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza. Pomocne dla laboratoryjnej interpretacji i autoryzacji wyników przez diagnostów laboratoryjnych są zamieszczane na formularzu zlecenia informacje, czy u pacjenta występuje nadwaga/otyłość i/lub cukrzyca (w tym cukrzyca typu 2) oraz czy stosowane jest u niego leczenie hipolipemizujące.

Uncorrected Proof

Tabela 12. Profil lipidowy – rekomendowana zawartość (i kolejność) raportu laboratoryjnego.

Parametr laboratoryjny	Wynik [mg/dl] [mmol/l]	Wartości docelowe	Wartości alarmowe
Cholesterol LDL (LDL-C) *wyliczone wg wzoru. .... oznaczone*		ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne <40 mg/dl (1,0 mmol/l); bardzo duże <55 mg/dl (1,4 mmol/l); duże <70 mg/dl (1,8 mmol/l); umiarkowane <100 mg/dl (2,6 mmol/l); małe <115 mg/dl (3,0 mmol/l)	>400 mg/dl (10,3 mmol/l) podejrzenie homozygotycznej FH; >190 mg/dl (5,0 mmol/l) podejrzenie heterozygotycznej FH
Apolipoproteina B (apoB)		na czczo: ryzyko sercowo-naczyniowe: ryzyko ekstremalne <50 mg/dl; bardzo duże <60 mg/dl; duże <70 mg/dl; umiarkowane/małe <90 mg/dl	
Cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C)		ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne <70 mg/dl (1,8 mmol/l); bardzo duże <85 mg/dl (2,2 mmol/l); duże <100 mg/dl (2,6 mmol/l); umiarkowane <130 mg/dl (3,4 mmol/l)	
Triglicerydy (TG)		na czczo <100 mg/dl (1,1 mmol/l); nie na czczo <125 mg/dl (1,4 mmol/l)	>100 mg/dl (1,1 mmol/l) kumulacja lipoprotein bogatych w TG; >880 mg/dl (10,0 mmol/l) podejrzenie zespołu chylomikronemii rodzinnej (istotny wzrost ryzyka OZT)
Cholesterol remnantów (RC)		<25 mg/dl (0,65 mmol/l)	
Lipoproteina (a) [Lp(a)]		<75 nmol/l	75-125 nmol/l – szara strefa (konieczność ponownego oznaczenia) >125 nmol/l – ryzyko duże >450 nmol/l – ryzyko bardzo duże
Cholesterol całkowity (TC)*		<190 mg/dl (5,0 mmol/l)	>290 mg/dl (7,5 mmol/l) u dorosłych wskazuje na ryzyko FH
Cholesterol HDL (HDL-C)*		M: >40 mg/dl (1,0 mmol/l) K: >45 mg/dl (1,2 mmol/l)	

FH – hipercholesterolemia rodzinna; M-mężczyźni; K-kobiety

KONIECZNA PILNA KONSULTACJA LEKARSKA**

**wyniki do użytku laboratorium, nie muszą być raportowane; **zamieszczane przy uzyskaniu alarmowych wyników wskazujących na podejrzenie ciężkiej dyslipidemii*

Uncorrected Proof

5.11. Markery stanu zapalnego

Zapalna teoria miażdżycy zaproponowana przez Rudolfa Virchowa w XIX wieku jest współcześnie ugruntowana i potwierdzona wynikami badań epidemiologicznych, klinicznych, genetycznych i epigenetycznych, a miażdżyca, w dużym uproszczeniu, jest definiowana jako przewlekła choroba zapalna tętnic [163,164]. Cytokiny prozapalne, w tym czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-α), interferon gamma (IFN-γ) i interleukina 6 (IL-6), obok oksydowanych cząstek LDL oraz sdLDL i remnantów TRL oraz hiperglikemii wywołują dysfunkcję (aktywację) komórek śródbłonka z zaburzeniem syntezy substancji ochronnych i rozszerzających naczynia (tlenek azotu [NO], prostacyklina [PGI_2]) wraz ze zwiększonym wytwarzaniem czynników aktywujących i uszkadzających naczynia (tromboksan A_2, adhezyny, endotelina 1). Dysfunkcja śródbłonka poprzedza powstanie zmian miażdżycowych i uczestniczy we wszystkich etapach rozwoju miażdżycy [163]. Dysfunkcja śródbłonka jest powiązana z penetracją (transcytoza) do błony wewnętrznej sdLDL i remnantów TRL, ich agregacją, oksydacją i pochłanianiem przez makrofagi. Ponadto, lokalna lipoliza z uwalnianiem FFA, rekrutacją komórek układu odpornościowego (neutrofile, monocyty, limfocyty) i wydzielaniem cytokin prozapalnych prowadzi do przewlekłego, podprogowego stanu zapalnego, uczestniczącego w aterogenezie [163,165]. Toczący się w ścianie tętnic proces zapalny ma podstawowe znaczenie na wszystkich etapach rozwoju miażdżycy, dlatego w praktyce klinicznej należy go uwzględniać w stratyfikacji ryzyka ASCVD. Służą do tego oznaczenia markerów stanu zapalnego – stężenia w surowicy/osoczu białka C-reaktywnego (modyfikatora ryzyka) i interleukiny 6 – która, wydaje się być najczulszym markerem stanu zapalanego, nie tylko w kontekście diagnozy, ale także monitorowania i być może leczenia – jak cel terapeutyczny (badanie ZEUS z ziltiwekimabem już w 2027 r. ostatecznie na to odpowie) [166].

Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne (CRP) należy do nadrodziny pentraksyn, jego cząsteczka składa się z pięciu niekowalencyjnie połączonych podjednostek. CRP uczestniczy w nieswoistej odporności organizmu. CRP jest wytwarzane przez hepatocyty pod wpływem cytokin zapalnych, głównie IL-6, powstaje także w ścianie tętnic, zwłaszcza zmienionej miażdżycowo. Powiązane ze stężeniem/aktywnością IL-6 stężenie CRP jest czułym, lecz mało swoistym wskaźnikiem reakcji ostrej fazy w przebiegu zapaleń, zakażeń, uszkodzeń/martwicy tkanek i in.

Uncorrected Proof

Stężenie CRP oznacza się najczęściej przy pomocy metod immunoturbidymetrycznych i immunonefelometrycznych oraz automatycznych analizatorów. Należą do nich metody o wysokiej czułości *(high sensitivity* CRP, hs-CRP) z granicą oznaczalności poniżej 1 mg/l, nawet rzędu 0,06 mg/l. Ryzyko ASCVD związane z procesem zapalnym w ścianie tętnic jest odzwierciedlane przez stężenie CRP (hs-CRP) w surowicy – choć badania randomizacji mendlowskiej nie potwierdziły przyczynowości między CRP a chorobą niedokrwienną serca [167]. Rekomendowaną obecnie, również akceptowaną przez niniejsze Wytyczne, wartością odcięcia przy stratyfikacji ryzyka w prewencji pierwotnej i wtórnej jest 2 mg/l (przy założeniu 2 oznaczeń w odstępie czasu co najmniej 3 miesięcy w celu wykluczenia przyczyn wtórnych), stężenia CRP (hs-CRP) ≥2 mg/l wskazują na zwiększone rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe zależne od stanu zapalnego [168-170]. Ocena ryzyka ASCVD na podstawie stężenia CRP wymaga wcześniejszego wykluczenia u badanej osoby innych przyczyn reakcji ostrej fazy.

Interleukina 6

IL-6 jest prozapalną cytokiną wytwarzaną przez makrofagi, monocyty, komórki śródbłonka i mięśni gładkich ściany naczyń oraz fibroblasty. IL-6 jest wiodącym mediatorem stanu zapalnego obejmującego ścianę tętnic i uczestniczącego w aterogenezie [163-165]. Szlaki sygnałowe IL-6 wywołują aktywację komórek śródbłonka z ekspresją cząsteczek adhezyjnych, nasilają wychwyt oksydowanych sdLDL przez makrofagi, stymulują proliferację i migrację komórek mięśni gładkich aktywując rozwój i destabilizację blaszek miażdżycowych oraz pobudzają ekspresję czynnika tkankowego [164,165]. Będąc mediatorem wielu procesów uczestniczących w aterogenezie, mając potwierdzoną przyczynową rolę w powstawaniu choroby niedokrwiennej serca i jej powikłań – zawału mięśnia sercowego [171], IL-6 jest markerem ryzyka ASCVD. Stężenie IL-6 w osoczu oznacza się różnymi metodami immunochemicznymi, również przy użyciu automatycznych analizatorów rutynowo stosowanych w laboratoriach diagnostycznych. W badaniach epidemiologicznych i klinicznych z wykorzystaniem różnych punktów końcowych uzyskano wartości odcięcia stężenia IL-6 w osoczu dla zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w przedziale 1,3-3,6 pg/ml [172-176]. Pojęcie normy dla IL-6 nie jest jednolite, ponieważ zależy od wielu czynników m.in. od rodzaju próbki (osocze EDTA, cytrynianowe, heparynowe vs. surowica), metody pomiaru (ELISA klasyczna, wysokoczuła, chemiluminescencyjna, panel Luminex), populacji (czynniki wpływające na stężenie IL-6 to wiek, płeć, zaburzenia hormonalne, choroba otyłościowa oraz

Uncorrected Proof

zaburzenia metaboliczne, czynniki stylu życia, choroby genetyczne, choroby współistniejące, w tym autoimmunologiczne, zapalne, nowotworowe oraz leki – glikokortykosteroidy, leki przeciwzapalne, statyny, beta$_2$-mimetyki) [177,178], na której laboratorium ustaliło własny przedział referencyjny. Biorąc powyższe pod uwagę, dla potrzeb niniejszych Wytycznych przyjęliśmy zatem **wartości <2.5 pg/ml za prawidłowe** u osób dorosłych [179]. Podobnie jak w przypadku hs-CRP, u badanej osoby należy wcześniej wykluczyć inne przyczyny reakcji ostrej fazy.

DO ZAPAMIĘTANIA:

- LDL, Lp(a) i remnanty TRL mają bezpośrednie działanie aterogenne – profil lipidowy ma określać ich zawartość we krwi.
- Próbki krwi do badania profilu lipidowego nie muszą być pobierane na czczo; powtórzenie badań na czczo należy rozważyć przy stężeniu TG nie na czczo >440 mg/dl (>5 mmol/l).
- Duże stężenie TG z kumulacją TRL i ich remnantów wskazuje na istotne zwiększenie ryzyka ASCVD nawet przy docelowym stężeniu LDL-C/apoB w surowicy/osoczu.
- Stężenia TC i HDL-C nie mają zastosowania w ocenie ryzyka ASCVD, służą do wyliczania stężeń LDL-C, nie-HDL-C i RC. Stąd HDL-C nie jest wymaganym elementem lipidogramu.
- Stężenia LDL-C, apoB i nie-HDL-C są ekwiwalentnymi parametrami określającymi ryzyko ASCVD i cele leczenia hipolipemizującego.
- Stężenie LDL-C należy wyliczać przy pomocy wzoru Martina-Hopkins lub wzoru Sampson-NIH, zapewniając dokładne wyniki nawet przy stężeniach LDL-C <70 mg/dl (1,6 mmol/l) i hipertriglicerydemii do 800 mg/dl (8,8 mmol/l).
- Stężenie apoB dokładniej niż LDL-C stratyfikuje ryzyko ASCVD i powinno być oznaczane u każdego pacjenta ze zwiększonym ryzykiem ASCVD i być stałym elementem oceny zaburzeń lipidowych.
- Stężenie nie-HDL-C jest bardziej predyktywne dla ryzyka ASCVD niż stężenie LDL-C i powinno być stałym elementem profilu lipidowego; zaś interpretowane łącznie ze stężeniem LDL-C i TG odzwierciedla zawartość remnantów TRL w surowicy/osoczu..
- Stężenie cholesterolu remnantów (RC) bezpośrednio określa zawartość remnantów TRL w surowicy/osoczu.
- Stężenie Lp(a) w osoczu/surowicy należy oznaczyć co najmniej raz w życiu u każdej osoby dorosłej w celu wykrycia pacjentów z podwyższonym jej stężeniem, zwiększającym ryzyko ASCVD i jej powikłań oraz ryzyka zwężenia zastawki aortalnej.

Uncorrected Proof

- Stężenie Lp(a) w osoczu/surowicy należy oznaczać metodami niewrażliwymi na izoformy i wyrażać wyniki w nmol/l.
- Dla oceny udziału stanu zapalnego w stratyfikacji ryzyka ASCVD można oznaczać stężenie hs-CRP lub IL-6 w surowicy/osoczu.
- Laboratoryjny raport profilu lipidowego powinien zawierać wyniki oznaczeń/wyliczeń oraz docelowe (pożądane) i alarmowe stężenia analitów, a także informację o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza.

Tabela 13. Rekomendacje dotyczące badań laboratoryjnych w zaburzeniach lipidowych.

Rekomendacje:	**Klasa**	**Poziom**
Stężenia LDL-C, nie-HDL-C oraz apoB są podstawowymi, równoważnymi lipidowymi parametrami określającymi ryzyko sercowo-naczyniowe i cele leczenia hipolipemizującego oraz stałym elementem profilu lipidowego.	**I**	**A**
Stężenie LDL-C należy wyliczać przy pomocy wzoru Sampson-NIH lub Martina-Hopkins.	**I**	**A**
Stężenie TG jest stałym elementem profilu lipidowego; stężenie TG ≥100 mg/dl (≥1,1 mmol/l) zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe niezależnie od osiągniętego celu terapeutycznego dla LDL-C.	**I**	**B**
Stężenie nie-HDL-C >130 mg/dl (>3,4 mmol/l) jest kryterium rozpoznania dyslipidemii aterogennej oraz składową definicji zespołu metabolicznego.	**I**	**C**
Pomiar stężenia remnantów cholesterolu (RC) można rozważyć w celu oceny ryzyka rezydualnego, szczególnie u pacjentów z aterogenną dyslipidemią.	**IIb**	**C**
Stężenie Lp(a) należy oznaczyć co najmniej raz w życiu u każdej dorosłej osoby.	**I**	**B**
Więcej niż jeden pomiar Lp(a) należy rozważyć u osób ze stężeniem Lp(a) z tzw. szarej strefy 75-125 nmol/l, z wartościami granicznymi punktów odcięcia dla grup ryzyka i/lub z czynnikami ryzyka/chorobami, które mogą istotnie wpływać na stężenie Lp(a).	**IIa**	**B**
Oznaczanie stężenia Lp(a) należy rozważyć możliwie jak najwcześniej, nawet u osób poniżej 18 r.ż., w celu oceny ryzyka, wykonania diagnostyki kaskadowej, monitorowania i modyfikacji stylu życia.	**IIa**	**C**
Pomiar Lp(a) należy rozważyć u wszystkich pacjentów z przedwczesnym wystąpieniem choroby sercowo-naczyniowej, brakiem oczekiwanego efektu leczenia statyną, a także w przypadku osób o ryzyku granicznym między umiarkowanym i dużym, w celu lepszej stratyfikacji ryzyka.	**IIa**	**B**
Pomiar Lp(a) należy rozważyć u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u chorych z rodzinną hipercholesterolemią, a także u kobiet w ciąży jako	**IIa**	**B**

Uncorrected Proof

ocena ryzyka poronienia, przy nawracających utratach ciąży oraz ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego		
Wyniki oznaczeń stężenia Lp(a) należy wyrażać w nmol/l (liczba cząstek Lp(a)).	**I**	**B**
Oznaczenie hs-CRP należy rozważyć u osób z ryzykiem wystąpienia ASCVD oraz u chorych z rozpoznaniem ASCVD w celu lepszej stratyfikacji ryzyka rezydualnego i optymalizacji/intensyfikacji postępowania.	**IIa**	**B**
Oznaczenie interleukiny-6 można rozważyć u osób z ryzykiem wystąpienia ASCVD oraz u chorych z rozpoznaniem ASCVD w celu lepszej stratyfikacji ryzyka rezydualnego i optymalizacji/intensyfikacji postępowania.	**IIb**	**C**

6. Cele leczenia zaburzeń lipidowych - docelowe wartości w zależności od ryzyka.

Pomimo wprowadzenia równoważności cholesterolu LDL z apoB oraz nie-HDL-C, wciąż najważniejszym parametrem profilu lipidowego w kontekście podstawowych celów leczenia dyslipidemii jest cholesterol frakcji LDL. Wynika to z kilku od dawna dobrze ustalonych faktów. Po pierwsze, w badaniach epidemiologicznych wykazano ścisły związek między stężeniem cholesterolu a ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, przede wszystkim wieńcowych [1,17,83]. Po drugie, badania eksperymentalne wskazują na podstawową rolę cholesterolu w patogenezie miażdżycy i jej powikłań [1,17,73]. Po trzecie, wykazano, iż cholesterol w blaszkach miażdżycowych (rdzeń lipidowy, *lipid core*) pochodzi z cząstek LDL [73,83]. Po czwarte, farmakologiczne - zarówno z zastosowaniem statyn jak i leków niestatynowych - intensywne obniżanie stężenia cholesterolu LDL powoduje istotną regresję procesu miażdżycy [180-182]. Po piąte, zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL jest związane z proporcjonalnym zmniejszeniem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (redukcja 1 mmol/L/39 mg/dl przekłada się na 22% względne zmniejszenie ryzyka dużych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE)) [183,184]. Ostatnie lata potwierdziły także, że nie tylko skuteczne obniżanie stężenia cholesterolu jest ważne zgodnie z regułą „*im niżej tym lepiej na dłużej* (=na całe życie)*”* ale przede wszystkim osiągnięcie celu terapeutycznego dla cholesterolu LDL możliwie jak najszybciej zgodnie z regułą „*im wcześniej tym lepiej*”, niezależnie od wyjściowego ryzyka sercowo [1,16,73,185].

Nie zidentyfikowano stężenia cholesterolu LDL, poniżej którego nie odnotowuje się już korzyści z leczenia hipolipemizującego (nawet dla wartości <20 mg/dl/0.5 mmol/l) lub gdy ryzyko związane z działaniami niepożądanymi przekracza korzyści wynikające z terapii [83,186]. Co więcej, mamy dane, że intensywnie zmniejszając stężenie cholesterolu LDL za

Uncorrected Proof

pomocą leczenia skojarzonego, to także – poprzez redukcję apoB - skutecznie redukujemy stężenie Lp(a), a tym samym ryzyko rezydualne związane z podwyższonymi wartości Lp(a) [187]. Warto to podkreślać, ponieważ temat ten często jest przedmiotem obaw i dezinformacji, a tymczasem nie ma danych wskazujących na jakiekolwiek ryzyko działań niepożądanych nawet dla ekstremalnie niskich stężeń cholesterolu LDL, w tym związku z zaburzeniami neuropoznawczymi czy ryzykiem udaru krwotocznego [188,189]. Temat ten został szeroko omówiony w rekomendacjach ILEP oraz Rady ds. Udaru ESC (2025), w których podkreślono nie tylko brak ryzyka, ale także korzyści wynikające z kontynuacji terapii hipolipemizującej w tej grupie chorych [190]. Ponieważ względne korzyści wynikające ze zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL są w dużym stopniu niezależne od wyjściowego stężenia cholesterolu [86,184], korzyści bezwzględne są proporcjonalne do ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego docelowe stężenie cholesterolu LDL zależy od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego (**Tabela 14 i 15**). Niniejsze Wytyczne, na podstawie dostępnych badań i rekomendacji [86,190], optymalizują definicję ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, pozostawiając, w przeciwieństwie do update wytycznych ESC/EAS 2025 cezurę tzw. wczesnego epidemiologicznie incydentu naczyniowego (24 miesiące), przyjmując definicję choroby wielołożyskowej (bez innych czynników ryzyka), pozostawiając inne sytuacje kliniczne pacjentów po ostrym zespole wieńcowym oraz w niewielkim stopniu modyfikując punkty odcięcia dla Lp(a) (rekomendując wyłącznie jednostki w nmol/l) oraz hsCRP (>2 mg/l). Pozostawiliśmy także możliwość rozpoznania ekstremalnego ryzyka w prewencji pierwotnej dla SCORE2 >25% (co odpowiada Pol-SCORE >20% z wytycznych w roku 2021 [1]). W kontekście innych grup ryzyka – dla ryzyka bardzo wysokiego zaakceptowaliśmy zmiany w wytycznych ESC/EAS 2025 [86], wprowadzające kryteria badań obrazowych, w tym obecność istotnej blaszki miażdżycowej w koronarografii lub tomografii komputerowej, w badaniu USG tętnic szyjnych lub udowych oraz znacznie podwyższony wynik CAC w tomografii komputerowej (>300 AU). W tym kontekście wytyczne europejskie i polskie różnią się znacznie od właśnie opublikowanych wytycznych amerykańskich [191]. O ile nie budzi raczej wątpliwości rekomendacja, że wynik CAC Score należy wykorzystać do lepszej stratyfikacji ryzyka i podjęcia decyzji o rozpoczęciu lub intensyfikacji terapii, to rekomendacja, ze w grupie chorych o ryzyku umiarkowanym lub granicznym CAC score równym 0 nie zaleca się terapii hipolipemizującej i rekomenduje się wyłącznie zmianę stylu życia z ponowną oceną za 3 do 7 lat w celu spersonalizowania leczenia – może budzić wątpliwości. W tej sytuacji bowiem wynik CAC stawia się ponad klasyczną oceny ryzyka (SCORE2 w Europie), a jeden wskaźnik (CAC) determinuje postepowanie na nawet 7 lat, szczególnie, ze nawet w populacji pacjentów

Uncorrected Proof

umiarkowanego ryzyka mogą istnieć nasilone pojedyncze czynniki (i modyfikatory) ryzyka (np. stale istotnie podwyższone LDL-C) oraz występować nieuwapnione blaszki, które mogą także być niestabilne i być przyczyną incydentów sercowo-naczyniowych (nawet u 14-21% pacjentów) [192-194]. Dlatego zawsze, jeśli to możliwe, oprócz oceny wskaźnika uwapnienia (CAC Score), który nie zawsze jest badaniem czułym, należy ocenić – jeśli to możliwe - obecność procesu miażdżycy w naczyniach wieńcowych, z możliwościach szczegółowej oceny występowania blaszek miękkich/o niskiej atenuacji, (LAP, *low attenuation plaque*), całkowitej objętości miażdżycy (TPV, *total plaque volume*), procentowej objętości miażdżycy (PAV, *procent atheroma volume*), morfologii blaszek miażdżycowych, wskaźnika remodelingu czy oceny stopienia zwężenia i obciążenie blaszką miażdżycową wg CAD-RADS (*Coronary Artery Disease - Reporting and Data System*) [86,191,195]. Dlatego niniejsze Wytyczne rekomendują CAC-Score za dodatkowe narzędzie stratyfikujące, pomagające zdecydować o rozpoczęciu, intensywności terapii czy konieczności rozpoczęcia terapii skojarzonej, ale nie o braku ryzyka i braku leczenia przez okres nawet 7 lat (**Tabela 7**).

Cele terapeutyczne terapii hipolipemizującej pozostają bez zmian (**Tabela 14**), w tym ujednolicenie progu dla ryzyka niskiego (<115 – a nie <116 mg/dl – 3 mmol/L) oraz dla wszystkich grup ryzyka od wysokiego do ekstremalnego pozostaje rekomendacją równoczesnej co najmniej 50% redukcji w stosunku do wartości wyjściowych, co zwiększa szansę na zastosowanie terapii o właściwej intensywności oraz postępowanie zgodnie z zasadą „im wcześniej, tym lepiej" oraz „im niżej, tym lepiej" [1,83,86]. Dla przykładu dla pacjenta z wyjściowym cholesterolem 92 mg/dl dla którego wyliczono ryzyko jako wysokie, cel terapeutyczny dla cholesterolu LDL-C to nie tylko <70 mg/dl ale 46 mg/dl (co najmniej 50% redukcja w stosunku do wartości wyjściowych); niestety to drugie kryterium jest zbyt rzadko przestrzegane w praktyce klinicznej.

Tabela 14. Rekomendowane stężenia cholesterolu LDL jako cele leczenia hipolipemizującego.

Rekomendacje:	**Klasa**	**Poziom**
U pacjentów w prewencji wtórnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL do wartości <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej.	**I**	**A**
U pacjentów w prewencji pierwotnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, z lub bez FH, zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej.	**I**	**B**
U pacjentów w prewencji pierwotnej ze SCORE-2 >25% *LUB* z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego	**IIb**	**B**

Uncorrected Proof

(ASCVD) oraz innym incydentem naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie *LUB* z występowaniem choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej) *LUB* po ostrym zespole wieńcowym i współistniejącą wielonaczyniowa choroba wieńcowa *LUB* po ostrym zespole wieńcowym oraz z rodzinną hipercholesterolemią *LUB* po ostrym zespole wieńcowym u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) >125 nmol/L lub hsCRP >2 mg/L lub przewlekła choroba nerek [eGFR <60ml/min/1,73m2]), można rozważyć jako wartość docelową stężenie cholesterolu frakcji LDL <1,0 mmol/l (<40 mg/dl)[1] oraz redukcję cholesterolu LDL o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej.		
U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL do wartości <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) i o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej.	**I**	**A**
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości <2,6 mmol/l (<100 mg/dl).	**IIa**	**A**
U pacjentów z grupy małego ryzyka sercowo-naczyniowego można rozważyć zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości <3,0 mmol/l (<115 mg/dl).	**IIa**	**A**

[1]Szczegółowe wyjaśnienia znajdują się w legendzie Tabeli 5.

Uncorrected Proof

Tabela 15. Strategie interwencji jako funkcja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i nieleczonego stężenia cholesterolu LDL.

	Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe	Nieleczone stężenia cholesterolu LDL-C						
		<1,0 mmol/l (40 mg/dl)	1,0 do <1,4 mmol/l (40 do <55 mg/dl)	1,4 do <1,8 mmol/l (55 do 70 mg/dl)	1,8 do <2,6 mmol/l (70 do 100 mg/dl)	2,6 do <3,0 mmol/l (100 do 115 mg/dl)	3,0 do <4,9 mmol/l (115 do 190 mg/dl)	≥4.9 mmol/l (≥190 mg/dl)
Prewencja pierwotna	Ryzyko małe	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**
	Ryzyko umiarkowane	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**
	Ryzyko duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**
	Ryzyko bardzo duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**
Prewencja wtórna	Ryzyko bardzo duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**
	Ryzyko ekstremalne	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**	**Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia**

7. Niefarmakologiczne zapobieganie i leczenie zaburzeń lipidowych

Jednym z kluczowych elementów postępowania ukierunkowanego na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego jest skuteczne leczenie dyslipidemii. Największe znaczenie w diagnostyce, ocenie ryzyka, monitorowaniu oraz leczeniu zaburzeń lipidowych ma stężenie LDL-C [1,86]. Zgodnie z aktualnymi Wytycznymi, po oszacowaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz oznaczeniu pełnego lipidogramu, należy wdrożyć strategię postępowania odpowiednią dla danej kategorii ryzyka pacjenta. U wszystkich pacjentów zaleca się modyfikację stylu życia jako podstawowy element postępowania, natomiast decyzja o wdrożeniu farmakoterapii hipolipemizującej zależy od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz osiągnięcia docelowych wartości LDL-C. W praktyce klinicznej u

Uncorrected Proof

pacjentów już leczonych należy podkreślać, że postępowanie to ma charakter terapii skojarzonej, w której integralnym i nieodzownym elementem jest postępowanie niefarmakologiczne obejmujące zmianę stylu życia. Stanowisko to pozostaje spójne z aktualnymi zaleceniami ESC/EAS (2026) oraz AHA/ACC (2026) dotyczącymi leczenia dyslipidemii [86,191].

7.1.Znaczenie zdrowego stylu życia

Modyfikacje niefarmakologiczne, obejmujące kompleksową zmianę stylu życia, stanowią podstawowy i nieodzowny element postępowania u wszystkich pacjentów z dyslipidemią, niezależnie od stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stosowanej farmakoterapii. Dostępne dane wskazują jednoznacznie, że interwencje z zakresu stylu życia korzystnie wpływają zarówno na profil lipidowy, jak i na całokształt ryzyka kardiometabolicznego, a ich skuteczność ma charakter addytywny w stosunku do leczenia farmakologicznego [196-198]. Zdrowy sposób odżywiania, oparty na wysokim spożyciu warzyw, owoców, produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych i ryb, przy jednoczesnym ograniczeniu tłuszczów nasyconych, cukrów prostych oraz żywności wysokoprzetworzonej, prowadzi do poprawy profilu lipidowego i redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Wzorce żywieniowe oparte na żywności nieprzetworzonej i jak najniższym udziale tłuszczów nasyconych pozostają podstawą niefarmakologicznego leczenia dyslipidemii [1,86,199].

Istotnym elementem modyfikacji stylu życia jest regularna aktywność fizyczna. Wyniki metaanaliz randomizowanych badań klinicznych (RCTs) wskazują, że trening fizyczny prowadzi do istotnych, choć umiarkowanych, korzystnych zmian stężeń LDL-C, triglicerydów oraz HDL-C, przy czym największą skuteczność wykazują interwencje łączące wysiłek aerobowy i oporowy [200]. Regularna aktywność fizyczna wpływa również na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej, niezależnie od jej wpływu na poszczególne stężenia lipoprotein aterogennych [201,202]. Zaleca się wykonywanie co najmniej 150–300 minut wysiłku o umiarkowanej intensywności tygodniowo lub 75–150 minut wysiłku o dużej intensywności, a najlepiej połączenie obu form intensywności wysiłku fizycznego [1,86]. Alternatywnie, jako uzupełniającą i łatwą do monitorowania miarę aktywności, można stosować liczbę kroków. Dane z najnowszych analiz wskazują, że już ≥4000 kroków dziennie wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka śmiertelności, natomiast zakres około 7000–13000 kroków dziennie jest związany z największą redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego (nawet o 50%), z wyraźną zależnością dawka–efekt [202-204].

Uncorrected Proof

Utrzymanie prawidłowej masy ciała stanowi kolejny kluczowy element postępowania niefarmakologicznego. U pacjentów z nadwagą i otyłością redukcja masy ciała o 5–10% prowadzi do istotnej poprawy parametrów kardiometabolicznych, w tym stężenia lipoprotein i powinna być traktowana jako jeden z głównych celów interwencji stylu życia [205]. Nieprawidłowa masa ciała jest z jednym z najczęściej występujących w polskiej populacji czynników ryzyka dyslipidemii (a także zapalenia systemowego). Dane epidemiologiczne wskazują, że od wielu lat częstość ich występowania utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie. Szacuje się, że nadmierna masa ciała (BMI ≥25 kg/m²) i otyłość (BMI ≥30 kg/m²) dotyczy nawet 60-70% populacji dorosłych Polaków [35,206,207]. W związku z powyższym dążenie do utrzymania prawidłowej masy ciała (BMI 18,5–24,9 kg/m²) powinno stanowić jeden z podstawowych elementów postępowania niefarmakologicznego ukierunkowanego na poprawę profilu lipidowego oraz redukcję globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego [208]. Ocena ryzyka związanego z nadmierną masą ciała nie powinna opierać się wyłącznie na wartości BMI. Istotnym, niezależnym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego jest rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, oceniane m.in. na podstawie obwodu talii (WC, *waist circumference*). Wartości obwodu talii ≥94 cm u mężczyzn oraz ≥80 cm u kobiet, nawet przy prawidłowym BMI, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia, natomiast wartości ≥102 cm u mężczyzn oraz ≥88 cm u kobiet wskazują na konieczność aktywnej redukcji masy ciała [208]. Uzupełniająco, w wybranych sytuacjach klinicznych, do bardziej precyzyjnej oceny ilości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej mogą być wykorzystywane inne metody, takie jak wskaźniki otyłości brzusznej (np. *wskaźnik talia-biodra* [WHR, *Waist-Hip Ratio*] z normą <0,8 dla kobiet oraz 1,0 dla mężczyzn, *wskaźnik talia-wzrost* [WHtR, *Waist-to-Height Ratio*] z normą <0.5 czy *wskaźnik zaokrąglenia ciała* [BRI, *Body Roundness Index*] z wartością <4,5 świadczącą o bardzo niskim poziomie tkanki tłuszczowej), analiza składu ciała czy techniki obrazowe, jednak nie stanowią one obecnie narzędzi rutynowych w praktyce klinicznej [208].

W kontekście używek zaprzestanie palenia tytoniu (wciąż 4 najczęściej występujący czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego - 8 milionów Polaków) pozostaje jednym z najskuteczniejszych działań redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe. Dane wskazują, że zaprzestanie palenia (w tym tzw. podgrzewaczy tytoniu) prowadzi do poprawy wybranych parametrów lipidowych, przy jednoczesnej istotnej redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [209,210]. Również rezygnacja ze spożycia alkoholu lub jego istotne ograniczenie sprzyja poprawie profilu lipidowego i zmniejszeniu ryzyka kardiometabolicznego. Aktualne stanowiska naukowe podkreślają brak wystarczających

Uncorrected Proof

dowodów, aby uznać spożycie alkoholu za element zdrowego stylu życia, a nadmierne spożycie alkoholu wiąże się jednoznacznie z niekorzystnymi skutkami sercowo-naczyniowymi [211]. Stąd niniejsze Wytyczne rekomendują całkowite zaprzestanie picia alkoholu jako element zdrowego stylu życia i skutecznej prewencji chorób sercowo-naczyniowych [1].

Coraz większą uwagę zwraca się także na rolę przewlekłego stresu psychospołecznego (co stanowi część rekomendowanych przez Wytycznej tzw. 10-tki dla Serca czy 12 wskazówek dla zdrowego serca ILEP [12]) jako czynnika modulującego ryzyko kardiometaboliczne. Interwencje ukierunkowane na redukcję stresu, takie jak techniki relaksacyjne, medytacja czy działania wspierające zdrowie psychiczne, mogą stanowić użyteczne uzupełnienie kompleksowego postępowania u pacjentów z dyslipidemią i ryzykiem sercowo-naczyniowym, choć jakość dostępnych danych pozostaje ograniczona [212,213]. Podsumowanie kluczowych zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia, przedstawiono w **Tabeli 16**.

Tabela 16. Rekomendacje dotyczące zdrowego stylu życia jako nieodzownego elementu leczenia zaburzeń lipidowych.

Rekomendacja	**Klasa**	**Poziom**
Modyfikacje niefarmakologiczne (tzw. zmiana stylu życia) są zalecane u wszystkich pacjentów z dyslipidemią jako nieodzowny element prewencji i leczenia.	**I**	**A**
Zdrowy sposób odżywiania, oparty na warzywach, owocach, produktach pełnoziarnistych, roślinach strączkowych, rybach oraz ograniczeniu tłuszczów nasyconych, cukrów prostych i żywności wysokoprzetworzonej, poprawia profil lipidowy i stanowi podstawę niefarmakologicznego leczenia dyslipidemii.	**I**	**A**
Regularna aktywność fizyczna korzystnie wpływa na profil lipidowy oraz całokształt ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego zaleca się wykonywanie co najmniej 150–300 minut wysiłku o umiarkowanej intensywności tygodniowo lub 75–150 minut wysiłku o dużej intensywności.	**I**	**A**
Zaleca się co najmniej 4000 kroków dziennie, optymalnie od 7000 do 13000 kroków w zależności od wieku (im więcej, tym lepiej, do średnio 20 000 kroków dziennie), jako alternatywę dla aktywności mierzonej w minutach, w celu zmniejszenia śmiertelności ogólnej, śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.	**IIa**	**B**
Utrzymanie prawidłowej masy ciała, a w przypadku nadwagi i otyłości jej redukcja o 5–10%, poprawia kluczowe parametry kardiometaboliczne i sprzyja normalizacji profilu lipidowego. Stanowi podstawowy element postępowania niefarmakologicznego.	**I**	**A**
Całkowita rezygnacja ze spożycia alkoholu wspiera poprawę profilu lipidowego i zmniejsza ryzyko kardiometaboliczne.	**I**	**B**
Zaprzestanie palenia tytoniu poprawia czynniki kardiometaboliczne oraz istotnie redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe, dlatego powinno	**I**	**B**

Uncorrected Proof

być nieodzownym elementem postępowania u wszystkich pacjentów z dyslipidemią.		
Redukcja przewlekłego stresu, poprzez techniki relaksacyjne, medytację, dbanie o zdrowie psychiczne i odpowiedni styl życia, może stanowić wartościowy element uzupełniający postępowanie u pacjentów z dyslipidemią lub zwiększonym ryzykiem kardiometabolicznym.	**IIa**	**C**

7.2. Wpływ na cholesterol (TC, LDL-C, nie-HDL-C, ApoB)

Największy wpływ na redukcję TC oraz LDL-C ma zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych (SFA, *saturated fatty acids*) oraz tłuszczów *trans* [1,83,214]. Porównywalny wpływ na TC oraz LDL-C ma stosowanie żywności funkcjonalnej zawierającej fitosterole. Zastąpienie 1% energii pochodzącej z SFA energią z jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA, *monounsaturated fatty acids*) wiąże się z obniżeniem stężenia LDL-C o około 1,6 mg/dl, natomiast zamiana na energię z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) prowadzi do redukcji LDL-C rzędu ~2 mg/dl [215-217]. Ta zamiana jakościowa (nie tylko ilościowa) wiąże się z kolei z istotną redukcją ryzyko sercowo-naczyniowego [218]. Izokaloryczna zamiana nasyconych kwasów tłuszczowych na węglowodany wiąże się z najmniejszym spośród analizowanych efektów obniżenia stężenia LDL-C, wynoszącym około 1,3 mg/dl na 1% energii, co jest wyraźnie mniejszą redukcją niż w przypadku zamiany SFA na jedno- lub wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Jednocześnie podkreśla się, że efekt ten zależy od jakości węglowodanów, a korzystne działanie obserwuje się głównie w przypadku węglowodanów pochodzących z produktów pełnoziarnistych i bogatych w błonnik pokarmowy [214]. Błonnik redukuje wchłanianie jelitowe tłuszczów, a dodatkowo większość produktów roślinnych bogatych w błonnik charakteryzuje się niską gęstością energetyczną, co pozwala na łatwiejsze utrzymanie bilansu kalorycznego. W tym kontekście istotną rolę odgrywa zwiększenie spożycia frakcji rozpuszczalnej błonnika. Dane z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych wskazują, że suplementacja lub zwiększone spożycie błonnika rozpuszczalnego, w tym β-glukanów oraz psyllium, prowadzi do istotnego obniżenia stężeń TC, LDL-C oraz nie-HDL-C, z wyraźną zależnością dawka–efekt. Mechanizmy tego działania obejmują m.in. zwiększone wydalanie kwasów żółciowych, zmniejszenie jelitowego wchłaniania cholesterolu oraz modulację mikrobioty jelitowej [219].

Kolejnym elementem modyfikacji żywieniowych wpływającym korzystnie na profil lipidowy jest zwiększenie udziału białka roślinnego w diecie, szczególnie w miejsce białka pochodzenia zwierzęcego. Metaanalizy badań interwencyjnych wskazują, że diety bogatsze w białko roślinne wiążą się z istotnym obniżeniem stężeń TC, LDL-C oraz nie-HDL-C (czy

Uncorrected Proof

apoB). Efekt ten jest częściowo związany z bezpośrednim działaniem niektórych białek roślinnych (zwłaszcza białka sojowego), a w dużej mierze wynika z efektu substytucji, obejmującego ograniczenie spożycia produktów bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol [220,221].

Coraz więcej danych wskazuje również na niekorzystny wpływ wysokiego spożycia żywności ultraprzetworzonej na profil lipidowy. Badania obserwacyjne, w tym analizy prospektywne, wykazują, że większy udział żywności ultraprzetworzonej w diecie wiąże się ze wzrostem stężeń cholesterolu całkowitego i LDL-C oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju dyslipidemii. Zależność ta ma charakter dawka-efekt i utrzymuje się po uwzględnieniu innych czynników stylu życia, co przemawia za zasadnością ograniczania spożycia tego typu produktów jako elementu postępowania ukierunkowanego na poprawę profilu lipidowego [222,223].

W przeciwieństwie do interwencji dietetycznej (redukcja LDL-C najczęściej między 13-17%), zmniejszenie masy ciała, podobnie jak regularna aktywność fizyczna, wywiera umiarkowany i klinicznie ograniczony wpływ na obniżenie stężenia LDL-C. Dane z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych wskazują, że w interwencjach stylu życia obniżenie masy ciała wiąże się ze spadkiem LDL-C o około 1,3 mg/dl na każdy 1 kg utraconej masy ciała, natomiast programy treningowe prowadzą do niewielkich i zmiennych redukcji LDL-C (z istotnym spadkiem triglicerydów czy hsCRP), średnio rzędu 5–7 mg/dl, zależnych od objętości treningu i towarzyszącej utraty masy ciała [200,205]. Jednocześnie nadwaga, otyłość oraz niski poziom aktywności fizycznej stanowią niezależne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [224]. Co istotne, modyfikacje stylu życia w tym zakresie prowadzą do istotnej redukcji stężeń triglicerydów oraz wzrostu stężenia cholesterolu HDL, co przekłada się na obniżenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od skali zmian stężenia LDL-C [200,205,224].

7.3.Wpływ na TG

W interwencjach ukierunkowanych na redukcję stężenia triglicerydów kluczowe znaczenie mają redukcja masy ciała, regularna aktywność fizyczna, ograniczenie spożycia alkoholu oraz zmniejszenie podaży cukrów prostych [1,221]. Redukcja masy ciała oraz zwiększenie poziomu aktywności fizycznej prowadzą do poprawy insulinowrażliwości tkanek, co sprzyja obniżeniu stężeń triglicerydów w osoczu. Osiągnięcie i utrzymanie prawidłowej masy ciała może być utrudnione przez nadmierne spożycie alkoholu, który stanowi istotne źródło energii oraz

Uncorrected Proof

niezależny czynnik zaburzający metabolizm triglicerydów. Spożycie alkoholu przekraczające około 20–30 g etanolu na dobę wiąże się z istotnym wzrostem stężeń triglicerydów w osoczu, wynikającym zarówno ze zwiększonej wątrobowej syntezy lipoprotein bogatych w triglicerydy [TRLs], jak i z pogorszenia insulinowrażliwości [211,225]. Zamiana SFA na PUFA wiąże się z korzystniejszym profilem lipidowym i metabolicznym. Jednocześnie typowa dieta populacyjna często nie zapewnia odpowiedniej podaży długołańcuchowych kwasów tłuszczowych n-3, dlatego suplementacja kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA) może stanowić istotny element leczenia hipertriglicerydemii, szczególnie jako terapia uzupełniająca do modyfikacji stylu życia i leczenia farmakologicznego, zwłaszcza w populacjach o niskim spożyciu ryb morskich [218,226].

Stężenie triglicerydów jest ściśle powiązane z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów. Nadmierne spożycie cukrów prostych, w szczególności fruktozy, sprzyja wzrostowi stężeń TG poprzez nasilenie *de novo* wątrobowej lipogenezy oraz zwiększoną produkcję TRLs. Dane z badań interwencyjnych wskazują, że wysokie spożycie fruktozy, zwłaszcza przekraczające około 10% całkowitej wartości energetycznej diety, wiąże się z istotnym wzrostem stężeń TG, a przy udziale sięgającym 15–20% energii może prowadzić do ich zwiększenia nawet o 30–40%, szczególnie w warunkach nadmiernej podaży energii [218,227].

Stężenie TG w osoczu jest wrażliwe na jakość i ilość spożywanych węglowodanów. Dieta charakteryzująca się wysokim indeksem glikemicznym (GI) i wysokim ładunkiem glikemicznym (GL) sprzyja wzrostowi stężeń TG poprzez nasilenie poposiłkowej hiperglikemii i hiperinsulinemii oraz wtórne zwiększenie *de novo* wątrobowej lipogenezy i produkcji lipoprotein bogatych w TG. Odwrotnie, dieta o niskim GI i niskim GL, bogata w błonnik pokarmowy, wiąże się z niższymi stężeniami TG, głównie poprzez spowolnienie wchłaniania glukozy, ograniczenie poposiłkowej odpowiedzi insulinowej oraz redukcję wątrobowej syntezy TG. W praktyce dietetycznej efekt ten osiąga się m.in. poprzez preferowanie produktów bogatych w błonnik, takich jak warzywa, owoce spożywane w całości, pełnoziarniste produkty zbożowe oraz nasiona roślin strączkowych [228,229].

7.4. Wpływ na HDL-C

Lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL) o zachowanej prawidłowej funkcjonalności wykazują właściwości przeciwmiażdżycowe, które obejmują nie tylko udział w zwrotnym transporcie cholesterolu, lecz także działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antyapoptotyczne, przeciwzakrzepowe oraz cytoprotekcyjną [65,230-232]. Coraz więcej

Uncorrected Proof

danych wskazuje jednak, że stężenie HDL-C nie odzwierciedla w pełni funkcjonalności HDL, która może ulegać istotnym zaburzeniom w przebiegu otyłości, cukrzycy, palenia tytoniu, przewlekłej choroby nerek, stanów zapalnych, stresu oksydacyjnego czy glikacji (proces łączenia się cukrów - głównie glukozy - z białkami, lipidami lub kwasami nukleinowymi, prowadzący do powstawania szkodliwych produktów końcowych [tzw. AGEs]), prowadząc do powstawania tzw. dysfunkcyjnych HDL [231,232].

Badania kliniczne i translacyjne wykazały, że farmakologiczne zwiększanie stężenia HDL-C nie przekłada się na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, co przesunęło punkt ciężkości ze stężenia HDL na ich jakość i funkcję biologiczną [65,230]. W konsekwencji obecne strategie postępowania koncentrują się na modyfikacji stylu życia jako głównym narzędziu wpływającym na metabolizm i funkcjonalność HDL (a także na syntezę wczesnych funkcjonalnych postaci HDL - pre-β HDL, HDL3, HDL2) [233]. Redukcja masy ciała oraz regularna aktywność fizyczna prowadzą do umiarkowanego, lecz powtarzalnego wzrostu stężenia HDL-C oraz poprawy ich właściwości przeciwmiażdżycowych. Dane interwencyjne wskazują, że wysiłek fizyczny o charakterze wytrzymałościowym sprzyja wzrostowi HDL-C oraz poprawie zdolności HDL do transportu cholesterolu, przy czym efekt ten zależy od objętości i intensywności treningu [234]. Palenie tytoniu wiąże się zarówno ze zmniejszeniem stężenia HDL-C, jak i istotnym upośledzeniem ich funkcji antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych. Zaprzestanie palenia prowadzi do częściowej normalizacji stężeń HDL-C oraz poprawy ich funkcjonalności, pod warunkiem braku istotnego przyrostu masy ciała [235]. Czynniki dietetyczne również modulują metabolizm HDL. Eliminacja tłuszczów trans wiąże się z korzystnymi zmianami profilu lipidowego, natomiast zwiększenie podaży SFA prowadzi wprawdzie do wzrostu HDL-C, lecz równoczesny wzrost LDL-C sprawia, że strategia ta nie przynosi korzyści klinicznych i nie jest rekomendowana [236]. Zamiana energii pochodzącej z tłuszczów na węglowodany proste powoduje obniżenie stężeń HDL-C, czego nie obserwuje się przy stosowaniu węglowodanów złożonych i diety bogatej w błonnik [236]. Spożycie alkoholu wiąże się ze wzrostem stężenia HDL-C wyłącznie w zakresie dawek niskich do umiarkowanych; jednak wobec braku dowodów na bezpieczeństwo takiej interwencji oraz udokumentowanego zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego, nowotworowego i uzależnienia i rekomenduje się całkowite zaprzestanie jego spożywania [1,199,211]. Podsumowanie wpływu modyfikacji niefarmakologicznej na poszczególne parametry profilu lipidowego znajduje się w **Tabeli 17.**

Uncorrected Proof

Tabela 17. Podsumowanie wpływu modyfikacji niefarmakologicznej na poszczególne parametry profilu lipidowego.

Wpływ modyfikacji niefarmakologicznych	TC i LDL-C/nie-HDL-C (ApoB)		TG		HDL-C	
Zmniejszenie spożycia izomerów trans kwasów tłuszczowych	+++	A	-		+++	A
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A	-		-	
Zwiększenie spożycia błonnika	++	A	-		-	
Zwiększenie spożycia błonnika rozpuszczalnego (beta-glukany, psyllium)	++	A	+	A	+	A
Zwiększenie udziału białka roślinnego w diecie	++	A	+	A	-	
Zmniejszenie spożycia jedno i dwucukrów	-		++	B	-	
Redukcja nadmiernej masy ciała	++	A	+++	A	++	A
Ograniczenie żywności ultraprzetworzonej	++	B	++	B	+	B
Całkowita eliminacja alkoholu	-		+++	A	-	
Zastosowanie żywności funkcjonalnej z fitosterolami	++	A	-		-	
Zastosowanie suplementów zawierających czerwony ryż drożdżowy (monakolina K)[#]	+++	A	+	B	-	
Zastosowanie suplementów zawierających kwasy tłuszczowe omega-3	-		+++	A	-	

**A, B, C – oznaczają poziom wiarygodności danych. Siłę wpływu danej interwencji oznaczono '+ 'lub '–' w następujący sposób: +++, zauważalny wpływ, ++ mniej wyrażony wpływ, + niewielki wpływ oraz – brak wpływu). # Decyzją EFSA z 28 lutego 2025 żadna dawka monakoliny K w preparatach nutarceutycznych nie jest rekomendowana.*

7.5. Wytyczne dotyczące skuteczności różnych diet w leczeniu zaburzeń lipidowych

Modyfikacja sposobu żywienia stanowi podstawowy element zarówno prewencji pierwotnej, jak i leczenia zaburzeń lipidowych, niezależnie od wyjściowego poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego. Aktualne wytyczne światowych towarzystw jednoznacznie podkreślają, że skuteczność interwencji dietetycznych wynika nie tylko z bilansu energetycznego, lecz przede wszystkim z jakości spożywanych produktów oraz struktury makroskładników diety [86,237]. Zgodnie z zaleceniami, spożycie SFA powinno zostać ograniczone do <10% całkowitej podaży energii, a u osób z hipercholesterolemią do <7%, przy

Uncorrected Proof

czym im mniej tym lepiej [1]. Nienasycone kwasy tłuszczowe typu trans pochodzenia naturalnego nie powinny przekraczać 1% wartości energetycznej diety, natomiast spożycie przemysłowych izomerów trans powinno być całkowicie eliminowane. Rekomenduje się zastępowanie SFA jednonienasyconymi (MUFA)i przede wszystkim wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (PUFA), co sprzyja obniżeniu stężeń LDL-C i poprawie ogólnego profilu lipidowego [237,238]. Zgodnie z polskimi normami żywienia, u osób zdrowych referencyjny udział energii z tłuszczu w diecie wynosi 30–40%, natomiast u pacjentów z nadwagą i otyłością zaleca się jego umiarkowane obniżenie w celu ułatwienia kontroli bilansu energetycznego. W zalecanym udziale energii z tłuszczu podkreśla się przewagę MUFA i PUFA, przy jednoczesnym ograniczeniu SFA oraz eliminacji przemysłowych izomerów trans [239]. Istotnym elementem zaleceń żywieniowych jest również odpowiednia podaż produktów roślinnych. Dzienne spożycie warzyw i owoców powinno wynosić co najmniej po 200 g, przy czym preferowane są warzywa oraz owoce spożywane w całości [1]. Węglowodany powinny pochodzić głównie z produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych oraz innych źródeł bogatych w błonnik, natomiast udział cukrów dodanych nie powinien przekraczać 10% podaży energii [237,238]. Regularne spożycie ryb, co najmniej 1–2 razy w tygodniu, w tym przynajmniej jednej porcji ryb tłustych, jest zalecane ze względu na korzystny wpływ długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 na stężenia triglicerydów oraz ryzyko sercowo-naczyniowe. W odniesieniu do alkoholu, co zostało już wspomniane powyżej, w kontekście leczenia dyslipidemii a także prewencji sercowo-naczyniowej nie rekomenduje się spożywania alkoholu [199,211,238]. Zróżnicowany wpływ poszczególnych komponentów diety na stężenia LDL-C i triglicerydów uzasadnia odmienne podejście dietetyczne u pacjentów z hipercholesterolemią oraz z hipertriglicerydemią, co zestawiono w **Tabeli 18.**

Tabela 18. Podsumowanie rekomendacji jak powinna wyglądać optymalna dieta hipolipemizującą dla pacjenta z hipercholesterolemią, a jak z wysokimi stężeniami TG.

	Pacjent z hipercholesterolemią	**Pacjent z wysokim stężeniem TG**
Spożycie tłuszczów	• Tłuszcze nasycone powinny stanowić <7% łącznej wartości energetycznej pożywienia (im mniej tym lepiej!); • Ograniczać produkty bogate w cholesterol • Zastąpić SFA → PUFA/MUFA	• Tłuszcze nasycone powinny stanowić <10% łącznej wartości energetycznej pożywienia
Spożycie węglowodanów	• Węglowodany o niskim indeksie glikemicznym (IG)/ładunku glikemicznym (ŁG) sprzyjają poprawie profilu lipidowego, natomiast wysokoprzetworzone produkty węglowodanowe mogą go pogarszać.	• Nadmierna podaż węglowodanów wpływa niekorzystnie na stężenie TG w osoczu. Spożycie węglowodanów w hipertriglicerydemii powinno być umiarkowane, zwykle w zakresie 40–50% wartości energetycznej pożywienia, z przewagą produktów o niskim IG/ŁG i

Uncorrected Proof

		ograniczeniem cukrów prostych oraz żywności wysokoprzetworzonej. • Spożycie cukrów dodanych nie powinno przekraczać 10% łącznej wartości energetycznej pożywienia (nie dotyczy to cukrów naturalnie występujących w owocach i produktach mlecznych).
Alkohol	• Całkowita eliminacja alkoholu	• Całkowita eliminacja alkoholu
Błonnik pokarmowy	• Błonnik pokarmowy, szczególnie frakcja rozpuszczalna, występujący w roślinach strączkowych, warzywach, owocach oraz pełnoziarnistych produktach zbożowych (np. owsianych i jęczmiennych), zmniejsza stężenie cholesterolu. • Błonnik pokarmowy w diecie jest dobrym zamiennikiem dla tłuszczów nasyconych i wpływa na zmaksymalizowanie korzyści w zmniejszeniu stężenia LDL-C i zminimalizowanie niepożądanego wpływu diety wysokowęglowodanowej na stężenie pozostałych lipoprotein. • Zalecane jest spożycie 25–40 g błonnika, z czego ≥7–13 g stanowi błonnik rozpuszczalny.	Wzbogacenie diety w błonnik, szczególnie rozpuszczalny, zmniejsza niekorzystny wpływ diety bogatowęglowodanowej na stężenie TG.
Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3	• Spożywanie ryb (co najmniej 2 razy w tygodniu, najlepiej tłustych) oraz produktów roślinnych bogatych w kwasy tłuszczowe omega-3 (EPA/DHA).	• Farmakologiczne dawki długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (2–4 g/dz.) zmniejszają stężenie TG (o około 30%) oraz poposiłkowy wzrost lipemii.
Preferowane produkty w diecie	• produkty pełnoziarniste; surowe i gotowane warzywa; owoce świeże lub mrożone; rośliny strączkowe (soczewica, fasola, bób, groch, ciecierzyca, soja); orzechy i nasiona; oliwa i inne oleje bogate w nienasycone kwasy tłuszczowe; chude i tłuste ryby; drób bez skóry; niskotłuszczowe produkty nabiałowe; świeża, nieprzetworzona żywność. • metody przygotowywania potraw: grillowanie, gotowanie w wodzie, gotowanie na parze.	

Skuteczność interwencji dietetycznych w leczeniu zaburzeń lipidowych zależy nie tylko od modyfikacji pojedynczych składników diety, lecz również od stosowania całościowych modeli żywieniowych. Modele te, oceniane w badaniach interwencyjnych i metaanalizach, wykazują zróżnicowany wpływ na stężenia LDL-C, TG oraz inne parametry lipidowe, a także na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe.

- **Dieta Portfolio**

Dieta Portfolio (nazwa pochodzi od metafory „portfela inwestycyjnego” – portfolio - w finansach) jest ściśle zdefiniowanym modelem żywieniowym opartym na produktach roślinnych, którego skuteczność w obniżaniu stężeń LDL-C wynika z jednoczesnego zastosowania kilku składników o addytywnym działaniu hipolipemizującym. Klasyczna wersja diety Portfolio obejmuje cztery podstawowe komponenty stosowane w określonych ilościach: białko roślinne, błonnik rozpuszczalny, fitosterole oraz orzechy, przy równoczesnym istotnym ograniczeniu SFA i cholesterolu pokarmowego [240-242]. Zalecana podaż białka roślinnego

Uncorrected Proof

wynosi około 50 g/dobę, głównie w postaci białka sojowego oraz roślin strączkowych. Błonnik rozpuszczalny (np. β-glukany, pektyny, psyllium) powinien być dostarczany w ilości 10–25 g/dobę, co odpowiada m.in. porcji owsa, jęczmienia, warzyw strączkowych i niektórych owoców. Fitosterole zaleca się w dawce 1,6–2,0 g/dobę, zwykle w postaci wzbogacanych margaryn lub jogurtów. Orzechy, przede wszystkim migdały, powinny być spożywane w ilości około 30 g/dobę [240,241]. W randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano, że każdy z powyższych komponentów obniża stężenie LDL-C o około 5–10%, natomiast ich łączne zastosowanie prowadzi do efektu addytywnego. Metaanaliza badań interwencyjnych wykazała, że dieta Portfolio obniża stężenie LDL-C średnio o około 17% (−0,7 mmol/l/30 mg/dl), a w warunkach metabolicznie kontrolowanych redukcja ta sięgała nawet 28–30%, co jest porównywalne z efektem farmakoterapii niską dawką statyny [240,241]. Ponadto, że wysoka adherencja do diety Portfolio wiąże się z istotnie niższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [242].

- **Diety roślinne**

Diety roślinne (*plant-based diets*) obejmują heterogenną grupę modeli żywieniowych, w tym diety wegańskie, wegetariańskie (lakto-, ovo-, lakto-owo-) oraz semi-wegetariańskie, które łączy ograniczenie lub eliminacja produktów pochodzenia zwierzęcego. W badaniach randomizowanych i metaanalizach modele te były najczęściej oceniane jako diety niskotłuszczowe, bogate w błonnik, o niskiej zawartości SFA i cholesterolu pokarmowego [199,238,243,244]. Metaanaliza RCTs wykazała, że diety roślinne prowadzą do istotnego obniżenia stężenia LDL-C średnio o 0,34 mmol/l (≈13 mg/dl) oraz cholesterolu całkowitego o 0,36 mmol/l (14 mg/dl), przy jednoczesnym obniżeniu non-HDL-C o około 0,30 mmol/l [243]. Wpływ na TG był zazwyczaj neutralny, natomiast w części badań obserwowano niewielkie obniżenie HDL-C, co nie ma znaczenia klinicznego i interpretowane jest jako efekt wtórny redukcji podaży tłuszczu ogółem [243]. Metaanaliza badań RCT dotyczących diet wegańskich potwierdziła istotną redukcję LDL-C (−0,44 mmol/l / -17 mg/dl), szczególnie u osób z nadwagą, cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym, przy jednoczesnej poprawie glikemii i redukcji masy ciała [244]. Korzystny wpływ diet roślinnych na profil lipidowy wynika głównie z istotnej redukcji spożycia SFA i cholesterolu, zwiększonej podaży błonnika pokarmowego oraz fitozwiązków, a także z efektu substytucji produktów zwierzęcych [199,238,243,244]. Diety roślinne stanowią bezpieczną i skuteczną strategię żywieniową wspierającą leczenie hipercholesterolemii, pod warunkiem odpowiedniego bilansowania składników potencjalnie krytycznych.

Uncorrected Proof

- **Dieta DASH**

Dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) została pierwotnie opracowana jako model żywieniowy ukierunkowany na leczenie nadciśnienia tętniczego, jednak liczne badania randomizowane i metaanalizy potwierdziły jej korzystny wpływ również na profil lipidowy, szczególnie u osób z nadwagą, otyłością oraz zespołem metabolicznym [245,246]. Dieta ta jest bogata w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste, niskotłuszczowe produkty mleczne oraz umiarkowane ilości ryb, drobiu i orzechów, przy jednoczesnym ograniczeniu tłuszczów nasyconych, cukrów dodanych i sodu [245]. Metaanaliza 22 RCTs wykazała, że stosowanie diety DASH prowadzi do istotnego obniżenia stężenia TC o około 5,0 mg/dl, LDL-C o ok. 5,3 mg/dl oraz VLDL-C o 3,3 mg/dl, przy braku istotnego wpływu na stężenia TG i HDL-C w populacji ogólnej. Jakość dowodów dla redukcji LDL-C została oceniona jako wysoka (GRADE). Korzystniejsze efekty obserwowano u osób z otyłością (BMI ≥30 kg/m²), podwyższonym wyjściowym stężeniem lipidów oraz przy krótszym czasie interwencji (≤8 tygodni) [245]. Mechanizmy odpowiedzialne za poprawę profilu lipidowego obejmują redukcję podaży SFA i cholesterolu pokarmowego, zwiększoną podaż błonnika pokarmowego oraz poprawę insulinowrażliwości, co wtórnie ogranicza wątrobową produkcję lipoprotein bogatych w cholesterol [246]. Z uwagi na udokumentowaną skuteczność, bezpieczeństwo oraz jednoczesny korzystny wpływ na ciśnienie tętnicze dieta DASH stanowi rekomendowany model żywieniowy wspierający leczenie dyslipidemii, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem i nadwagą [238,245,246].

- **Dieta Nordycka**

Dieta nordycka (*Nordic diet*) jest regionalnym modelem żywieniowym opartym na tradycyjnych produktach krajów Europy Północnej i Środkowo-Północnej. Charakteryzuje się wysokim spożyciem pełnoziarnistych zbóż (szczególnie żyta, owsa i jęczmienia), warzyw (w tym warzyw korzeniowych i kapustnych), owoców jagodowych, roślin strączkowych, ryb (zwłaszcza tłustych ryb morskich), oleju rzepakowego jako głównego źródła tłuszczu oraz ograniczeniem cukrów dodanych, produktów wysokoprzetworzonych i czerwonego mięsa [247-249]. W metaanalizie obejmującej 5 RCTs dieta nordycka prowadziła do istotnego obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego o −0,38 mmol/l (-15 mg/dl) oraz LDL-C o −0,30 mmol/l (-12 mg/dl), przy neutralnym wpływie na stężenia HDL-C i TG. Równocześnie obserwowano istotną redukcję skurczowego (−4,0 mmHg) i rozkurczowego (−2,1 mmHg) ciśnienia tętniczego [248]. W innej metaanalizie obejmującej zarówno badania kohortowe, jak

Uncorrected Proof

i RCT wykazano, że wyższa adherencja do diety nordyckiej wiąże się z obniżeniem ryzyka całkowitych zdarzeń sercowo-naczyniowych o około 7%, udaru mózgu oraz cukrzycy typu 2, a w badaniach interwencyjnych powoduje niewielką, lecz istotną redukcję LDL-C (−0,26 mmol/l / -10 mg/dl), non-HDL-C oraz apolipoproteiny B. Efekty te oceniono jako „małe, ale klinicznie istotne" [247]. Z uwagi na korzystny wpływ na profil lipidowy, ciśnienie tętnicze oraz szeroki kontekst prewencji kardiometabolicznej, dieta nordycka stanowi bezpieczny i skuteczny model żywieniowy wspierający leczenie dyslipidemii, szczególnie w populacjach europejskich [247-249].

- **Dieta śródziemnomorska**

Dieta śródziemnomorska jest najlepiej udokumentowanym modelem żywieniowym w prewencji chorób sercowo-naczyniowych i stanowi punkt odniesienia dla innych interwencji dietetycznych. Charakteryzuje się wysokim spożyciem warzyw, owoców, produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych, orzechów oraz oliwy z oliwek jako głównego źródła tłuszczu, umiarkowanym spożyciem ryb i niskim udziałem czerwonego mięsa oraz żywności wysokoprzetworzonej. Pewną słabością diety śródziemnomorskiej są nieznacznie odmienne definicje w różnych krajach Morza Śródziemnego, co czasami utrudnia bezpośrednie porównania i zestawienia dostępnych wyników badań. W przeciwieństwie do diet ukierunkowanych wyłącznie na modyfikację profilu lipidowego, skuteczność diety śródziemnomorskiej wynika z jej kompleksowego wpływu na wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniach randomizowanych i metaanalizach wykazano, że jej stosowanie prowadzi do umiarkowanego obniżenia stężenia LDL-C (zwykle do około 5%), non-HDL-C oraz TC, przy zazwyczaj neutralnym wpływie na stężenie TG [250-252]. Jednocześnie obserwuje się poprawę kontroli glikemii, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz redukcję markerów stanu zapalnego [251,253]. Największą wartością diety śródziemnomorskiej pozostaje jednak jej wpływ na twarde punkty końcowe. W badaniach kohortowych oraz randomizowanych wykazano istotną redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, udaru mózgu oraz śmiertelności całkowitej, niezależnie od stosunkowo niewielkich zmian stężeń lipidów [250-253]. Z tego względu dieta śródziemnomorska stanowi bezpieczny i skuteczny model żywieniowy wspierający leczenie dyslipidemii oraz długoterminową prewencję sercowo-naczyniową [199].

Dostępne dane wskazują, że skuteczność interwencji dietetycznych w leczeniu zaburzeń lipidowych różni się w zależności od zastosowanego modelu żywieniowego, jego struktury

Uncorrected Proof

oraz stopnia adherencji. Modele oparte na solidnych podstawach dowodowych wykazują powtarzalny, choć zróżnicowany wpływ na stężenia LDL-C, TG oraz lipoprotein proaterogennych, a w przypadku niektórych diet również na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Warto podkreślić, że najnowszy dokument ekspercki AHA 2026 na temat rekomendacji dietetycznych w celu poprawienia zdrowia sercowo-naczyniowego konsumuje wszystkie powyższe zalecania (poza rekomendacją ograniczenia spożycia alkoholu, w porównaniu z całkowitym zaprzestaniem rekomendowanym w niniejszych Wytycznych) [254]. Porównanie skuteczności omawianych modeli żywieniowych przedstawiono w **Tabeli 19**

Tabela 19. Rekomendowane diety w leczeniu zaburzeń lipidowych.

Rekomendacje:	Klasa	Poziom
Zaleca się stosowanie **diety Portfolio**, która łączy błonnik rozpuszczalny, fitosterole, soję i orzechy w celu obniżenia stężenia LDL-C o około 17–30% oraz poprawy innych parametrów lipidowych, w tym nie-HDL-C (~14%), apolipoproteiny B (~15%), cholesterolu całkowitego (~12%) i triglicerydów (~16%).	I	A
Zaleca się stosowanie **diet roślinnych**, które oparte na produktach nieprzetworzonych, prowadzą do obniżenia stężenia LDL-C (~10%), cholesterolu całkowitego (~7%) i apolipoproteiny B (~14%), przy zwykle neutralnym wpływie na triglicerydy. Stanowią bezpieczną i skuteczną strategię żywieniową wspierającą leczenie dyslipidemii.	I	A
W leczeniu zaburzeń lipidowych należy rozważyć **dietę DASH**, bogatą w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste oraz nabiał o obniżonej zawartości tłuszczu, która poprawia ciśnienie tętnicze i umiarkowanie obniża stężenie LDL-C do ~7% oraz cholesterolu całkowitego (3-7%). Stanowi bezpieczny i skuteczny model żywienia wspierający leczenie dyslipidemii.	IIa	A
W leczeniu zaburzeń lipidowych należy rozważyć **dietę nordycką**, opartą na pełnych ziarnach (zwłaszcza owsie, życie i jęczmieniu), warzywach, owocach jagodowych, roślinach strączkowych, rybach oraz oleju rzepakowym, która prowadzi do obniżenia stężenia LDL-C o 6–8%, nie-HDL-C o 5–7% oraz cholesterolu całkowitego o 7–8%, przy zwykle neutralnym wpływie na triglicerydy. Stanowi bezpieczny i skuteczny model żywienia wspierający leczenie dyslipidemii.	IIa	B
W leczeniu zaburzeń lipidowych należy rozważyć **dietę śródziemnomorską**, opartą na warzywach, owocach, produktach pełnoziarnistych, roślinach strączkowych, rybach i oliwie z oliwek, która wykazuje działanie kardioprotekcyjne. To dieta o największej liczbie dowodów na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Jej stosowanie prowadzi do obniżenia stężenia LDL-C, nie-HDL-C oraz cholesterolu całkowitego do ok. 5% przy zwykle neutralnym wpływie na triglicerydy. Stanowi bezpieczny i skuteczny model żywienia wspierający leczenie dyslipidemii.	IIa	A

Uncorrected Proof

7.6. Znaczenie nutraceutyków i suplementów diety

Żywność funkcjonalna/nutraceutyki mają potencjalnie istotne czynnościowo działanie, mające na celu wspomaganie diety w osiąganiu celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu całkowitego oraz poszczególnych frakcji. Co ciekawe większość produktów naturalnych wykazuje działania plejotropowe podobne do statyn (choć to w tym przypadku niepoprawna nazwa), wpływając nie tylko na profil lipidowy, ale także na stężenie glukozy, insulinooporność, sztywność naczyń, ciśnienie krwi, zapalenie czy stres oksydacyjny [255]. Produkty pochodzenia naturalnego są bardzo bezpieczne – choć również mogą wchodzić w interakcje lekowe i powodować działania niepożądane, pod warunkiem stosowania się do zalecanych dawek, zachowania jakości produkcji i braku występowania zanieczyszczeń lub substancji dodatkowych (np. cytrynina w czerwonym ryżu czy piperyna w kurkuminie). Dlatego też od kilku lat oprócz skupiania się na właściwościach nutraceutyków, producenci i eksperci bardzo poważnie podchodzą do kwestii bezpieczeństwa i jego odpowiedniego monitorowania i sprawozdawania wystąpienia wszystkich działań niepożądanych (*nutrivigilance*) [266,267]. Poniżej przedstawiono tylko kilka przykładów nutraceutyków z udokumentowanymi właściwościami hipolipemizującymi; pełna lista rekomendowanych produktów naturalnych znajduje się w **Tabeli 20**.

Eksperci niniejszych Wytycznych dokonali określonych modyfikacji rekomendacji ILEP (2017 oraz 2019) oraz Wytycznych PTL 2021 co do rekomendacji stosowania nutraceutyków w zaburzeniach lipidowych [1,258,259]. Modyfikacje te wynikają z kilku kluczowych aspektów: (1) dostępnych nowych badań i analiz, (2) rekomendacji Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) nt. czerwonego ryżu (2025) [260], (3) rekomendacji europejskich – ESC/EAS 2025 [86] oraz amerykańskich 2026 [191], które nie zalecają stosowania nutraceutyków, suplementów diety ani witamin, wg. których bezpieczeństwo i skuteczność w obniżaniu poziomu LDL-C nie zostały udokumentowane w kontekście zmniejszenia ryzyko wystąpienia ASCVD (III B).

W tym kontekście należy wyraźnie podkreślić, że podobnie jak w przypadku diety i jej komponentów, jest mało prawdopodobne, by oczekiwać dużych (i odpowiednio długich) badań randomizowanych dla nutraceutyków czy suplementów diety, których rolą jest uzupełnienie nieoptymalnej diety i wpływ na wybrany czynnik ryzyka; niezależnie takie badania dostępne są tylko dla czerwonego ryżu, kwasów omega-3 (pozytywne tylko dla ikozapentu etylowego) oraz fitosteroli [258]. Znaczenie produktów naturalnych w redukcji cholesterolu i triglicerydów powinna być zawsze rozpatrywana wyłącznie jako terapia adiuwantowa/wspomagająca i optymalizująca dietę, tym samym nutraceutyki nigdy nie powinny być stosowane jako

Uncorrected Proof

zamiennik leczenia hipolipemizującego i stosowane w przypadku wskazań do wdrożenia terapii (z wyjątkowymi sytuacjami u pacjentów w prewencji pierwotnej z nietolerancją statyn) [261]. Stąd też powoływanie się na badanie SPORT, jako udowadniającego nieskuteczność suplementów diety wydaje się nieuzasadnione z co najmniej kilku przyczyn - w badaniu porównano tylko wybrane nutraceutyki (w tym te, które nigdy nie były rozpatrywane w kontekście redukcji cholesterolu jak np. cynamon) z rosuwastatyną 5 mg (co jest z założenia niezasadne), oceniano tylko po 28 dniach (pełen efekt nutraceutyków powinniśmy oceniać podobnie jak w przypadku diety po min. 3-6 miesiącach), kończąc na niewłaściwych dawkach poszczególnych nutraceutyków (mniejsza niż wówczas rekomendowana dawka czerwonego ryżu 2.4 mg; czy mała dawka steroli - 1.6 g) o trudnej do weryfikacji jakości [262]. Jeśli jednak założymy ze zarówno badanie SPORT, jak i wytyczne ESC/EAS 2025 oraz wytyczne amerykańskie (2026) miały na celu zmniejszenie stosowania suplementów diety (musimy pamiętać ze Polska to jeden z największych rynków suplementów na świecie - w 2024 r. sprzedaż osiągnęła wartość 7,1–7,5 mld zł, z dynamiką wzrostu 7–10% r/r), to niniejsze Wytyczne zdecydowanie popierają takie stanowisko, ale wciąż dopuszczają wspomaganie diety nutraceutykami o udowodnionej skuteczności obniżania cholesterolu (dlatego w niniejszych Wytycznych pozostawiliśmy wyłącznie nutraceutyki z siłą dostępnych danych na poziomie zaleceń I oraz IIa) u pacjentów niskiego do umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego niewymagających leczenia, w prewencji pierwotnej z nietolerancją statyn lub u tych, którzy pomimo naszych starań nie chcą stosować statyn (nawet 7-10% pacjentów) [263]. Zalecania te wynikają także z braku efektywności działań zapobiegawczych i leczenia pacjentów w prewencji pierwotnej (wczesna interwencja w zdrowie serca i naczyń) oraz nieadherencji do diety i zmiany stylu życia, co może dotyczyć nawet 75% pacjentów w Polsce [12]; natomiast właściwa suplementacja nutraceutykami jako element wspomagania diety i wczesnej prewencji może mieć wpływ na zdrowie populacyjne [261].

- **Fitosterole i stanole**

Głównymi fitosterolami są sitosterol, kamapsterol i stigmasterol. Występują one naturalnie w tłuszczach roślinnych, warzywach, świeżych owocach, produktach pełnoziarnistych oraz roślinach strączkowych. Obecnie dodawane są do niektórych margaryn i jogurtów. Dzienne spożycie 2g fitosteroli lub stanoli (syntetyzowane ze steroli roślinnych; naturalnie występują w owocach, orzechach, zbożach i olejach roślinnych) przekłada się na obniżenie stężenia LDL-C i TC o ok 7-10% [264,265]. W najnowszej meta-analizie 109 RCTs wskazano, że spożycie fitosteroli w diecie może istotnie obniżyć stężenie cholesterolu całkowitego (średnia różnica

Uncorrected Proof

[MD, *mean difference*] -13,41; p<0,001), LDL-C (-12,57, p<0,001) oraz stężenie triglicerydów (-6,34; p<0,001), a także, w kontekście innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego - poziom skurczowego ciśnienia krwi (-2,10, p<0,001), poziom ciśnienia rozkurczowego (-0,83; p=0,032), bez wpływu na CRP, stężenie glukozy, hemoglobiny glikowanej, IL-6, BMI, WC czy masę ciała [266].

- **MUFA oraz PUFA.**

Na szczególną uwagę w tej grupie zasługują nienasycone kwasy tłuszczowe n-3. Ich spożywanie w ilości 2-4 g/dobę przekłada się na redukcję TG o około 25-30%, a także istotną redukcję markerów zapalnych (CRP). Taka suplementacja może jednak przełożyć się tylko na niewielką (ok 5%) redukcję stężeń LDL-C. Najnowsze dane wskazuję, że leczenie MUFA (podobnie jak zastosowanie kwasów omega-6) wykazuje najczęściej działanie neutralne i nie przekłada się na istotne korzyści kliniczne, stąd redukując zawartość tłuszczy w diecie, przede wszystkim powinniśmy skupić się na ich jakości i zamianie SFA w omega-3 PUFA [267]. Stosowanie n-3 PUFA zalecane jest w leczeniu hipertriglicerydemii u pacjentów z wysokimi stężeniami TG jako adiuwant do leczenia farmakologicznego, a dane z zastosowaniem wysoce oczyszczonego kwasu eikozapentaenowego (IPA; ikozapent etylowy) wskazują także, że ten efekt związany z istotnym obniżeniem stężenia TG przekłada się na istotną 25% redukcję incydentów sercowo-naczyniowych. Dlatego najnowsze rekomendacje wskazują na istotną rolę kwasów omega-3 szczególnie IPA u chorych z rozpoznaną ASCVD [268]. Znaczenie PUFA potwierdza także najnowsza meta-analiza, której celem było zbadania odpowiedzi LDL-C na diety o wyższym stosunku PUFA do SFA (P:S) w porównaniu z dietami izoenergetycznymi, o dopasowanej zawartości tłuszczu całkowitego i niższym stosunku P:S u zdrowych dorosłych. Na podstawie wyników 24 badań randomizowanych (n=1011) wykazano, że diety o wyższym stosunku P:S (mediana stosunku P:S 1,2; PUFA 10,6% kcal; SFA 8,0% kcal; i MUFA 12,6% kcal) istotnie bardziej obniżały stężenie cholesterolu LDL (MD -9,83 mg/dl) w porównaniu z dietami o niższym stosunku P:S (mediana stosunku P:S 0,4; PUFA 4,4% kcal; SFA 12,5% kcal; i MUFA 14,6% kcal). Diety o wyższym stosunku P:S w porównaniu z dietami o niższym stosunku P:S obniżały poziom cholesterolu LDL nawet o 16 mg/dl, gdy diety testowe różniły się zawartością kwasów tłuszczowych nasyconych (≥2% kcal), ale nie w przypadku diety dopasowanej pod względem zawartości SFA. Badanie to po raz kolejny podkreśla znaczenie nie tylko diet hipolipemizujących, ale jakościowych w których SFA zastąpiono wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi [269].

Uncorrected Proof

- **Bergamota (*Citrus bergamia*)**

W kontekście niniejszych Wytycznych, należy wspomnieć o bergamocie, co do której klasa rekomendacji zmieniła się z IIa B do I B, co wynika z nowych badań oraz analiz podkreślających jej skuteczność i bezpieczeństwo.

Bergamota to potoczna nazwa owocu *Citrus bergamia Risso*; różni się od innych owoców cytrusowych składem, szczególnie bogatym w flawonoidy (takie jak neoeriocytryna, neohesperydyna, naryngina, rutyna, neodesmina, rhoifolina, poncyryna) [270,271]. Ze skórki bergamoty wyizolowano frakcję wzbogaconą w 3-hydroksy-3-metyloglutarylowe flawonony (HMGF: brutierydyna, melitydyna i HMG-neoeriocytryna), które działają jak statyny, hamując reduktazę HMG-CoA i ACAT CAT (acylotransferaza acylo-CoA:cholesterol), zmniejszając tworzenie estrów cholesterolu oraz ograniczając transport cholesterolu we krwi. Bergamota zawiera także narynginę, która podobnie jak neoeriocytryna, melitydyna i rutyna hamuje utlenianie cholesterolu LDL, aktywuje kinazę aktywowaną przez adenozynomonofosforan (AMPK) i wykazuje aktywność wychwytującą wolne rodniki, co wskazuje na mechanizm antyoksydacyjny i przeciwmiażdżycowy [270,271]. Dostępne są także badania wskazujące, że bergamota zwiększa wydalanie cholesterolu z kałem, zmniejszając jego wchłanianie jelitowe oraz zwiększając obrót i wydalanie kwasów żółciowych (działając podobnie do ezetymibu) [271,272].

Jej skuteczność potwierdzono w licznych badaniach. W prospektywnym, kontrolowanym placebo badaniu Gliozzi *i wsp*. [273], 77 pacjentów z dyslipidemią mieszaną podzielono na 5 grup otrzymujących placebo, rosuwastatynę 10 mg, rosuwastatynę 20 mg, bergamotę 1000 mg (frakcję polifenolową, BPF) oraz bergamotę 1000 mg + rosuwastatyna 10 mg. Po 4 tygodniach leczenia LDL-C zmniejszyło się z wartości wyjściowej 4,94 mmol/l (191±3 mg/dl) do 2,97 mmol/l (115±4 mg/dl) (spadek: –1,96 mmol/l / 75,8 mg/dl) po rosuwastatynie 10 mg, do 2,26 mmol/l (87,3 mg/dl) (–2,69 mmol/l /104 mg/dl) po rosuwastatynie 20 mg, do 2,92 mmol/l (113±4 mg/dl) (–2,02 mmol/l / 78,1 mg/dl) po BPF 1000 mg oraz do 2,33 mmol/l (90±3 mg/dl) (–2,61 mmol/l / 100,9 mg/dl) po połączniu rosuwastatyny 10 mg + BPF 1000 mg. U pacjentów przyjmujących połączenie lub monoterapię opartą na BPF wykazano także redukcję biomarkerów oksydacyjnych uszkodzeń naczyniowych, w tym malonyldialdehydu (MDA) oraz utlenionych form LDL-C [273]. W kolejnym badaniu z zastosowaniem bergamoty (1300 mg/dzień) u pacjentów z zespołem metabolicznym (MetS) i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD) wykazano, że nutraceutyk wpływa na istotna redukcję sdLDL i TG, zwiększa stężenie HDL-C oraz powoduje istotny spadek stężenia glukozy w surowicy,

Uncorrected Proof

transaminaz, γ-glutamylotransferazy (GGT) oraz biomarkerów zapalnych - hs-CRP i czynnika martwicy nowotworów-α (TNF-α). Stężenie aterogennych sdLDL zmniejszyło się istotnie (–35%), podczas gdy lbLDL wzrosło (+38%; $p<0,05$ dla obu analiz) w porównaniu z wartościami wyjściowymi [271,274]. Do kolejnego badania włączono 237 pacjentów z (grupa A) hipercholesterolemią (LDL-C >3,36 mmol/l (>130 mg/dl)) leczonych bergamotą (500 mg/dzień), (B) z hiperlipidemią mieszaną leczonych bergamotą (1000 mg/dzień), (C) z MetS leczonych placebo (grupa referencyjna) oraz (D) osób z zaburzeniami lipidowymi, którzy przerwali terapię simwastatyną z powodu mięśniowych działań niepożądanych (bergamota 1500 mg/dzień). Wyniki wykazały działanie obniżające lipidy zależne od dawki (grupy A i B odpowiednio LDL-C: –24,1% i –30,6%, TG: –28,2% i –37,9%, HDL-C: +22,3% i +40,1%, $p<0,001$ dla wszystkich analiz) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Grupa C (placebo) nie wykazała istotnych obniżeń cholesterolu w surowicy, natomiast w grupie D zaobserwowano istotną redukcję LDL-C i TG (–25,0% i –27,6%, odpowiednio; $p<0,001$ dla wszystkich porównań), bez działań niepożądanych [123]. Powyższe wyniki zostały potwierdzone w największej meta-analizie sieciowej 131 badań z 13062 uczestnikami, w której wykazano, że bergamota była najskuteczniejszym nutraceutykiem w redukcji stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL (−1.21 mmol/l / −46.8 mg/dl [276]. Także najnowsze badania, w tym badania randomizowane, z bergamotą lub preparacie złożonym opartym na bergamocie potwierdzają dużą skuteczność hipolipemizującą tego produktu naturalnego [277-280]. Fogacci *i wsp.* [279] przeprowadzili podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo, trzyramienne badanie kliniczne z grupami równoległymi u 90 dorosłych osób (30 w każdej grupie) leczonych przez 12 tygodni dwoma różnymi dawkami wysoko standaryzowanego fitokompleksu bergamotowego. Na koniec leczenia obie testowane dawki ekstraktu z bergamotki (350 i 700 mg/dzień) istotnie poprawiły dyslipidemię aterogenną i wrażliwość na insulinę ($p<0,05$) w porównaniu z placebo. TC zmniejszył się o 13,2±2,1%, LDL-C o 17,7±3,2%, non-HDL-C o 17,5±3,1%, TG o 16,6±3,3%, TG/HDL-C o 22,5±4,4%, indeks HOMA-IR o 12,2±2,1%, GGT o 22,2±4,6% oraz hs-CRP o 17,9 ±3,4% w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p<0,05$) i w porównaniu z placebo ($p<0,05$). Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej i reaktywność śródbłonka poprawiły się względem wartości wyjściowych oraz względem placebo - tylko w grupie leczonej wysoką dawką (700 mg/dzień; $p<0,05$) [279]. Należy również podkreślić, że dostępne badania kliniczne przy dawkach między 500 a 1500 mg/dzień wykazały dobry profil bezpieczeństwa, bez żadnych istotnych działań niepożądanych.

Uncorrected Proof

- **Czerwony ryż drożdżowy**

Mechanizm zawartych w fermentowanym ryżu barwników jest identyczny ze statynami. Wynika to z faktu, iż zawarta w nim monakolina K jest cząsteczką identyczną z lowastatyną [261]. Stąd jego spożywanie, nawet w niewielkiej dawce (wraz z innymi składnikami ryżu czerwonego, w tym inne monakoliny L, J, M, steroli, kwasów wielonienasyconych, izoflawonów, kwasu dimerumowego, czy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)) istotnie wpływa na wiele parametrów, w tym na istotną redukcję cholesterolu LDL, nawet o 15-20% (w zależności od grupy badanej oraz wyjściowego stężenia LDL-C) [276].

Opinie EFSA dotyczące monakoliny K zawartej w czerwonym ryży drożdżowym, począwszy od pierwszej z sierpnia 2018 r. [281], poprzez decyzję z czerwca 2022 r. (dopuszczające dawki mniejsze niż 3 mg - rozporządzenie Komisji (UE) 2022/860 z dnia 1 czerwca 2022 r. zmieniające załącznik III do rozporządzenia (WE) nr 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do monakolin z czerwonego ryżu drożdżowego) [282], a przede wszystkim ze lutego 2025 roku [260] wskazująca, że nie ma bezpiecznej dawki monakoliny K to przykład błędnej interpretacji licznych dostępnych danych naukowych, czego w żaden sposób nie da się wytłumaczyć. W okresie 2018-2022 pojawiło się bowiem wiele badań i analiz, wskazujących, że decyzją dotycząca ograniczenia dawki mogła być niewłaściwa, i że dawki do 10 mg (podobnie jak dane dotyczące lowastatyny 10 mg) są bezpieczne, a przypadki działań niepożądanych ekstremalnie rzadkie, nie mówiąc, że nie można do końca potwierdzić ich przyczynowości [283-285]. Co więcej, dane rzeczywiste oceniające bezpieczeństwo ryżu czerwonego wśród osób przyjmujących te preparaty czy też dane z oficjalnych rejestrów monitorujących działania niepożądane (FAERS i CAERS) wykazały, że monakolina K w preparatach ryżu czerwonego jest bardzo bezpieczna [286-288]. Dane rzeczywiste osób przyjmujących preparaty wykazały bowiem, że całkowity wskaźnik zgłaszania działań niepożądanych wynosi tylko 0,049% na prawie 3,9 miliona narażonych konsumentów. Spośród 1186 przypadków - 28 (0,0007% narażonych konsumentów) obejmowało podejrzenie poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), z czego po bardzo wnikliwym badaniu, 9 przypadków (0,0002% narażonych konsumentów) i 12 działań niepożądanych zostało ocenionych przez producenta jako poważne i potencjalnie związane z narażeniem na wyżej wymieniony nutraceutyk na bazie RYR [286]. Ocena na podstawie baz raportujących działania niepożądane oraz danych z dostępnego piśmiennictwa wykazała natomiast, ze oceniając wszystkie zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego od września 2013 r. (kiedy odnotowano pierwszy potencjalny przypadek związany ze spożyciem RYR) do 30 września 2023 r., w bazie danych FAERS zgłoszono 363 879 przypadków, przy czym liczba

Uncorrected Proof

przypadków związanych ze spożyciem RYR była bardzo mała i stanowiła 0,008% przypadków. W tym samym okresie zgłoszono 27 032 przypadki zaburzeń czynnościowych wątroby i dróg żółciowych, a przypadki przypisywane spożyciu RYR stanowiły 0,01% wszystkich przypadków [288]. Biorąc pod uwagę te – bardzo korzystne dla monakoliny K dane - EFSA zdecydowała, że monakolina K z ryżu czerwonego powinna być zakazana w preparatach nutraceutycznych [260]. Bez względu jednak na fakt, że autorzy niniejszych Wytycznych nie zgadzają się z taką interpretacją danych i decyzją dotyczącą RYR, opinia EFSA i jej konsekwencje regulacyjne docelowo spowodują wycofanie preparatów ryżu czerwonego z rynku (prawdopodobnie nastąpi to w 3 kwartale 2027), stąd nie może on być częścią niniejszych rekomendacji.

Reasumując, bardzo wybrane produkty naturalne o udowodnionych właściwościach hipolipemizujących i bezpieczeństwie (*nutrivigilance*) mogą być dobrym rozwiązaniem dla pacjentów: (1) we wczesnej farmakoterapii dyslipidemii niekwalifikujących się do leczenia statynami, (2) w prewencji pierwotnej niewyrażających zgody na leczenie statynami oraz (3) w prewencji pierwotnej z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn.

Tabela 20. Rekomendacje stosowania nutraceutyków w leczeniu zaburzeń lipidowych.

Nazwa	Rekomendowane dawkowanie	Oczekiwana redukcja LDL-C	Klasa rekomendacji	Poziom rekomendacji
Inhibitory wchłaniania cholesterolu z jelit				
Sterole i stanole roślinne	400–3000 mg	–8% do –12%	**IIa**	**A**
Błonnik rozpuszczalny *(beta-glukan, psyllium, glukomannan)*	5–15 g	–5% do –15%	**IIa**	**A**
Inhibitory syntezy wątrobowej cholesterolu				
Czosnek	5-6 g (wyciąg)	–5% do –10%	**IIa**	**B**
Pantetyna *(pochodna witaminy B5)*	600-900 mg	-5%	**IIa**	**B**
Bergamota	400-1000 mg (frakcje polifenoli, BPF)	-15% do -25%	**I**	**B**
Induktory wydalania cholesterolu LDL				
Berberyna	500-1500 mg	-15% do -20%	**I**	**A**
Inne nutraceutyki o mieszanych właściwościach				
Wielonienasycone kwasy omega-3*	2-4 g	do 6%*	**I**	**A**
Spirulina	400-800 UI	–5% do –10%	**IIa**	**B**

Uncorrected Proof

Kurkumina	3 mg/kg mc**	–5% do –10%	**IIa**	**A**
Karczoch	1-3 g (wyciąg z liści)	–5% do –15%	**IIa**	**B**

**Należy zwrócić uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia migotania przedsionków; *dotyczy tylko ikozapentu etylowego; w Polsce dostępne są tylko produkty zawierające mieszaninę EPA/DHA, bez potwierdzonej roli w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych; **niektóre suplementy zawierają nawet 500-1000 mg kurkuminoidów w jednej dawce.*

8. Zasady leczenia farmakologicznego zaburzeń lipidowych

8.1. Statyny

Statyny są obecne w praktyce klinicznej od 32 lat – jeśli założymy wyniki badania 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) z simwastatyną lub ponad 50 lat - zakładając pierwsze badania prof. Akiro Endo, wynalazcę statyn (mewastatyny; ML-236B) [289]. Aktualnie stosuje się przede wszystkim dwa najsilniejsze leki z tej grupy, tj. atorwastatynę i rosuwastatynę, coraz częściej zastosowanie znajduje także pitawastatyna, która jest dostępna na rynku polskim i europejskim od 2021 r. (od maja 2026 także w postaci SPC z ezetymibem), która jest 3 najsilniejszą statyną (w dawce 4 mg może redukować stężenie LDL-C nawet o średnio 47%) [290].

Statyny hamują reduktazę hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), która jest kluczowym enzymem w syntezie cholesterolu w hepatocytach, czego następstwem jest nasilenie aktywności receptorów LDL na tych komórkach i wzrost klirensu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B-100, tj. LDL oraz remnantów VLDL [4]. W badaniach porównawczych atorwastatyna i rosuwastatyna w dawce 10 mg/d po 6 tygodniach leczenia zmniejszyły stężenie LDL-C odpowiednio o 36,8% i 45,8%, w dawce 20 mg/d o 42% i 52,4%, a w dawce 40 mg/d o 47,8% i 55% [291]. Dostępne badania *head-to-head* wskazują, że w odpowiadających dawkach wg reguły Robertsa rosuwastatyna wykazuje o ok. 6-8% silniejsze działanie hipolipemizujące [1,291]. Statyny umiarkowanie obniżają stężenie trójglicerydów. Atorwastatyna w dawkach 10 mg/d, 20 mg/d i 40 mg/d odpowiednio o 20%, 22,6% i 26,8% natomiast rosuwastatyna w tych samych dawkach odpowiednio o 19,8%, 23,7%, 26,1%. Pitawastatyna w najwyższej dawce 4 mg redukowała stężenie TG nawet o 28.1% [290].

Pomimo powszechnej dostępności statyn we wszystkich dawkach i niskiej ceny, najnowsze dane wskazują, że najwyższe dawki statyn stosuje wciąż niewielu lekarzy (i pacjentów): rosuwastatynę (40 mg) - niewiele ponad 6.3% osób (wzrost tylko o 1% w ostatnich 5 latach), z istotnym wzrostem dawki 20 mg z 19.7 do 27.83%, atorwastatynę (80 mg) stosuje tylko 3.07% (wzrost z 1,3%), a dawkę 40 mg - 19.85% (19% w roku 2021). Podobnie jest w przypadku pitawastatyny, gdzie najwyższą dawkę 4 mg stosuje niewiele ponad 1/3 pacjentów

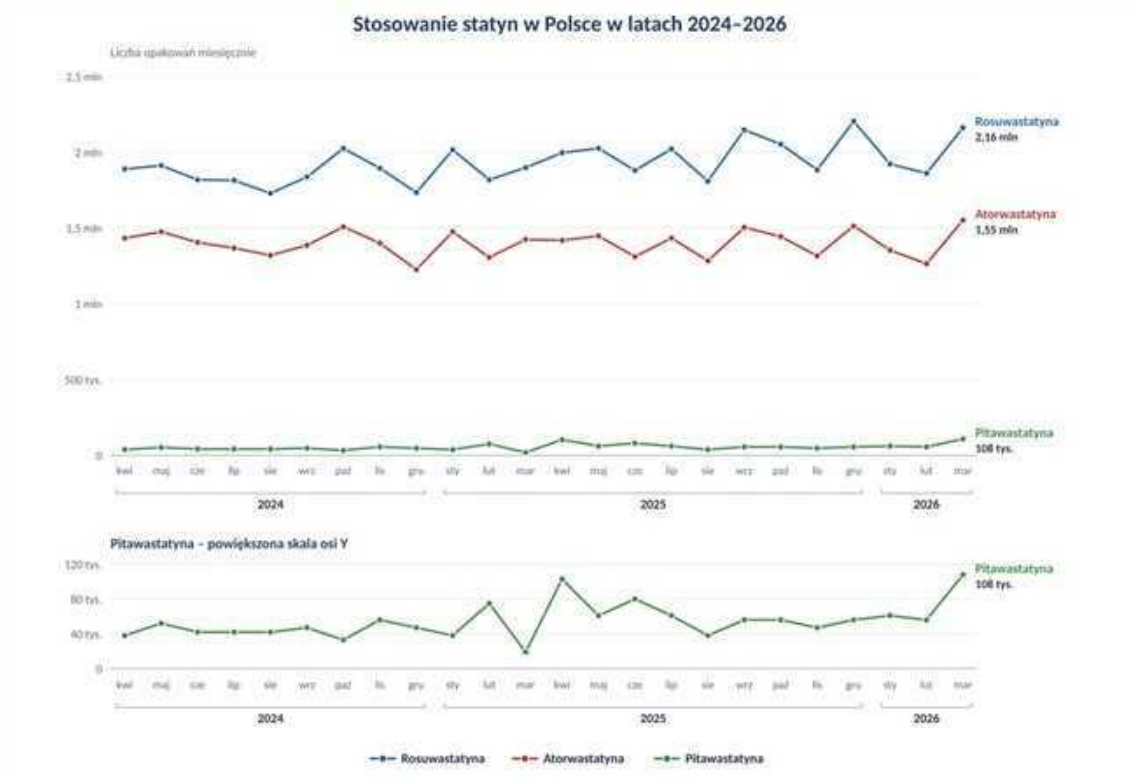
Uncorrected Proof

stosujących ten lek (36,62%). (**Rycina 9**). Analizując trendy stosowania poszczególnych statyn (oceniając liczbę sprzedanych opakowań) w ostatnich 2 latach (kwiecień 2024 - marzec 2026) można zaobserwować ogólny wyraźny wzrost stosowania statyn o prawie 14% (04/24 vs 03/26), w tym dla rosuwastatyny o 14.3% (04/24 vs 03/26), ponad 2,5-krotny wzrost dla pitawastatyny oraz niewielki wzrost sprzedaży preparatów atorwastatyny (8.4%) (**Rycina 10**).

Rycina 9. Częstość przepisywania dawek rosuwastatyny, atorwastatyny i pitawastatyny w Polsce (dane z marca 2026 r. na podstawie IMS). MAT (*Moving Annual Total*) marzec 2026 – udział w rynku ilościowym (SO): rosuwastatyna (58.07%), atorwastatyna (40,02%), pitawastatyna (1,91%).



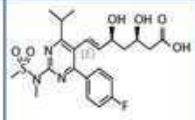
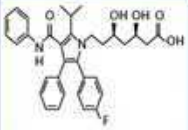
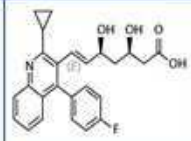
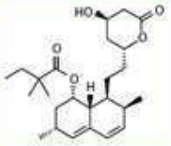
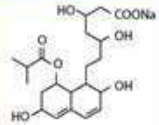
Rycina 10. Trendy stosowania poszczególnych statyn (oceniając liczbę sprzedanych opakowań) w ostatnich 2 latach (kwiecień 2024 - marzec 2026).



Uncorrected Proof

Znaczenie statyn w poszczególnych grupach pacjentów jest różne, np. bezpieczną statyną u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest atorwastatyna, natomiast u osób starszych rosuwastatyna w umiarkowanych dawkach, której profil bezpieczeństwa jest w tej grupie najwyższy (zaraz po pitawastatynie) [292]. Należy też podkreślić, że obecnie nie rekomendujemy stosowania simwastatyny (szczególnie w dawce 80 mg, ze względu na działania niepożądane), ale jeśli pacjent ma osiągnięty cel terapeutyczny i dobrze ją toleruje, nie ma konieczności jej zmiany. Porównanie właściwości poszczególnych statyn przedstawia **Tabela 21**.

Tabela 21. Porównanie właściwości dostępnych statyn [1,293].

Charakterystyka	Statyna				
	Rosuwastatyna	Atorwastatyna	Pitawastatyna	Simwastatyna	Prawastatyna
struktura chemiczna					
metabolizm przez CYP450 3A4	nie	tak	nie	tak	nie
aktywność metabolitów	nie	tak	nie	tak	nie
klirens z osocza	nerki i wątroba	wątroba	nerki i wątroba	nerki i wątroba	nerki i wątroba
rozpuszczalność	hydrofilowa	lipofilowa	lipofilowa	lipofilowa	hydrofilowa
hepatoselektywność	tak	tak	tak	tak	tak
biodostępność (%)	20	14	50	< 5	17
okres półtrwania [godz.]	19	14	12	1,9	77
dawki [mg]	5–40	10–80	1–4	5–40	20–80

W tym kontekście należy przedstawić właściwości i grupy pacjentów, dla których pitawastatyna, dostępna na rynku polskim od 5 lat, może mieć największe korzyści, opierając się na dokumencie eksperckim Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (2023) [293]. Pitawastatyna należy do statyn lipofilnych, charakteryzuje się bardzo wysoką biodostępnością, wynoszącą 50% (43–51%) i nie jest metabolizowana w organizmie przez cytochrom P450 3A4 (w minimalnym stopniu – ok. 3% – ulega metabolizmowi przez CYP2C9 oraz CYP2C8), co praktycznie eliminuje ryzyko interakcji z innymi lekami [293,294]. Wysoka biodostępność pitawastatyny sprawia, że jest ona podawana w znacznie mniejszych dawkach (1, 2 lub 4 mg) w porównaniu z rosuwastatyną (5-40 mg) czy atorwastatyną (10-80 mg), co, jak wskazuje praktyka kliniczna, może być skutecznym argumentem do przekonania do leczenia i jego utrzymania (adherencji) dla pacjentów obawiających się wysokich dawek statyn (i zmniejszenia ryzyka efektu drucebo) [295]. Stosunkowo długi okres półtrwania pitawastatyny

Uncorrected Proof

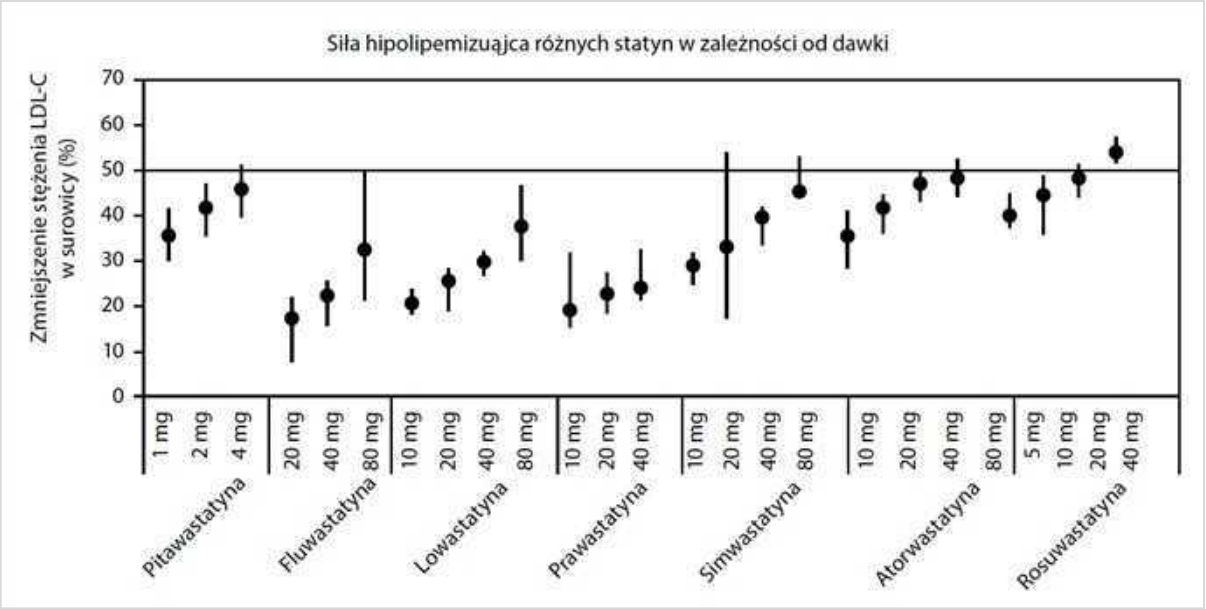
(12 godz.) sprawia, że nie ma znaczenia kiedy jest przyjmowania – rano czy wieczorem [293]. Pitawastatyną jest trzecią pod względem siły hipolipemizującej statyną dostępną na polskim rynku. W metaanalizie sieciowej obejmującej 50 RCTs (chorzy w prewencji pierwotnej i wtórnej - z dyslipidemią, cukrzycą, ASCVD), wykazano, że stosowanie pitawastatyny zmniejszało stężenia TC o 29–33%, LDL-C o 42–50%, nie-HDL-C o 41%, trójglicerydów o 30-32%, a efekt był zależny od dawki [296]. To i inne dostępne badania wskazują, że leczenie najwyższą dawką pitawastatyny u pewnej grupy pacjentów (30-40%) może spełnić kryterium intensywnego leczenia hipolipemizującego (co najmniej 50% redukcji stężenia LDL-C), stąd w ślad za rekomendacją PTL 2023 [293] oraz International Atherosclerosis Society (IAS 2022) [297], niniejsze Wytyczne także klasyfikują pitawastatynę jako lek o mocy pośredniej w redukcji LDL-C między umiarkowanie intensywną lub intensywną (**Rycina 11**). Stosowanie pitawastatyny w dawce 4 mg pod kątem siły hipolipemizującej odpowiada atorwastatynie w dawce 20–40 mg lub rosuwastatynie w dawce 10–20 mg. Warto zwrócić uwagę na stosunkowo unikalne właściwości pitawastatyny, które oprócz istotnego efektu redukującego stężenie triglicerydów (nawet ponad 30%), znaczenie bardziej, w porównaniu z innymi statynami, zwiększa stężenie cholesterolu HDL, wpływając ostatecznie na stężenie cholesterolu nie-HDL [293]. W badaniu LIVES (*LIVALO Effectiveness and Safety*) wykazano, że zamiana w leczeniu prawastatyny, simwastatyny, fluwastatyny lub atorwastatyny na pitawastatynę była związana ze zwiększeniem stężenia HDL-C w surowicy odpowiednio o 21%, 11,8%, 20,1% lub 15,8% [298]. Pitawastatyna, pomimo, że to wymaga, wciąż potwierdzenia w badaniach, działa neutralnie lub może nawet w niewielkim stopniu (nieistotnie) zmniejszać stężenie Lp(a) [293]. W randomizowanym badaniu klinicznym VISION (*Value of oxIdant lipid lowering effect by Statin InterventiON in hypercholesterolemia*), oceniano wpływ pitawastatyny w dawce 2 mg/dobę vs atorwastatyny w dawce 10 mg/dobę stosowanych przez 12 tygodni na stężenie Lp(a) w surowicy u chorych z hipercholesterolemią. zaobserwowano neutralny wpływ pitawastatyny na stężenie Lp(a) (niewielka redukcja z 31 do 29 mg/dl) [299]. Wyniki te potwierdzono w metaanalizie 20 RCTs, w której spośród wszystkich statyn pitawastatyna 2 mg charakteryzowała się najkorzystniejszym wpływem (nieistotnym zmniejszeniem) na stężenie Lp(a) [300]. Warto także podkreślić, że pitawastatyna nie zwiększa ryzyka nowych przypadków cukrzycy (nawet dla najwyższej dawki 4 mg), a nawet w niewielkim stopniu może zmniejszać stężenie hemoglobiny glikowanej, glukozy czy wskaźnika HOMA-IR [293]. Wynika to z jej właściwości hamujących proliferację hepatocytów, a w konsekwencji insulinooporność, a także poprzez aktywację kinazę 3-fosfatydyloinzoytolu (PI3K), stymulując syntezę glikogenu [293]. W metaanalizie 15 RCTs wykazano, że stosowanie pitawastatyny nie

Uncorrected Proof

wpływało na stężenie glukozy w osoczu na czczo (MD –0,01 mg/dl; 95%CI: –0,77 do 0,74), hemoglobiny glikowanej (–0,03%; 95%CI: –0,11 do 0,05) ani na ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (RR 0,70; 95%CI: 0,30–1,60) [301]. We badaniu SCEAD u chorych z dyslipidemią i cukrzycą typu 2, w którym oceniano wpływ pitawastatyny, rosuwastatyny i atorwastatyny na profil metaboliczny, stwierdzono, że spośród badanych statyn jedynie pitawastatyna istotnie zmniejszała HbA1c% (–0,75%) oraz stężenie glukozy w osoczu na czczo (–19,0 mg/dl; 95% CI: od –40,0 do –1,5) [302]. Wyniki te były punktem wyjścia do rekomendacji ILEP (2022 oraz 2024) wskazujących na pitawastatynę jako rekomendowaną alternatywę dla osób z zaburzeniami metabolicznymi (np. stanem przedcukrzycowym, otyłością) czy zespołem metabolicznym [77,303]. Co równie istotne, pitawastatyna jest najbezpieczniejszą statyną w kontekście występowania mięśniowych działań niepożądanych (SAMS, *statin associated muscle symptoms*), z częstością występowania bólów mięśniowych porównywalną do placebo (1,3 – 2,6%), niezależnie od dawki [293]. Właściwości te mogą wynikać m.in. z korzystniejszego wpływu pitawastatyny na stężenie CoQ10 w organizmie, a tym samym w mitochondriach mięśniowych, co jest uznawane za jeden z mechanizmów powstawania nietolerancji statyn [292]. W randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym chorych z heFH porównywano wpływ pitawastatyny (4 mg/dobę) vs atorwastatyny (20 mg/dobę) przez 16 tygodni na stężenie koenzymu Q10 w osoczu. W porównaniu z atorwastatyną, pitawastatyna nie wpływała istotnie na stężenie CoQ10 w osoczu (–7,7% vs –26,1%, p<0,03) [304]. Właściwości dotyczące skuteczności, ale także bezpieczeństwa (brak interakcji lekowych, małe ryzyko nietolerancji), spowodowały, że pitawastatyna znalazła także zastosowanie u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS) wywoływanym przez ludzkiego wirusa zespołu niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) (rekomendacja IA), dla których wcześniej złotym standardem postępowania była prawastatyna [293]. Potwierdziły to m.in. wyniki badania REPRIEVE (*Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV*) (n=7769 chorych z HIV), w którym pitawastatynę w dawce 4 mg/dobę lub placebo stosowano przez ponad 5 lat. Wykazano, że stosowanie pitawastatyny było związane ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych aż o 35% (HR 0,65; 95%CI: 0,48–0,90), bez istotnego wpływu na ryzyko zdarzeń niepożądanych (IRR 1,06; 95%CI: 0,98–1,15) [305].

Uncorrected Proof

Rycina 11. Porównanie siły działania hipolipemizującego dostępnych statyn [1,293]. Zgoda na przedruk nie jest wymagana.



Bardzo intensywne leczenie statynami	Umiarkowanie intensywne leczenie statynami	Nisko intensywne leczenie statynami
atorwastatyna 40–80 mg rosuwastatyna 20–40 mg	atorwastatyna 10–20 mg rosuwastatyna 5–10 mg pitawastatyna 4 mg pitawastatyna 2 mg simwastatyna 20–40 mg prawastatyna 40–80 mg lowastatyna 40 mg fluwastatyna 80 mg	pitawastatyna 1 mg simwastatyna 10 mg prawastatyna 10–20 mg lowastatyna 20 mg fluwastatyna 20–40 mg

Osiąganie celów terapeutycznych dla LDL-C zależy od jego wyjściowego stężenia, siły statyny i dawki. Dlatego tak ważna jest znajomość siły redukcji cholesterolu LDL dla poszczególnych dawek i preparatów. To pozwala bowiem właściwie zaplanować leczenie (w kontekście możliwości osiągnięcia celu terapeutycznego) i wdrożyć leczenie hipolipemizujące o odpowiednim potencjale redukcyjnym, zgodnie z zasadą „*the lower, the better for longer*" oraz „*the earlier, the better*" [1]. Dla przykładu, przyjmując pacjenta z OZW z wyjściowym stężeniem LDL-C – 127 mg/dl, wiedząc, że intensywne leczenie statynami może obniżyć LDL-C o średnio 50%, a cel terapeutyczny dla tego pacjenta jest <55 mg/dl (1,4 mmol/L), wiemy, że monoterapia statynami będzie niewystarczająca, stąd u takiego pacjenta powinniśmy natychmiast wdrożyć leczenie złożone statyny z ezetymibem (najlepiej złożonym; SPC, *Single Pill Combination*), które ma możliwość obniżenia stężenia LDL-C o średnio 65%. Podwajając dawkę statyny uzyskuje się dodatkowy spadek stężenia LDL-C tylko o 6% (reguła Robertsa). Sądzi się, że ten stosunkowo mały dodatkowy efekt hipolipemizujący spowodowany jest

Uncorrected Proof

wzrostem aktywności proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9 (PCSK9) podczas leczenia statyną (mechanizm zwrotny związany ze zmniejszeniem stężenia LDL-C i zwiększeniem liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocyta) [1]. Enzym ten rozkłada receptory LDL w lizosomach hepatocytów i wobec tego po wprowadzeniu cząsteczek LDL-C do wnętrza komórek wątroby nie wracają one do błony komórkowej, aby przyłączyć kolejne lipoproteiny; to właśnie stało się podstawą do rozpoczęcia badań nad hamowaniem białka PCSK9 [1]. Dlatego, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka leczenie skojarzone może być skuteczniejsze niż podwojenie dawki statyny zarówno co do wielkości redukcji cholesterolu LDL-C (o ponad 13 -17 mg/dl), liczby pacjentów osiągających cele terapeutyczny (o prawie 2,5x więcej; szansa wzrasta o 85%), a także mniejszej liczby działań niepożądanych i dyskontynuacji leczenia statynami [155,307].

Statyny to jedne z najbezpieczniejszych leków w kardiologii, zaraz po sartanach stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego [1]. Objawy niepożądane statyn dotyczą przede wszystkim objawów mięśniowych, tymczasowego wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej i występowania nowych przypadków cukrzycy [292,308]. Najczęstszą przyczyną odstąpienia od terapii są dolegliwości mięśniowe, których często występowania wynosi ok. 10% (5-7% jeśli diagnozujemy zgodnie z rekomendacjami ILEP, EAS lub *National Lipid Association* [NLA]) [309]. Są to bóle od lekkich do ciężkich, sztywność mięśni, tkliwość, skurcze i osłabienie siły mięśniowej – dotyczące najczęściej dużych mięśnia rąk lub nóg, występujące symetrycznie [292,308]. Może im towarzyszyć bądź nie (nie częściej niż co u 5-tego pacjenta), wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CK) [1]. Czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii są m.in. wiek powyżej 75 lat, płeć żeńska, upośledzenie funkcji nerek lub wątroby, cukrzyca, otyłość, niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, nadmierny wysiłek fizyczny, podatność genetyczna, okres okołooperacyjny i jednoczesne stosowanie leków wpływających hamująco na metabolizm statyn np. klarytromycyny, erytromycyny, azolowych leki przeciwgrzybiczych, leków antyretrowirusowych, przeciwwirusowych, dilitiazemu, werapamilu, amiodaronu, fibratów, cyklosporyny, klopidogrelu czy sulfonamidów [1,292]. Statyny mogą wykazywać właściwości diabetogenne (szczególnie stosując intensywne leczenie statynami u osób już z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy) [310]; jednak należy wyraźnie podkreślić, że ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy jest nawet 5-krotnie niższe (3,5x w prewencji pierwotnej), niż korzyści wynikające z redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Stąd rozpoczynając leczenie statynami nie należy skupiać się na możliwości wystąpienia działań niepożądanych, które dotycząc wszystkich leków, a na właściwej ocenie ryzyka i dobraniu leczenia o odpowiedniej intensywności, ponieważ w przeciwnym razie

Uncorrected Proof

zwiększamy ryzyko inercji terapeutycznej i niewłaściwego leczenia hipolipemizującego, co istotnie zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy [311,312].

Statyny w licznych randomizowanych próbach klinicznych, począwszy od badania 4S w 1994 r., dostarczyły bardzo silnych dowodów na dużą skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby sercowo-naczyniowej [313]. Im niższe stężenie LDL-C osiągnięto, tym mniejsze było ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych. Zależność taką jasno potwierdzono w meta-analizie 26 randomizowanych badań klinicznych ze statynami [314]. W 21 badaniach (statyna *vs* inna interwencja, głównie placebo) z udziałem 126 526 pacjentów stwierdzono, że każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (~ 40 mg/dl) powoduje znamienną redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 21%. Z tej samej pracy wynika, że intensywne leczenie statynami, w porównaniu z umiarkowaną (5 badań z udziałem 39 612 pacjentów), łączy się znamiennym spadkiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych o 28% w przeliczeniu na 1 mmol/l redukcji LDL-C (~ 40 mg/dl). Terapia statynami zmniejsza występowanie udarów mózgu, zgonów wieńcowych i zgonów ogółem (10% na każde zmniejszenie LDL-C o 1 mmol/L) [314].

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Statyny są złotym standardem - lekami I rzutu (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) w leczeniu hipercholesterolemii i spośród leków hipolipemizujących mają najlepiej udokumentowaną skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych.
- Ze względu na konieczność osiągania celu terapeutycznego dla LDL-C największe zastosowanie mają rosuwastatyna, atorwastatyna i pitawastatyna. Niestety ze względu na inercję terapeutyczną i brak adherencji, są one najczęściej stosowane przez pacjentów w zbyt niskich dawkach, co powoduje brak osiągnięcia celu terapeutycznego nawet u 3/4 pacjentów.
- Pitawastatyna jest trzecią najsilniejszą statyną, mająca zastosowanie zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z ezetymibem (także dostępną jako SPC), w celu skutecznego zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka zgonu (IA); stosowanie pitawastatyny nie wpływa na ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy, a nawet może poprawiać gospodarkę węglowodanową; stad należy ją rozważyć u chorych z ryzykiem wystąpienia cukrzycy i cukrzycą zarówno w celu optymalizacji leczenia zaburzeń lipidowych, jak i terapii przeciwcukrzycowej (IIa); stosowanie pitawastatyny - w porównaniu z innymi statynami – wiąże się z najmniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych

Uncorrected Proof

związanych z objawami mięśniowymi; stąd, należy ją rozważyć u wszystkich pacjentów z objawami nietolerancji statyn lub ryzykiem wystąpienia nietolerancji (IIa).

- Statyny to leki bezpieczne. W czasie terapii należy zwracać uwagę na zgłaszane przez pacjenta objawy uboczne, głównie mięśniowe i w razie ich wystąpienia postępować zgodnie z rekomendacjami, starając się nie odstawiać leczenia statynami.

8.2. Ezetymib

Ezetymib wybiórczo hamuje absorpcję cholesterolu egzogennego ze światła jelita cienkiego do enterocytów oraz cholesterolu endogennego wydzielanego do jelita z żółcią poprzez selektywne blokowanie białka transportującego sterole NPC1L1 (Niemann-Picka C1) [1,315]. W wyniku zmniejszonego wchłaniania mniej cholesterolu dociera do wątroby, a w konsekwencji dochodzi do zwiększenia ekspresji LDLR na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyt przez wątrobę cholesterolu endogennego zawartego w lipoproteinach LDL [1,315]. Monoterapia ezetymibem w dawce 10 mg zmniejsza stężenie LDL-C w zakresie 15–25%; obserwuje się jednak dość dużą zmienność osobniczą [316]. Uwarunkowane jest to zmiennością diety (przy diecie wysokocholesterolowej zwiększa się efekt hipolipemizujący leku) oraz zmiennością genów kodujących białko NPC1L1, dlatego też pewna grupa pacjentów może znacznie lepiej od innych reagować na leczenie samym ezetymibem [317]. Ezetymib zmniejsza stężenie TG o 1,7– 9,4% i w niewielkim stopniu zwiększa stężenie HDL-C o 1,3–6,2% [1]. Rozbieżne są natomiast dane dotyczące wpływu ezetymibu na Lp(a), choć wszystkie wskazują na działanie neutralne, lub w umiarkowanym stopniu zmniejszające stężenie Lp(a) (od 2,6 do 7,1%) [318-320].

Skojarzone leczenie ezetymibem i statyną, w wyniku synergistycznego działania, skutkuje większym spadkiem stężenia LDL-C niż w przypadku zastosowania monoterapii każdym z leków [306,307,321,322]. Ezetymib dołączony do statyny powoduje obniżenie stężenia LDL-C o dalsze 15-20%, stąd połączenie intensywnego leczenia statynami (atorwastatyną lub rosuwastatyną w najwyższych dawkach) i ezetymibem może redukować stężenie LDL-C nawet o 65-70% [1,86]. Takie połączenie jest o ponad 13-15 mg/dl skuteczniejsze w kontekście redukcji LDL-C [307] oraz nawet 2.45 razy skuteczniejsze w osiąganiu celu terapii w porównaniu do podwojenia dawki statyny [306] (**Rycina 12**). Niestety leczenie skojarzone statyny z ezetymibem jest wciąż stosowane zbyt rzadko nie tylko w Polsce, w Europie, ale i na świecie i to pomimo faktu, że od prawie 10 lat ezetymib jest lekiem generycznym i bardzo tanim. W badaniu Da Vinci (2019-2020) leczenie skojarzone stosowane było tylko u 9.2%

Uncorrected Proof

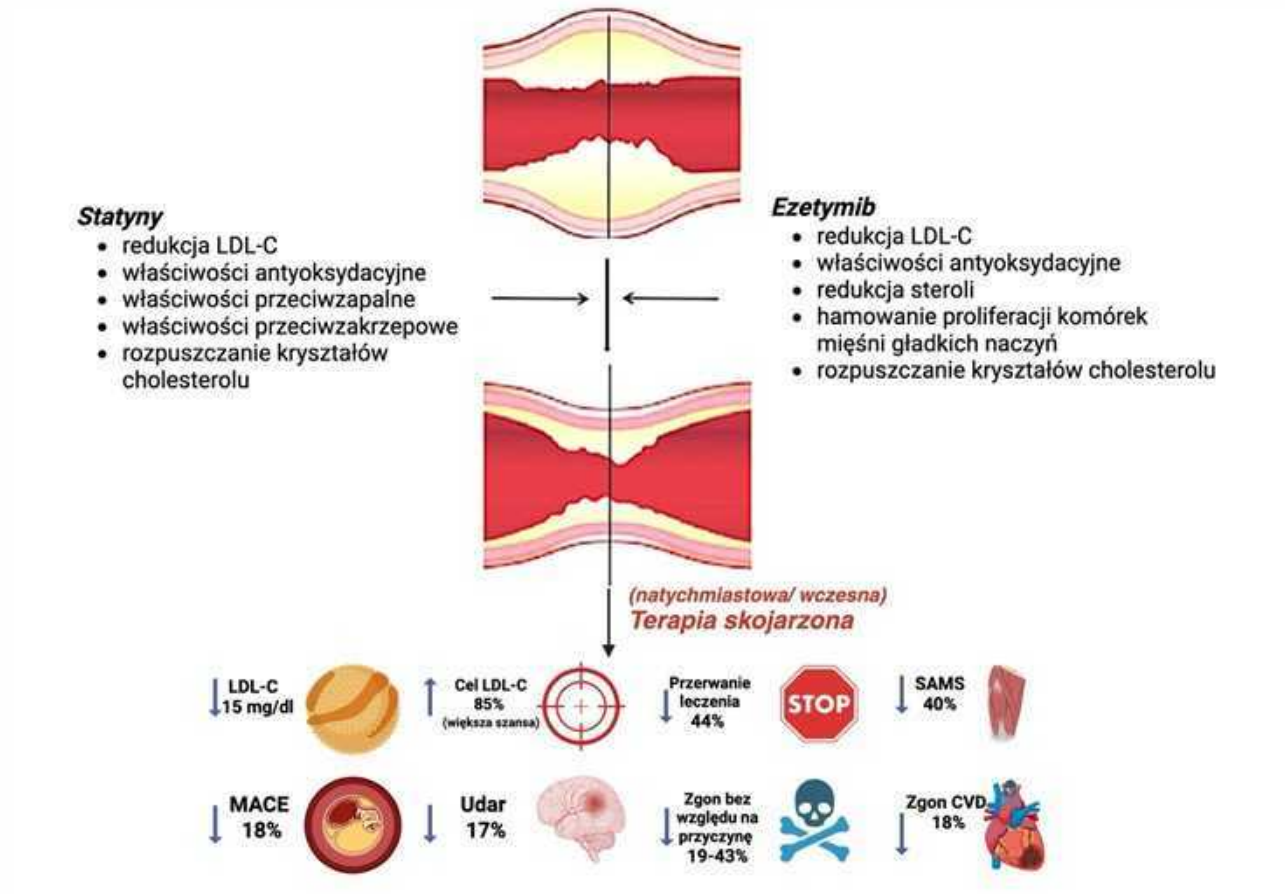
pacjentów [323], podczas, gdy w krajach Europy Środkowo-Wschodniej u 7% [50]. To tylko niewielki wzrost w stosunku do danych z roku 2016/2017, gdzie na podstawie wyników rejestru TERCET, leczenie skojarzone statyny z ezetymibem stosowano tylko u mniej niż 3% pacjentów z OZW [324]. Kolejne wyniki badań, szczególnie po ogłoszeniu rekomendacji ILEP 2021 [16] oraz 2024 [77] oraz wyników kolejnych badań (badania SANTORINI [325] oraz EX-PAVE [326]), potwierdzających skuteczność leczenia skojarzonego, wskazują, że leczenie skojarzone może być stosowane nawet u 50% pacjentów, co może istotnie wpływać na odsetek pacjentów znajdujących się w celu terapeutycznym oraz istotnie zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe. Jak pokazuje przykład rozwiązań zaproponowanych w ramach programu KOS-Zawał w Polsce, gdzie wprowadzono dodatkowe środki (*success fee*), gdy liczba pacjentów po zawale po 12 miesiącach w celu terapeutycznym <1.4 mmol/l (<55 mg/dl) przekroczy 40%, w wyniku czego w wielu ośrodkach liczba pacjentów osiągających cel LDL-C wynosi nawet 60%, trzeba wciąż szukać różnych rozwiązań by optymalnie wykorzystać dostępne metody postępowania w tej grupie pacjentów [8]. Najnowsze dane z IMS wskazują, że patrząc na sprzedaż leków złożonych (nie uwzględniając stosowania leczenia skojarzonego jako monoterapii obu leków), tylko dla rosuwastatyny z ezetymibem liczba sprzedanych opakowań między kwietniem 2021 a marcem 2026 wzrosła prawie 6-krotnie, osiągając liczbę ponad 520 tys./miesięcznie, z czego intensywne leczenie skojarzone (rosuwastatyna w dawce ≥20 mg + ezetymib) stanowi obecnie aż 59% (wzrost z 48% w roku 2021). Do tego należy doliczyć ponad 103 tys. sprzedanych opakowań leku złożonego (SPC) atorwastatyny z ezetymibem, z czego 46% stanowi intensywne leczenie hipolipemizujące (**Rycina 13**).

W opublikowanych badaniach z randomizacją, badań prospektywnych oraz kohortowych z zastosowaniem ezetymibu udowodniono wysoką skuteczność hipolipemizującą oraz korzystny profil bezpieczeństwa (natychmiastowej) terapii skojarzonej w grupie pacjentów zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej - z hipercholesterolemią rodzinną, niewydolnością nerek, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz OZW [306,307,322,325-327]. We wszystkich tych badaniach w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną znacznie częściej uzyskiwano docelowe stężenie LDL-C, a także większą redukcję stężenia LDL-C, TC, cholesterolu nie-HDL-C, TG i ApoB w porównaniu z monoterapią statyną, mniejszą dyskontynuację leczenia oraz większą redukcją incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności [306,307,322,325-327]. Stąd leczenie to powinno być obecnie uważane za złoty standard postępowania u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej, co znalazło także swoje

Uncorrected Proof

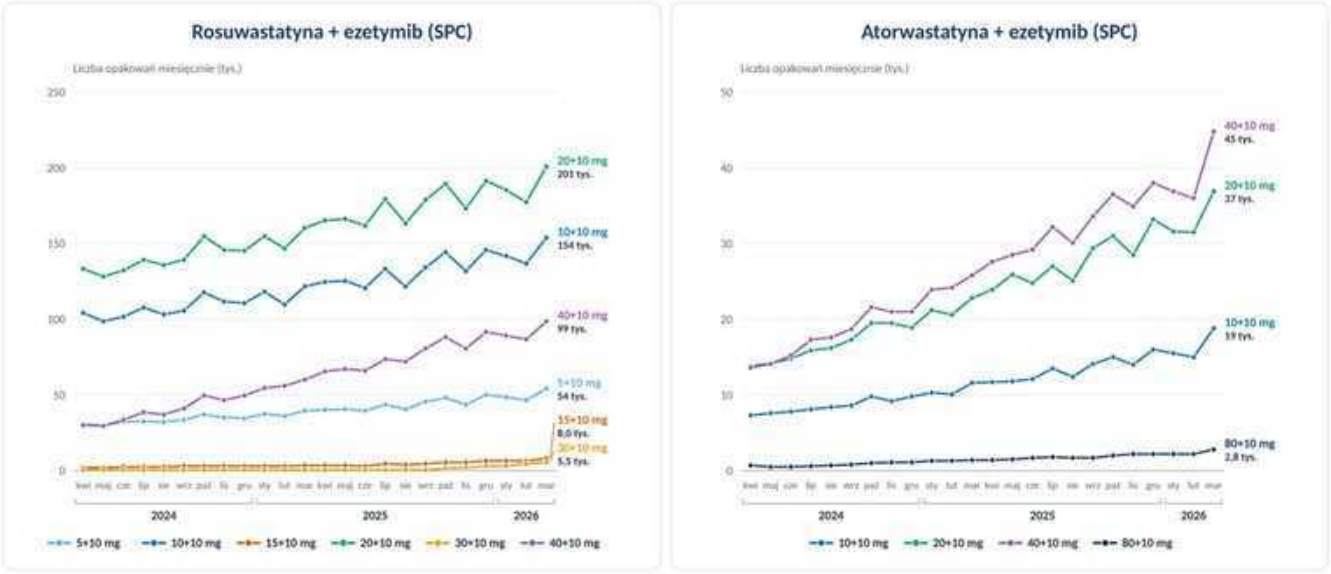
odzwierciedlenie w wytycznych europejskich (2025, rekomendacja IIa B) [86] oraz amerykańskich (rekomendacjach 2b) u pacjentów po OZW [328].

Rycina 12. Korzyści skojarzonego leczenia statyny z ezetymibem (zmodyfikowane na podstawie 307,321,322). Numer licencji: 6260990093896. Przygotowane z wykorzystaniem programu: https://BioRender.com



Uncorrected Proof

Rycina 13. Częstość przepisywania terapii łączonej (SPC) rosuwastatyny z ezetymibem oraz atorwastatyny z ezetymibem w Polsce w okresie kwiecień 2024 – marzec 2026 (na podstawie IMS).



Ezetymib wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, w znacznym stopniu w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianiu ezetymibu. Jednoczesne przyjmowanie posiłków nie wpływa w sposób istotny na jego biodostępność. Jest metabolizowany w jelicie i wątrobie. Nie jest ani induktorem, ani inhibitorem cytochromu P450 [1]. Dlatego też nie wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten cytochrom. Profil stężeń ezetymibu wykazuje kilka szczytów w ciągu doby, co oznacza, że czas podawania nie wpływa na jego aktywność [1,329]. Wydalanie leku w 78% następuje z kałem, w mniejszym stopniu (11%) z moczem. Parametry farmakokinetyczne ezetymibu u osób w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek lub łagodną niewydolnością wątroby nie ulegają istotnej zmianie [1,329]. Przeciwwskazany jest u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby. W przeciwieństwie do leków przerywających wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych ezetymib nie zaburza wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, hormonów tarczycy, warfaryny i leków beta-1 adrenolitycznych. Ezetymib hamuje wchłanianie steroli i stanoli roślinnych, nie powinny być więc stosowane jednocześnie [1,329]. Powyższe wskazuje, że jest to lek o dużej skuteczności hipolipemizującej i bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa (może być także stosowany u kobiet w ciąży, jeśli korzyści przewyższają ryzyko), co powoduje, że powinien być stosowany powszechnie, szczególnie w kontekście wciąż niskiego odsetka osiąganego celu terapeutycznego dla cholesterolu LDL w Polsce [1].

Uncorrected Proof

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Terapia skojarzona statyny z ezetymibem – możliwie natychmiastowa/wczesna - powinna być złotym standardem postępowania u pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka, ponieważ istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie celów terapeutycznych dla cholesterolu LDL, zmniejsza ryzyko działań niepożądanych oraz dyskontynuacji leczenia oraz istotnie poprawia rokowanie.

- Terapia skojarzona statyny z ezetymibem zapewnia bardzo istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C (średnio o 65%) przy zachowanym lub nawet lepszym profilu bezpieczeństwa, niż monoterapia intensywnymi dawkami statyn.

- Ze względu na bardzo dobry profil bezpieczeństwa, ezetymib w monoterapii (lub w połączeniu z lekami niestatynowymi) należy natychmiast rozważyć u pacjentów, którzy całkowicie nie tolerują statyn (nie czekając na rechallenge statyną) oraz w przypadku częściowej nietolerancji w terapii skojarzonej z dawkami statyn, które są tolerowane przez pacjenta.

8.3. Inhibitory PCSK9

PCSK9 to białko odpowiedzialne za metabolizm LDL-C związany z receptorami dla LDL-C występującymi we krwi i na powierzchni komórek wątroby [330]. Białko to przyłącza się do LDLR na powierzchni hepatocyta i wraz z cholesterolem LDL-C ulega procesowi endocytozy, a następnie degradacji tych kompleksów w lizosomach komórek wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów oraz we krwi, a tym samym do wzrostu stężenia LDL-C [330]. Odkrycie tego mechanizmu było przypadkowe i dotyczyło pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami LDL-C i rozpoznaną autosomalnie dominującą hipercholesterolemią (mutacja typu *gain of function* genu PCSK9) oraz chorych z bardzo niskimi poziomami LDL-C (<20 mg/dl) z mutację typu *loss of function*, w wyniku której niefunkcjonalne białko PCSK9 nie wiąże się z LDLR, co skutkuje powrotem receptorów na powierzchnię hepatocytów i skuteczną redukcją cholesterolu LDL [331]. Było to podstawą do rozpoczęcia badań nad różnymi sposobami hamowania białka PCSK9 (przeciwciałami monoklonalnymi czy wykorzystując interferencję RNA), które mogłyby wspomóc statyny w skutecznej redukcji LDL-C.

Badania z inhibitorami PCSK9 (ewolokumabem i alirokumabem) przeprowadzone były w 3 głównych grupach chorych – w grupie pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią oraz nietolerancją statyn [330]. Potwierdziły one, że leki te bardzo skutecznie redukują stężenie LDL-C (od 45 do 65% w zależności od grupy

Uncorrected Proof

pacjentów w stosunku do placebo oraz o ok. 35% do 45% w porównaniu z leczeniem ezetymibem), pozwalając osiągać cele terapeutyczne w tych grupach pacjentów nawet w przypadku 80-90% badanych. Co więcej inhibitory PCSK9 działają skutecznie także na inne parametry profilu lipidowego, skutecznie obniżając stężenie nie-HDL-C (w stosunku do placebo średnio o ok. 50%), apoB (ok. 50%), TG (15-20%), Lp(a) (ok. 25-30%), oraz podwyższając stężenia HDL-C (5-10%) i apoA1 (3-5%) [330,332]. Dostępne badania wskazują, że inhibitory PCSK9 w monoterapii mogą obniżać LDL-C o średnio 60%, w terapii skojarzonej ze statynami i ezetymibem nawet o 85%, a w terapii poczwórnej z kwasem bempediowym nawet >85% [77,86].

Zarówno badanie FOURIER [333] z ewolokumabem jak i ODYSSEY OUTCOMES [334] z alirokumabem potwierdziły ogromną skuteczność obu inhibitorów PCSK9 w aspekcie redukcji głównego punktu końcowego (o 15%), a w przypadku alirokumabu wykazały, że inhibitory PCSK9 mogą także istotnie wpływać na redukcję zgonów bez względu na przyczynę (także o 15%). Kolejne subanalizy, w podgrupach pacjentów po zawale z udarem, po kilku incydentach sercowo-naczyniowych, po świeżym epidemiologicznie zawale, po zawale i ze współistniejącą chorobą naczyń obwodowych lub chorobą wielołożyskową, po zawale i innymi czynnikami ryzyka – cukrzycą, podwyższonym stężeniem hsCRP, Lp(a) czy też o różnym wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL czy wreszcie u chorych z długim okresem *follow-up* (>3 lat), tylko potwierdziły ich ogromną skuteczność [84], ale także dały podstawy do wyodrębnienia pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, a także na stworzenie programu refundacji lekowej (program B101), który od 1 listopada 2018 jest dostępny dla pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, a od 1 listopada 2020 dla chorych po zawale mięśnia sercowego, z najnowszymi modyfikacjami z października 2025 r. Niestety, przyjęte początkowo kryteria refundacji spowodowały, że przez pierwsze lata tylko niewielka grupa pacjentów mogła skorzystać z tego innowacyjnego i niezwykle skutecznego leczenia. Dopiero rozszerzenie kryteriów, szczególnie ostatnie, które w dużym stopniu nawiązuje do aktualnych wytycznych leczenia pacjentów z FH czy po zawale mięśnia sercowego, daje realną szanse na włączenie do programu dużego odsetka chorych bardzo wysokiego do ekstremalnego ryzyka, którzy pomimo optymalnej intensywnej terapii opartej na statynie i ezetymibie (w monoterapii lub w natychmiastowym leczeniu skojarzonym przez 6-8 tygodni) nie osiągają celu <70 mg/dl (1,8 mmol/l) dla pacjentów w prewencji pierwotnej z heFH lub <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) w przypadku pacjentów z heFH i innym poważnym czynnikiem ryzyka lub rozpoznaną ASCVD; podobne wskazania do leczenia obowiązują pacjentów po świeżym epidemiologiczne zawale (do 24 miesięcy) bez innych czynników ryzyka i brak celu terapii <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) oraz

Uncorrected Proof

zawale w ostatnich 5 latach (60 miesięcy) z innymi czynnikami ryzyka (definiującymi pacjenta jako ekstremalnego ryzyka) i brakiem osiągnięcia celu dla cholesterolu LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) (**Tabela 22**). Obecnie niestety, pomimo bardzo korzystnych zmian w programie lekowym wiele ośrodków (lista dostępna na stronie www.b101.pl) boryka się z problemami ograniczenia przyjmowania pacjentów ze względu na zaległe płatności z NFZ, a plany zapowiedzianych zmian w sposobie refundacji, z możliwością zamiany na model pośredni między programami lekowymi a zwykłą refundacją apteczną, w ramach tzw. czwartek kategorii refundacji, wydają się coraz mniej możliwe. Tymczasem dane programu B101, przedstawiane na kongresach międzynarodowych, ewidentnie wskazują na ogromną skuteczność programu, nie tylko w kontekście redukcji cholesterolu LDL oraz osiągania celów terapeutycznych, ale istotnego zmniejszenia śmiertelności (całkowite przeżycie [OS, *overall survival*] po 4-6 lat wynosi dla tych pacjentów aż 94%), ryzyka hospitalizacji oraz kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych. Co więcej wyniki programu B101 dla pacjentów po zawale w zakresie redukcji ryzyka zgonu są nawet 3-krotnie lepsze niż u chorego w ramach programu KOS-Zawał.

Tabela 22. Leczenie Pacjentów Z Zaburzeniami Lipidowymi (Icd-10: E78.01, I21, I22, I25).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie: 1) dorosłym pacjentom z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *alirokumabem,* b) *ewolokumabem,* c) *inklisiranem,* 2) dorosłym pacjentom z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *lomitapidem,* 3) dorosłym pacjentom z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *ewolokumabem,* 4) dorosłym pacjentom z bardzo wysokim i ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: a) *alirokumabem,* b) *ewolokumabem,* c) *inklisiranem,* 5) pediatrycznym pacjentom z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *ewolokumabem,* 6) pediatrycznym pacjentom z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *alirokumabem*. zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. **1. Kryteria kwalifikacji**	**1. Dawkowanie** **1.1. Alirokumab** 1) dorośli pacjenci 150 mg alirokumabu podawane co 2 tygodnie lub 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie (miesięcznie), 2) pediatryczni pacjenci a) masa ciała poniżej 50 kg 150 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie b) masa ciała 50 kg lub więcej 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie. **1.2. Ewolokumab** 1) heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej: a) 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie, 2) bardzo wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: a) 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie,	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia** 1) badanie lipidogramu; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT); 3) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 4) dodatkowo w przypadku terapii alirokumabem, ewolokumabem, inklisiranem: a) oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR, b) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK); 5) dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem: a) wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i fosfatazy alkalicznej (ALP), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej, d) oznaczenie stężenia albumin w surowicy krwi, e) oznaczanie aktywności transpeptydazy gamma - glutamylowej (GGTP),

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4. albo 1.2.5.) dla poszczególnych terapii.

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

1) wiek 18 lat i powyżej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.5.;
2) brak hyperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.4.;
3) brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.5.;
4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym;
5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;
7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia

1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem

1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network (rekomendowane wykonanie badania genetycznego z diagnostyką kaskadową członków rodziny);
2) LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l)
3) homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej:
   a) zalecana dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.

1.3. Inklisiran

284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.
Dawki pominięte:
Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.
Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

1.4. Lomitapid

   f) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
6) dodatkowo w przypadku terapii ewolokumabem pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
   a) wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie.

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

1) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie;
2) dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem:
   a) stężenie cholesterolu i trójglicerydów przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji,
   b) w pierwszym roku leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby (przynajmniej oznaczenie AlAT i AspAT) przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji,
   c) po pierwszym roku należy wykonywać badania czynności wątroby przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki,
   d) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby (co roku).

lub LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka tj.: nadciśnienie tętnicze, otyłość (BMI ≥30 kg/m² lub obwód talii ≥ 80 cm u kobiet i ≥94 cm u mężczyzn), lipoproteina (a) > 50 mg/dL (125 nmol/l), cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, przebyty zabieg naczyniowy w obrębie tętnic wieńcowych, szyjnych, dogłowowych i obwodowych z powodu choroby miażdżycowej, pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) albo natychmiastowe stosowanie terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem w pierwszym rzucie leczenia (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni). Konieczne jest udokumentowanie zachowania prawidłowego *compliance* na podstawie realizacji recept w IKP. lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące), w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11pkt.); albo 3) pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem lub alirokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.5. po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają	Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez pacjenta, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg. **2. Modyfikacja dawkowania** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	**3. Monitorowanie skuteczności leczenia** 1) badanie lipidogramu. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. W przypadku leczenia: a) *alirokumabem* lub *ewolokumabem* (dotyczy pacjentów dorosłych) - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy, b) *alirokumabem* lub *ewolokumabem* (dotyczy pacjentów pediatrycznych) - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 6 miesięcy, c) *inklisiranem* lub *lomitapidem* - badanie lipidogramu wykonuje się po 6 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez

przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.). **1.2.2. dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lomitapidem** 1) potwierdzona diagnoza homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego; 2) brak innych postaci hipercholesterolemii; 3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnienie tych kryteriów w momencie rozpoczynania leczenia LDL aferezą; 4) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) kryteria kwalifikacji do leczenia LDL aferezą: LDL-C > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) albo natychmiastowe stosowanie terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem w pierwszym rzucie leczenia (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni). Konieczne jest udokumentowanie zachowania prawidłowego compliance na podstawie realizacji recept w IKP. lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3		OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) zmiana stężenia LDL-C; b) zmiana stężenia TC; c) zmiana stężenia HDL; d) zmiana stężenia trójglicerydów; e) procentowy spadek liczby zabiegów LDL aferezy. 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

miesiące), w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11pkt.). **1.2.3. dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewolokumabem** 1) potwierdzona diagnoza homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego; 2) LDL-C > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) albo natychmiastowe stosowanie terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem w pierwszym rzucie leczenia (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni). Konieczne jest udokumentowanie zachowania prawidłowego compliance na podstawie realizacji recept w IKP, lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące), w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11pkt.). albo 3) pacjenci, z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.5. po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).		

1.2.4. dorosłych pacjentów a) **z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem** 1) LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) albo natychmiastowe stosowanie terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem w pierwszym rzucie leczenia (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni). Konieczne jest udokumentowanie zachowania prawidłowego *compliance* na podstawie realizacji recept w IKP. lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące), w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.). 2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym lub stanem chorobowym/ czynnikiem ryzyka: a) wieńcowym: – z dodatkowo przebytym zawałem serca w wywiadzie lub – wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach		

lub – wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub – po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowowych, c) inne stany chorobowe: – cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym definiowanym jako: i. eGFR <45 ml/min/1,73 m2 niezależnie od albuminurii lub ii. eGFR 45–59 ml/min/1,73 m2 oraz albuminuria (UACR 30–300 mg/g; stadium A2) lub iii. białkomocz (UACR >300 mg/g; stadium A3) lub		

iv. obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) oraz retinopatia oraz neuropatia lub v. 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe > 20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes lub – przewlekła choroba nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 lub – lipoproteina (a) > 50 mg/dL (125 nmol/l) lub – potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network. lub b) **z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem** 1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) albo natychmiastowe stosowanie terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem w pierwszym rzucie leczenia (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni). Konieczne jest udokumentowanie zachowania prawidłowego *compliance* na podstawie realizacji recept w IKP. lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak		

tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące), w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.). 2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego. **1.2.5 pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewolokumabem lub pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem** 1) wiek 10 – 18 lat dla ewolokumabu lub 8-18 lat dla alirokumabu; 2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network, tj. >8 punktów w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) albo na podstawie badania genetycznego w przypadku homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH); 3) LDL-C > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące). Konieczne jest udokumentowanie zachowania prawidłowego *compliance* na podstawie realizacji recept w IKP. lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak		

tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące). Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 4. Dla pacjentów zakwalifikowanych zgodnie z punktem 1.2.5. terapia może być kontynuowana po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia, pod warunkiem przeniesienia leczenia do ośrodka dla dorosłych zgodnie z ppkt. 1.2.1.3. albo 1.2.3.3.		

3. Zamiana leków W przypadku wystąpienia u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, objawów niepożądanych albo okoliczności wskazanych w pkt. 4.2., albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków: a) alirokumab lub ewolokumab na inklisiran, lub b) inklisiran na alirokumab lub ewolokumab. Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab. Powyższe nie dotyczy pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. **4. Kryteria wyłączenia z programu** 1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku; 2) brak skuteczności terapii: a) w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem (dotyczy pacjentów dorosłych): rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, a w przypadku leczenia inklisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej: – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.1. albo 1.2.3. albo 1.2.4. albo 1.2.5., (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3), – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3);		

b) w przypadku leczenia lomitapidem rozumiany jako: – redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40%, albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C (w stosunku do wartości wyjściowej określonej w momencie włączenia do programu lekowego), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą; – redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40% oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy (w stosunku do wartości wyjściowej określonej przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, u których była stosowana LDL afereza w chwili włączenia do programu lekowego; c) w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem (dotyczy pacjentów pediatrycznych): rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 5 %, po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej: – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktem 1.2.5.,		

– w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii; W przypadku pacjentów, u których przed ukończeniem 18 r.ż. nie przeprowadzono oceny skuteczności po pierwszych 3 miesiącach leczenia, ocena taka przeprowadzana jest w ośrodku dla dorosłych, a brak skuteczności leczenia rozumiany jest jako: redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 3 miesiącach leczenia a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej jak powyżej. 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		

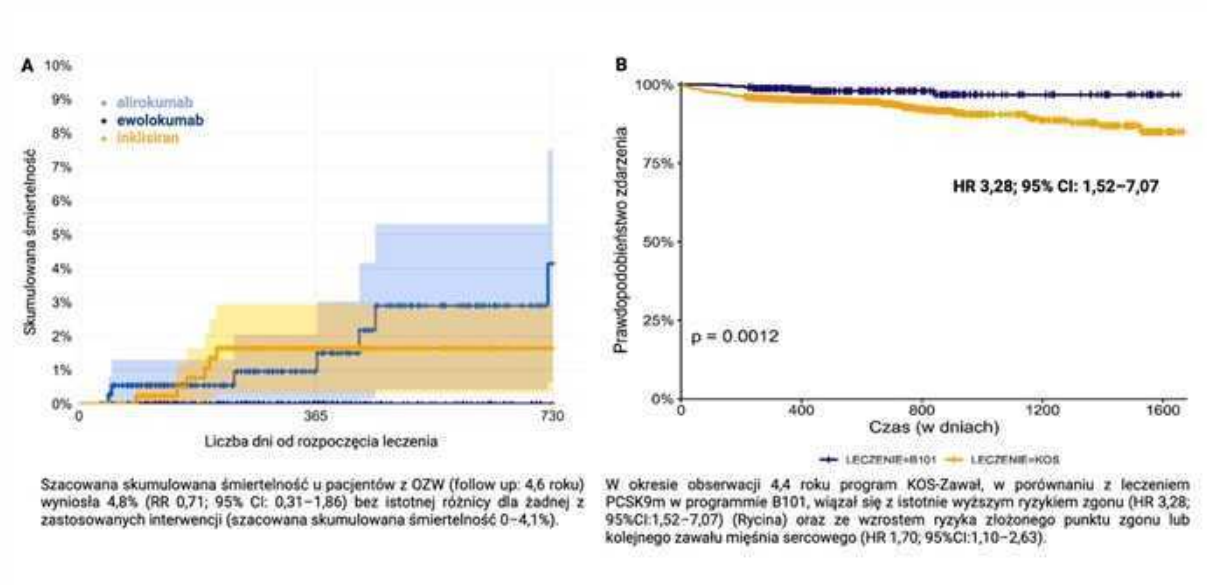
Uncorrected Proof

Obecnie (do 31 marca 2026 r.) w programie lekowym B101 leczonych jest 4092 pacjentów z heFH (n=2155), z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (n=16), dzieci z heFH (n=18) oraz po zawale mięśnia sercowego (n=1937). Analizując szczegółowo dane programu w okresie od stycznia 2019 r. do 30 czerwca 2025 r. do programu lekowego włączono 2844 pacjentów – 1650 z heFH (57%) (średni wiek 54,4 roku) i 1194 pacjentów z OZW (średni wiek 61,3 roku). 1093 pacjentów (38,4%) rozpoczęło program od alirokumabu, 775 (27,3%) od ewolokumabu, a 976 (34,5%) od inklisiranu. Pacjenci z FH byli najczęściej leczeni alirokumabem (42,4%), następnie inklisiranem (29%) i ewolokumabem (28,6%), a wśród pacjentów z ACS najczęściej stosowano inclisiran (41,7%), alirokumab (33%) i ewolokumab (25,4%). Średnie wyjściowe stężenie LDL-C u pacjentów z FH wynosiło 181,2 mg/dl (4,7 mmol/l), a w grupie OZW wynosił 125,3 mg/dl (3,24 mmol/l). Średnia redukcja stężenia LDL-C u pacjentów z FH wyniosła 65,6% dla alirokumabu, 60,4% dla ewolokumabu i 57,9% dla inklisiranu. Na koniec okresu obserwacji 41,8% pacjentów z heFH osiągnęło docelowe stężenie LDL-C <55 mg/dl (<1,4 mmol/l), a 53,5% stężenie LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l). U pacjentów z OZW redukcja stężenia LDL-C wyniosła 65,3% w przypadku alirokumabu, 66,1% dla ewolokumabu i 48% w przypadku inklisiranu. Na koniec okresu obserwacji 48% pacjentów z OZW osiągnęło docelowe stężenie LDL-C <55 mg/dl (<1,4 mmol/l), a 65% pacjentów stężenie LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l). Wskaźnik hospitalizacji z powodu jakiejkolwiek choroby układu krążenia w ciągu co najmniej 12 miesięcy od rozpoczęcia programu wyniósł odpowiednio 16,8% i 36,3% w grupach heFH i ACS. Szacowany skumulowany wskaźnik zgonów u pacjentów z heFH w okresie obserwacji trwającym 6,3 roku wyniósł 6,3%, a u pacjentów z ACS (4,6 roku) – 4,8% (RR 0,71; 95%CI: 0,31–1,86), przy braku istotnych różnic dla żadnej z interwencji zastosowanych zarówno w grupie heFH (szacowany skumulowany wskaźnik zgonów 0,5–2,8%), jak i u pacjentów z ACS (0–4,1%) [335]. Porównując pacjentów z programu lekowego B101 z chorymi włączonymi do programu KOS-Zawał (nieleczonych modulatorami PCSK9), stosując metodę PSM (*propensity score matching*; 4:1 KOS-Zawał:B.101), wykazano, że dla okresu obserwacji 4,4 lat program KOS-Zawał wiązał się z ponad 3-krotnym istotnie wyższym ryzykiem zgonu (HR 3,28; 95%CI: 1,52–7,07) oraz wyższym ryzykiem złożonego punkt końcowego - zgonu lub ponownego ostrego zawału mięśnia sercowego (HR 1,70; 95%CI: 1,10–2,63) [336] (**Rycina 14**). Dane te w sposób jednoznaczny pokazują ogromną skuteczność intensywnej złożonej terapii hipolipemizującej opartej na hamowaniu białka PCSK9 i wskazują na konieczność zarówno dalszego rozszerzenia programu na pacjentów bardzo wysokiego ryzyka przed incydentem zarówno w prewencji pierwotnej i wtórnej, jak i na konieczność objęcia leczeniem modulatorami PCSK9 wszystkich

Uncorrected Proof

pacjentów programu KOS-Zawał.

Rycina 14. Porównanie skumulowanej śmiertelności dla inhibitorów PCSK9 oraz inklisiranu w programie lekowym B101 (**A**) oraz porównanie skuteczności leczenia skojarzonego opartego na modulatorach PCSK9 w programie lekowym B101 u pacjentów po OZW z leczeniem chorych po zawale (bez stosowania PCSK9m) w ramach programu KOS-Zawał (**B**) [335,336]. Przygotowane z wykorzystaniem programu: https://BioRender.com.



Szacowana skumulowana śmiertelność u pacjentów z OZW (follow up: 4,6 roku) wyniosła 4,8% (RR 0,71; 95% CI: 0,31–1,86) bez istotnej różnicy dla żadnej z zastosowanych interwencji (szacowana skumulowana śmiertelność 0–4,1%).

W okresie obserwacji 4,4 roku program KOS-Zawał, w porównaniu z leczeniem PCSK9m w programmie B101, wiązał się z istotnie wyższym ryzykiem zgonu (HR 3,28; 95%CI:1,52–7,07) (Rycina) oraz ze wzrostem ryzyka złożonego punktu zgonu lub kolejnego zawału mięśnia sercowego (HR 1,70; 95%CI:1,10–2,63).

Warto także zwrócić uwagę na wyniki badań potwierdzających ogromną skuteczność inhibitorów PCSK9 podawanych natychmiast po OZW (badanie EVOPACS i EVACS z ewolokumabem [337,338] oraz badanie VCU-alirocRT z alirokumabem [339]) co było punktem wyjścia do rekomendacji (wytyczne ESC/EAS 2019) możliwości rozpoczęcia leczenia inhibitorami PCSK9 w trakcie hospitalizacji [83]. Badanie EVACS wykazało, że stosownie ewolokumabu natychmiast po OZW wiązało się z istotną redukcją LDL-C już po 3 dniach (średnie stężenie 1.3 mmol/L), a po 4-7 dniach do wartości poniżej 1 mmol/L (40 mg/dl), w porównaniu z grupą kontrolą. Takie wczesne leczenie powodowało, że już przy wypisie 65.4% i ponad 85% pacjentów po 30 dniach osiągnęło docelowy poziom LDL-C poniżej 55 mg/dL [338]. Takie postępowanie jest spójne z podejściem im wcześniej tym lepiej w celu terapeutycznym dla LDL-C i powinno być złotym standardem w leczeniu pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego w celu skutecznej stabilizacji blaszki miażdżycowej. Takie właśnie podejście zaproponowano u pacjentów po zawale, a szczególnie w grupie ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego w rekomendacjach ILEP 2021 [16] (oraz updatowano w 2024 r. [77]), które następnie rozszerzono w dokumencie eksperckim opublikowanym w 2022 r [340].

Kolejne badania przyniosły także oczekiwane wyniki dotyczące skuteczności inhibitorów PCSK9 w prewencji pierwotnej, coś co po raz pierwszy zostało zaproponowane w wytycznych

Uncorrected Proof

ESC/EAS 2019 (klasa i poziom rekomendacji IIb C). Już rekomendacje ILEP 2024 wskazywały na konieczność stosowanie intensywnej złożonej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem modulatorów PCSK9 przed incydentem (u pacjentów z rozpoznaną ASCVD) [77], a dokument ekspercki z 2025 [10] rekomendował rozszerzenie leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 na pacjentów w prewencji pierwotnej wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, z których wciąż bardzo duży odsetek nie osiąga celu terapeutycznego. Przełomem były wyniki badania VESALIUS-CV, którego celem była ocena wpływ ewolokumabu na ryzyko poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów bez wcześniejszego zawału mięśnia sercowego lub udaru. Do badania włączono pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniową w prewencji pierwotnej i wtórnej z potwierdzoną miażdżycą lub cukrzycą (czas trwania >10 lat z rozpoznanymi powikłaniami mikronaczyniowymi lub leczonych insuliną) ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 90 mg/dl (lub nie-HDL-C ≥120 mg/dl lub ApoB ≥80 mg/dl) [341]. Ostatecznie do badania włączono 12257 pacjentów otrzymujących ewolokumab (n=6129) lub placebo (n=6128) w wieku 66 lat (mediana), 43% stanowiły kobiety, a czasu obserwacji wyniósł 4,6 roku. Główny 3-składnikowy punkt końcowy (czas do pierwszego wystąpienia zgonu z powodu choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego) wystąpił u 336 pacjentów (6,2%) w grupie ewolokumabu w porównaniu z 443 (8,0%) w grupie placebo (HR, 0,75; 95%CI, 0,65–0,86; P<0,001; ARR [*absolute risk reduction*]: 1.8%, NNT [*numer needed to treat*]: 56). Główny 4-składnikowy punkt końcowy (3-składniowy + rewaskularyzacja) wystąpiła u 747 pacjentów (13,4%) w grupie ewolokumabu w porównaniu z 907 (16,2%) w grupie placebo (HR, 0,81; 95%CI, 0,73–0,89; P<0,001; ARR: 2.8%, NNT: 36). Warto także zwrócić uwagę, że drugorzędowy punkt końcowy – ryzyko zgonu bez względu na przyczynę - był istotnie zmniejszony w grupie ewolokumabu o 20% (HR, 0,80; 95%CI, 0,70–0,91; ARR: 1.8%, NNT: 56), ryzyko zawału o 36% (HR, 0,64; 95%CI, 0,52–0,79), a zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 21% (HR, 0,79; 95%CI, 0,64-0,98). Nie stwierdzono różnicy między grupami w częstości występowania działań niepożądanych [341]. W zaplanowanej analizie podgrupy obejmującej pacjentów z cukrzycą (n=3655 pacjentów; mediana wieku 65 lat; 57% kobiet; średnie LDL-C po 48 tygodniach leczenia – 52 mg/dl) bez rozpoznanej istotnej miażdżycy (czynniki wykluczające: wcześniejsza rewaskularyzacja tętnic, zwężenie tętnic ≥50% lub wynik CAC ≥100 jednostek Agatstona) leczenie ewolokumabem wiązało się z jeszcze większa - 31% istotną redukcją głównego 3-składniowego punktu końcowego (HR 0,69; 95%CI: 0,52–0,91; p=0,009; różnica między grupami 2,1% [95% CI, 0,4%–3,8%]), 4-składnikowego punktu końcowego o 31% (HR, 0,69; 95%CI, 0,55–0,86; p=0,001; różnica między grupami 2,9% [95% CI, 0,9%–4,9%]),

Uncorrected Proof

z istotna 24% redukcją zgonu bez względu na przyczynę (HR, 0,76 [95% CI, 0,61–0,95]) oraz 32% redukcją zgonu sercowo-naczyniowych (HR 0,76; 95%CI: 0.61, 0.95) [342]. Badanie VESALIUS-CV potwierdziło ogromną skuteczność ewolokumabu (inhibitorów PCSK9) w prewencji pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego, wykazując na konieczność rozszerzenia wskazań dla tej grupy leków w grupie pacjentów prewencji pierwotnej oraz wtórnej przed incydentem, w celu skuteczniejszej walki z chorobami sercowo-naczyniowym i jej powikłaniami – co znalazło bezpośrednie odzwierciedlenie w niniejszych Wytycznych. Podobne wyniki uzyskano w analizie retrospektywnej (RWE) dużej bazy danych z USA - *Optum Research Database*. Analizując 19670 pacjentów z ASCVD (6545 leczonych inhibitorami PCSK9) szacowane 5-letnie wskaźniki zdarzeń wyniosły 17,5% w grupie chorych leczonych inhibitorami PCSK9 vs 25,4% bez takiej terapii co przekładało się na względną redukcję ryzyka o 30,9% oraz ARR 7,8% (NNT=13). Dla poszczególnych punktów końcowych odnotowano RRR: 28,3% dla zawału mięśnia sercowego (p<0,0001), 26,4% dla udaru niedokrwiennego (p=0,02) oraz 28,5% dla śmiertelności z dowolnej przyczyny (p<0,0001) [343].

Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiekolwiek istotne działania niepożądane inhibitorów PCSK9 w porównaniu ze statynami i/lub ezetymibem. U pacjentów można zaobserwować sporadycznie objawy (zaczerwienienie i bolesność) w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto obserwować można typowe objawy dla stosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (<5%), infekcje górnych dróg oddechowych (ok 3%), ból pleców (ok 3%), bóle stawów (ok 2%), grypę (ok 2%) i nudności (ok 2%). Nie potwierdzono zwiększonego ryzyka objawów mięśniowych (mialgii i miopatii), wzrostu enzymów wątrobowych i kinazy kreatyninowej, ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy czy zaburzenia objawów poznawczych [9,49,344]. W nawiązaniu do oceny ryzyka zaburzeń poznawczych w wyniku leczenia inhibitorami PCSK9 i w efekcie uzyskiwania bardzo niskiego stężenia cholesterolu LDL nawet <0,5 mmol/l (<20 mg/dl), do badania EBBINGHAUS z ewolokumabem włączono 1204 pacjentów obserwowanych przez średnio 19 miesięcy [344-346]. Nie zaobserwowano żadnych różnic między grupami (ewolokumab vs placebo) zarówno w zakresie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (wskaźnika przestrzennej pamięci operacyjnej funkcji wykonawczych) oraz drugorzędowych punktów końcowych - wyników dla pamięci operacyjnej, pamięci epizodycznej i szybkości psychomotorycznej. W analizie eksploracyjnej nie stwierdzono związku między stężeniem LDL-C a zmianami poznawczymi [344-346]. Podobnie, dostępne badania nie wykazały żadnego związku miedzy intensywnym leczeniem hipolipemizującym i niskim i ekstremalnie

Uncorrected Proof

niskim stężeniem LDL-C a ryzykiem udaru krwotocznego [39].

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Na podstawie wyników badań FOURIER oraz ODYSSEY OUTCOMES oraz licznych analiz i badań RWE inhibitory PCSK9 zaleca się możliwie jak najszybciej (4-6 tygodni) w profilaktyce wtórnej u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnie tolerowanej dawce statyny i ezetymibu (I A).

- Wyniki badania VESALIUS-CV oraz dane RWE wskazują na konieczność rozszerzenia wskazań (oraz zapisów programu B101) stosowania inhibitorów PCSK9 także na populację pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej by skutecznie zapobiegać rozpoznaniu ASCVD oraz jej powikłaniom (IIa B).

- Inhibitory PCSK9 zaleca się także u pacjentów z FH z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie osiągają celu przy maksymalnie tolerowanej dawce statyny i ezetymibu. W tej grupie pacjentów, szczególnie w grupie bardzo wysokiego do ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, biorąc pod uwagę wysokie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL oraz obciążenie cholesterolem przez całe życie, należy rozważyć natychmiastową terapię potrójną (o ile jest to możliwe z punktu widzenia dostępności leczenia).

- Inhibitory PCSK9 można rozważyć jako natychmiastowa terapia potrójna, łącznie z maksymalnie tolerowaną dawką statyn oraz ezetymibem, u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (o ile jest to możliwe z punktu widzenia dostępności leczenia).

- Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiekolwiek istotne działania niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków.

8.4. Kwas bempediowy

Kwas bempediowy jest inhibitorem liazy ATP-cytrynianowej (*adenosine triphosphate-citrate lyase*, ACL) obniżającym stężenie LDL-C przez hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie, w tym samym szlaku, w którym działa reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Od samego początku można było więc założyć synergistyczne (a nie addytywne) działanie statyn z kwasem bempediowym [347]. Kwas bempediowy jest nieaktywnym pro-lekiem i wymaga aktywacji przez koenzym A (CoA) z udziałem syntetazy długołańcuchowych acylo-CoA 1 (ACSVL1), a cały proces odbywa się w wątrobie, a nie w mięśniach szkieletowych. To powoduje, że nie obserwuje się praktycznie

Uncorrected Proof

działań niepożądanych mięśniowych po kwasie bempediowym i jest on skuteczny u osób z nietolerancją statyn [347]. Hamowanie działania ACL przez kwas bempediowy powoduje zmniejszenie syntezy cholesterolu w wątrobie i obniża stężenie LDL-C we krwi przez zwiększenie aktywności receptorów dla LDL; wpływa także na jednoczesną inhibicję biosyntezy kwasów tłuszczowych w wątrobie [347]. Lek powoduje także względny wzrost poziomu AMP (*adenosine monophosphate*), co aktywuje kinazę AMP-zależną (AMPK), która następnie hamuje szlak czynnika jądrowego kappa-B i produkcję prozapalnych cytokin (IL-6, TNF-α), zwiększa ekspresję anty-inflammasomowych białek (np. SIRT1) oraz ogranicza lipogenezę, co dodatkowo redukuje bodźce zapalne w hepatocytach i makrofagach [348]. W wyniku tego działania skutecznie obniża stężenie hsCRP – nawet o 25-40% co potwierdziły badania 3 fazy [349-354] oraz badanie *CLEAR Outcomes* (redukcja o 21.6%) [355], w ten sposób skutecznie zmniejszając rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe zależne od zapalenia [366]. Ridker *i wsp.* w analizie badanie *CLEAR Outcomes* wykazali, że początkowe stężenie hsCRP było istotnie powiązane z pierwotnym złożonym punktem końcowym, obejmującym poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (HR 1,43; 95%CI 1,24–1,65]), śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,00; 95%CI 1,53–2,61]) i śmiertelność bez względu na przyczynę (2,21; 95% CI 1,79–2,73]). Ryzyko sercowo-naczyniowe było wysokie u osób z podwyższonym stężeniem hsCRP, niezależnie od stężenia LDLC, a kwas bempediowy wykazał podobną skuteczność w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych przy wszystkich stężeniach hsCRP i LDLC [356]. Na podstawie wyników badań 3 fazy kwas bempediowy może także nawet o 41% zmniejszać ryzyko nowych przypadków cukrzycy [354], co nie do końca potwierdziło badanie *CLEAR Outcomes* (nieistotne całkowite zmniejszenie ryzyka o 1.7%), wskazując na brak ryzyka NODM z zastosowaniem kwasu bempediowego [357].

Skuteczność kwasu bempediowego została zbadana w licznych badaniach II fazy oraz 4 kluczowych badań III fazy w ramach programy CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen*). Do badania *CLEAR Tranquility* [349] włączono pacjentów z nietolerancją statyn w wywiadzie i stężeniem cholesterolu LDL ≥100 mg/dl (2,6 mmol/l). Po 4-tygodniowym okresie wstępnym leczenia ezetymibem 269 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do leczenia kwasem bempediowym w dawce 180 mg lub placebo raz na dobę dodanym do ezetymibu przez 12 tygodni. Kwas bempediowy zmniejszał cholesterol LDL-C o 28,5% w porównaniu z placebo ($p<0,001$), a także nie-HDL (-23,6%), TC (-18,0%), ApoB (-19,3%) oraz hsCRP (-31,0%). Leczenie było dobrze tolerowane; częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach leczonych kwasem bempediowym i placebo [349]. Do badania *CLEAR Harmony* [350] włączono pacjentów (n=2230) z ASCVD i/lub z

Uncorrected Proof

heFH ze stężeniem cholesterolu LDL ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statynami z dodatkowym leczeniem hipolipemizującym lub bez. Pierwszorzędowym punktem końcowym było bezpieczeństwo stosowania leku, a głównym drugorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana poziomu cholesterolu LDL po 12 tygodniach leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych nie różniły się istotnie między dwiema grupami w okresie interwencji, ale częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania schematu była wyższa w grupie kwasu bempediowego niż w grupie placebo (10,9% vs. 7,1%), podobnie jak częstość występowania dny moczanowej (1,2% vs. 0,3%). Kwas bempediowy obniżył średni poziom cholesterolu LDL o 18,1% w porównaniu z placebo [350]. Do badania *CLEAR Serenity* [351] zrandomizowano 345 pacjentów z hipercholesterolemią i wywiadem nietolerancji co najmniej 2 statyn, w tym jednej w najniższej dostępnej dawce. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł 65,2 lat, średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL - 157,6 mg/dl, a 93% pacjentów zgłaszało w wywiadzie objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statynami. Leczenie kwasem bempediowym, w porównaniu z placebo, istotnie obniżyło stężenie LDL-C (-21,4%), nie-HDL-C (-17,9%), TC (- 14,8%), a także ApoB (-15,0%) i hsCRP (-24,3%). Kwas bempediowy był bezpieczny i dobrze tolerowany; działania niepożądane związane z mięśniami (ból mięśni) wystąpiły odpowiednio u 4,7 i 7,2% pacjentów, którzy otrzymywali kwas bempediowy i placebo [351]. Z kolei do badania *CLEAR Wisdom* [352] włączono pacjentów (n=779; follow-up 52 tyg.) z ASCVD i/lub heFH oraz stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l) podczas otrzymywania maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej. Kwas bempediowy istotnie obniżył stężenie LDL-C (-17,4%), nie-HDL-C (-13,0%), cholesterol całkowity (-11,2%), ApoB (-13,0%) oraz hsCRP (-18,7%). Zdarzenia niepożądane obejmowały zapalenie nosogardzieli (5,2 vs 5,1% odpowiednio dla kwasu bempediowego i placebo), zakażenie dróg moczowych (5,0% vs 1,9%) i hiperurykemię (4,2% vs 1,9%) [352].

Powyższe wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia znalazły odzwierciedlenie w badaniu *CLEAR Outcomes* [355] - podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania kontrolowanego placebo z udziałem pacjentów, którzy nie mogli lub nie chcieli przyjmować statyn z powodu działań niepożądanych (pacjenci z nietolerancją statyn) i byli w grupie wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była czteroskładnikowa złożona ocena poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub rewaskularyzacja wieńcowa.

Uncorrected Proof

Do badania ostatecznie włączono 13970 pacjentów, a mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 40,6 miesiąca. Średnie stężenie LDL-C na początku badania wynosiło 139,0 mg/dl, a po 6 miesiącach zaobserwowana istotną 21,1% redukcję w porównaniu z placebo. Częstość występowania głównego 4-składnikowego punktu końcowego była istotnie niższa dla kwasu bempediowego (HR 0,87; 95%CI; 0,79-0,96; p=0,004; ARR=1.6%, NNT=63), podobnie jak częstość występowania złożonego zdarzenia obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu niezakończony zgonem lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (HR 0,85; 95%CI: 0,76-0,96; p=0,006; ARR=1.3%, NNT=77). Zakończony zgonem lub nie zawał mięśnia sercowego (HR 0,77; 95%CI, 0,66 -0,91; p=0,002) oraz rewaskularyzację wieńcową (HR 0,81; 95%CI, 0,72-0,92; p=0,001). Kwas bempediowy nie miał istotnego wpływu na udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Kwas bempediowy wykazywał się bardzo dobrą tolerancja. Częstość występowania dny moczanowej i kamicy żółciowej była nieznacznie wyższa w grupie otrzymującej kwas bempediowy niż w grupie placebo (odpowiednio 3,1% vs 2,1% i 2,2% vs 1,2%), podobnie jak częstość występowania niewielkiego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, kwasu moczowego i enzymów wątrobowych [355]. Warto podkreślić, że do badania *CLEAR Outcomes* włączono także pacjentów z częściową nietolerancją przyjmujących bardzo niskie dawki statyn (22.9%; np. rosuwastatynę <5 mg czy atorwastatynę <10 mg/dobę), a także chorych bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej (30%). W analizie badania *CLEAR Outcomes* w grupie chorych w prewencji pierwotnej [358] (n=4206; śr. wiek 68 lat, 59% stanowiły kobiety, a 66% chorowało na cukrzycę) kwas bempediowy obniżył stężenie LDL-C o 30,2 mg/dl (21,3%), a poziom hsCRP o 0,56 mg/l (21,5%). W okresie obserwacji prawie 40 miesięcy kwas bempediowy istotnie redukował ryzyka dla pierwotnego punktu końcowego (aHR 0,70; 95%CI: 0,55–0,89; p=0,002; ARR 2,3%, NNT=43) i kluczowych drugorzędnych punktów końcowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu (0,64; 95%CI 0,48–0,84; p<0,001; ARR 2,4%, NNT=42), zawału serca (0,61; 95%CI 0,39–0,98), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (0,61; 95%CI 0,41–0,92) oraz bez względu na przyczynę (HR 0,73; 95%CI 0,54–0,98). Do obserwowanych działań niepożądanych kwasu bempediowego należały: częstsze występowanie dny moczanowej (2,6% *vs* 2,0%), kamicy żółciowej (2,5% *vs* 1,1%) oraz niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, kwasu moczowego i enzymów wątrobowych [358].

Kwas bempediowy jest bardzo dobrze tolerowany, z niewielkim wzrostem działań niepożądanych, z których większość nie ma znaczenia klinicznego. W analizie bezpieczeństwa na podstawie badań 3 fazy [359], jak i analizie badania *CLEAR Outcomes* [360] wykazano, że

Uncorrected Proof

zmiany - wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, mocznika we krwi, spadek hemoglobiny, wzrost aminotransferaz i kwasu moczowego były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa kwasu bempediowego i najczęściej nie miały znaczenia klinicznego. Dna moczanowa lub dnawe zapalenie stawów wystąpiły u 3,2% pacjentów otrzymujących kwas bempediowy i 2,2% pacjentów otrzymujących placebo (w badaniach 3 fazy częstość występowania wynosiło 1,6/100 w porównaniu do 0,5/100 pacjentolat w grupie kwasu bempediowego i grupie placebo), przy czym ryzyko było największe u pacjentów już z wywiadem dny. AE związane z tendinopatiami, w tym zerwaniem ścięgna, wystąpiły u 2% pacjentów w obu grupach leczenia, a kamica żółciowa wystąpiła u 2,2% pacjentów otrzymujących kwas bempediowy i 1,2% pacjentów otrzymujących placebo [359,360]. Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia kwasem bempediowym została także potwierdzona u osób w podeszłym wieku ≥75 lat [361].

Powyższe wyniki były podstawą do tego, że równolegle z wynikami badania *CLEAR Outcomes* Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (ILEP) jako pierwszy na świecie przedstawił rekomendacje dotyczące stosowania kwasu bempediowego [362,363]. Dokument rekomendował stosowanie kwasu bempediowego w postaci połączenia z ezetymibem (oczekiwana redukcja LDL-C średnio 38%) u chorych z ASCVD, heFH, nietolerancją statyn (całkowitą i częściową), jako część leczenia skojarzonego z inhibitorami PCSK9, kiedy wymaga redukcja LDL-C przekracza 80%, w prewencji pierwotnej czy jako zmniejszenie ryzyka rezydualnego związanego z hsCRP oraz jako wsparcie (personalizacja) leczenia u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi [362,363]. Rekomendacje te były podstawą do wszystkich kolejnych zaleceń leczenia zaburzeń lipidowych z zastosowaniem kwasu bempediowego [86,191].

Na czas pisania niniejszych Wytycznych kwas bempediowy nie jest dostępny w Polsce (ewentualnie na import docelowy), z szansą na jego komercyjną dostępność na początku 2027r.

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Dodanie kwasu bempediowego do maksymalnie tolerowanej dawki statyny, z ezetymibem lub bez, zaleca się u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C.

- Kwas bempediowy, w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami niestatynowymi, zaleca się pacjentom z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn, w celu osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL.

Uncorrected Proof

- U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej lub wtórnej można rozważyć natychmiastową potrójną terapię maksymalnie tolerowaną dawkę statyny, ezetymibem oraz kwasem bempediowym (IIb C).

- Kwas bempediowy należy rozważyć u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego w celu redukcji ryzyka rezydualnego chorób sercowo-naczyniowych (IIa C).

- Kwas bempediowy ma korzystny profil bezpieczeństwa. Do najczęstszych działań niepożądanych należą niewielki wzrost stężenia kreatyniny, aminotransferaz i kwasu moczowego, które najczęściej nie mają znaczenia klinicznego. Dna moczanowa występuję rzadko, a ryzyko może być większe u pacjentów z wywiadem dny.

8.5. Inklisiran

Podstawowym mechanizmem działania inklisiranu jest hamowanie syntezy białka PCSK9, (poprzez katalityczną degradację mRNA PCSK9), które wiąże się i sprzyja degradacji receptorów dla cholesterolu LDL, a w konsekwencji zwiększa stężenie LDL-C. Inklisiran to tzw. krótki interferujący RNA – dwuniciowa cząsteczka RNA o długości około 20–25 par zasad, która powoduje wyciszanie ekspresji genów o homologicznej sekwencji (RNAi) – w tym przypadku mRNA, który przenosi informacje do syntezy białka PCSK9 [364]. Cząsteczka inklisiranu zakończona jest N-acetylogalaktozaminą (GalNAc), przez co wybiórczo wiąże się z receptorami asialoglikoproteinowymi na powierzchni hepatocyta (które występują tylko na komórkach wątrobowych), a następnie łączy się z indukowanym przez RNA kompleksem wyciszającym (*RNA-induced silencing complex* – RISC), który ma własności rybonukleazy i umożliwia degradację kodującego białko PCSK9 informacyjnego RNA (mRNA). W rezultacie inklisiran zmniejsza syntezę białka PCSK9 w rybosomach (hamuje translację, co często nazywane jest „wyciszaniem genu"), zwiększa liczbę receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów i zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL [365]. Podawany podskórnie inklisiran działa jak siRNA typu „*hit-and-run*", pozostając w cytoplazmie hepatocytów przez bardzo krótki czas - jest szybko wchłaniany i metabolizowany przez nukleazy w ciągu 24–48 godzin - a jednocześnie wywołując długotrwały efekt, utrzymujący się przez ponad sześć miesięcy [366].

Bezpieczeństwo i skuteczność inklisiranu jest oceniane w programie ORION (a obecnie w kontynuacji – programie VICTORION), w ramach którego ocenia się jego skuteczność u

Uncorrected Proof

pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z ASCVD lub FH (zarówno postacią hetero-i homozygotyczną), ale także u pacjentów w prewencji pierwotnej z tzw. ekwiwalentem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz w populacjach, które dotychczas stanowiły tzw. niezaspokojoną potrzebę tj. u osób z niską adherencją na leczenie (w tym z nietolerancją statyn), czy też pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym tych z ciężką niewydolnością i GFR pomiędzy <30 ml/min/1,73 m^2) i przewlekłą chorobą wątroby [364].

Inklisiran zmniejsza stężenie cholesterolu LDL o około 50% u osób z hipercholesterolemią rodzinną (badanie ORION-9, do którego włączono 482 pacjentów z FH ze średnim stężeniem cholesterolu LDL 4,0 mmol/l [155 mg/dl], 90% uczestników było leczonych statyną, 53% ezetymibem), z wywiadem choroby sercowo-naczyniowej pochodzenia miażdżycowego (choroba niedokrwienna serca, CVD lub PAD) (badanie ORION-10, do którego włączono 1561 pacjentów, średnie stężenie cholesterolu LDL: 2,7 mmol/l [105 mg/dl], 89% uczestników leczonych statyną, 10% ezetymibem) oraz z ASCVD lub bez, ale z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym – tzw. ekwiwalentem ryzyka ASCVD (badanie ORION 11, do badania włączono 1617 pacjentów, średnie stężenie cholesterolu LDL: 2,7 mmol/l, 95% uczestników leczonych statyną, 7% ezetymibem) [367,368]. Zaobserwowano także zmniejszenie stężenia triglicerydów o 7-13 %, a Lp(a) o 17-26% oraz zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o 3-6% w grupach leczonych inklisiranem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Wszystkie badania dowiodły bardzo dobrej tolerancji leku, z wyjątkiem miejscowych reakcji związanych z miejscem iniekcji, których częstość występowania była kilkukrotnie większa w grupach leczonych inklisiranem [367,368].

W oczekiwaniu na badania dotyczące znaczenia inklisiranu w redukcji głównych punktów końcowych – badania ORION-4 (2027 r.), VICTORION-1 (*A Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular Events in High-risk Primary Prevention Patients*) (2029 r.) oraz VICTORION-2 PREVENT (*Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular Events in Participants With Established Cardiovascular Disease*) (2028 r.), opublikowano wiele ważnych badań 3 fazy, które pozycjonują inklisiran w leczeniu zaburzeń lipidowych w Polsce i na świecie [369]. Celem badania VICTORION-MONO [370] była ocena czy inklisiran w monoterapii jest skuteczniejszy niż placebo i ezetymib w obniżaniu stężenia LDL-C w populacji pacjentów w prewencji pierwotnej bez rozpoznania ASCVD, cukrzycy ani rodzinnej hipercholesterolemii, ze stężeniem LDL-C 100–190 mg/dl i 10-letnim ryzykiem ASCVD <7,5%, którzy nie otrzymywali żadnych leków hipolipemizujących. Uczestników zrandomizowano (2:1:1) do grupy otrzymującej inklisiran, ezetymib lub placebo. 62,6% uczestników badania stanowiły kobiety, średni wiek uczestników wynosił 46,1 lat, średni wyjściowy poziom LDL-C 135,4

Uncorrected Proof

mg/dl, średnie BMI 29,8 kg/m2, a mediana 10-letniego przewidywanego ryzyka ASCVD wynosiła 2,2%. Różnica w zmianie stężenia LDL-C od wartości wyjściowej dla inklisiranu w porównaniu z placebo wyniosła -47,9%, a dla ezetymibu -35,4% (w obu przypadkach p<0,0001). Leczenie inklisiranem wykazało również korzystną poprawę innych stężeń lipidów i lipoproteiny(a) (-25,2 vs placebo oraz -24.3% vs ezetymib). Inclisiran był dobrze tolerowany i nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych [370]. Badanie VICTORION-INITIATE [371] miało na celu porównanie strategii „*inclisiran first*", czyli dodanie inklisiranu natychmiast po nieosiągnięciu stężenia LDL-C <70 mg/dl (1.8 mmol/l), pomimo przyjmowania maksymalnie tolerowanych statyn w porównaniu ze standardowym leczeniem (SOC, *standard of car*e) u pacjentów z ASCVD. Do badania włączono 450 pacjentów (30,9% kobiet) ze średnie wyjściowym stężeniem LDL-C 97,4 mg/dl. Strategia „*inclisiran first*" doprowadziła do istotnie większej redukcji stężenia LDL-C w porównaniu ze opieką standardową (60,0 vs. 7,0%; p<0,001), z mniejszym odsetkiem dyskontynuacji leczenia statynami w grupie inklisiranu (6,0 vs 16.7%) Istotnie więcej pacjentów leczonych inklisiranem osiągnęło docelowe stężenie LDL-C w porównaniu z SOC (<70 mg/dl: 81,8 vs. 22,2%; <55 mg/dl: 71,6 vs. 8,9%; p<0,001). Działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku oraz działania niepożądane powodujące odstawienie leku występowały częściej w przypadku leczenia inklisiranem (odpowiednio 10,3 vs 0,0% i 2,6% vs 0,0%) [371]. Badanie VICTORION-DIFFERENCE [372,373] to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy 4 (odzwierciedlające praktykę kliniczną) z kontrolą placebo, do którego włączono chorych z hiperlipidemią i wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.. Uczestników przydzielono w stosunku 1:1 do otrzymywania sodu inklisiranu lub placebo, łącznie z indywidualnie zoptymalizowaną terapią hipolipemizującą (ioLLT), obejmującą stopniowe zwiększanie dawki rosuwastatyny aż do osiągnięcia indywidualnego celu LDL-C albo maksymalnie tolerowanej dawki statyny. Głównym celem była ocena odsetka chorych osiągających cel LDL-C w 90. dniu. Kluczowe cele drugorzędowe obejmowały częstość zdarzeń niepożądanych ze strony mięśni oraz średnią redukcję LDL-C. Łącznie 1770 osób (średni wiek 63,7 lata) zrandomizowano do grupy inklisiranu (n = 898) lub ioLLT (n = 872). W 90. dniu znacząco większy odsetek pacjentów leczonych inklisiranem vs. ioLLT osiągnął indywidualny cel LDL-C (84,9 vs. 31,0%; OR 12,09; p<0,001). Średnia procentowa redukcja LDL-C od wartości wyjściowej do 360. dnia wyniosła −59,5% w grupie inklisiranu i −24,3% w grupie ioLLT (p<0,001). Niepożądane zdarzenia mięśniowe zgłosiło istotnie mniej pacjentów otrzymujących inklisiran niż ioLLT (11,9 vs. 19,2%; OR 0,57; p<0,001). Średnia zmiana w punktacji bólu (nasilenie i wpływ) wg kwestionariusza *Short Form-Brief Pain*

Uncorrected Proof

Inventory również przemawiała na korzyść inklisiranu (LS-MTD [*least squares mean treatment difference*]= −0,11; p=0,039 i LS-MTD = −0,11; p=0,029) [373]. Wciąż bardzo oczekiwane są (oprócz badań CVOT) wyniki badań VICTORION-PLAQUE (NCT05360446) oceniające wpływ leczenia inklisiranem na procentową zmianę całkowitej objętości miażdżycy po 24 miesiącach oraz procentowa zmianę objętości blaszek o niskiej atenuacji (LAP, *low attenuation plaque*) czy badania VICTORION-RIDES (NCT07102628) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z zastosowaniem inklisiranu już w trakcie hospitalizacji.

Warto także odnieść się do najczęściej zadawanych pytań i wątpliwości co do stosowania inklisiranu, porównywanego z przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko białku PCSK9. Jednym z nich jest skuteczność obniżania LDL-C. Pomimo, że największa analiza sieciowa dostępnych badań randomizowanych nie wykazała istotnych różnic w redukcji LDL-C między inklisiranem (-60,1%), ewolokumabem (-62,01%) oraz alirokumabem (-58.8%) [374], dostępne badania RCTs dla obu grup leków oraz badania RWE wskazują na niewielką kilkuprocentową różnicę skuteczność na korzyść inhibitorów PCSK9. Cytowana powyżej analiza dotycząca programu B101 wykazała, że średnia redukcja stężenia LDL-C u pacjentów z FH wyniosła 65,6% dla alirokumabu, 60,4% dla ewolokumabu i 57,9% dla inklisiranu, a u pacjentów z OZW 65,3% w przypadku alirokumabu, 66,1% dla ewolokumabu i 48% w przypadku inklisiranu. Różnice te nie przełożyły się jednak na istotne różnice w redukcji zgonu bez względu na przyczynę czy złożonego punktu końcowego zgonu i kolejnego zawału mięśnia sercowego [335]. Wynik ten nie jest zaskakujący, zakładając, że bez względu na to, który modulator PCSK9 zastosujemy, przy terapii skojarzonej ze statyną i ezetymibem, możemy oczekiwać tej samej 80-85% redukcji LDL-C. Podobną niewielką 6% różnicę wykazało badanie RWE z USA [375]. Korzystając z bazy danych *Optum Research Database* (styczeń 2016–wrzesień 2024), bezpośrednio porównano leczenie alirokumabem 150 mg (2x miesięcznie) z inklisiranem w okresie 450 dni, oceniając skuteczność lecenia w odstępach 30-dniowych. Skuteczność porównawczą oszacowano przy użyciu *propensity score matching* (PSM) oraz emulacji badania typu „*target trial*" z wykorzystaniem metody *G-computation* (w celu ograniczenia błędu związanego z nieregularnym oznaczaniem LDL-C). Ostatecznie włączono 942 pacjentów (48% mężczyzn; PSM stosunek 1:1 dla alirokumabu : inklisiranu) ze średnim wyjściowym stężeniem LDL-C 131 mg/dl i 128 mg/dl odpowiednio w grupie alirokumabu i inklisiranu. Statyny stosowano odpowiednio u 56% i 61% chorych, a ezetymib u 38% i 43% pacjentów leczonych odpowiednio alirokumabem i inklisiranem. Średnia redukcja LDL-C wyniosła 51% (47-54%) w grupie alirokumabu vs. 44 % (40-49 %) w grupie inklisiranu

Uncorrected Proof

(różnica 6% [2-11 %], p<0,0001) przy zastosowaniu PSM) oraz 54% (52-57%) z alirokumabem vs. 48% (46-50 %) z inklisiranem (różnica 6% [3-10%], p<0,0001) według analizy *G-computation*. Po osiągnięciu maksymalnego efektu leczenia bezwzględne stężenia LDL-C w grupie alirokumabu pozostawały stabilne na poziomie około 55 mg/dl przez cały okres obserwacji. W grupie inklisiranu obserwowano cykliczne wzorce LDL-C: stężenie wzrastało do >100 mg/dl pomiędzy dawkami i spadało do ~ 55 mg/dl po podaniu leku. Mediana czasu z celem LDL-C <70 mg/dl była dłuższa przy zastosowaniu alirokumabu (306 dni [IQR 294-316]) niż przy inklisiranie (237 dni [IQR 215-253]; różnica 69 dni; p<0,0001). Zmienność LDL-C między-pomiarami była mniejsza w przypadku alirokumabu (8,0 mg/dl [IQR 7,7-8,4]) w porównaniu z inklisiranem (58,5 mg/dl [IQR 53,5-62,9]), z istotną różnicą 50,5 mg/dl (p< 0,0001) [375]. W tym kontekście trzeba wspomnieć o różnicy w adherencji dla modulatorów PCSK9, szczególnie na podstawie danych RWE w otwartym leczeniu, ponieważ program lekowy monitoruje i *de facto* wymusza adherencje jako warunek otrzymywania tych leków przez pacjentów. Dane *Metro Infusion Center* (MIC) z USA 562 pacjentów (średni wiek 70,6 lat; 51% kobiet, 88% z wywiadem ASCVD, 11% z HeFH; średnie wyjściowe stężenie LDL-C 147,6 mg/dl), wykazały, że adherencja dla inklisiranu po 3 dawkach leku wynosiła 84% (w porównaniu do 70-72% adherencji dla alirokumabu i ewolokumabu; p>0.01), co przekładało się na średnie obniżenie stężenia LDL-C od wartości wyjściowej o 46,3% [376]. Podobne wyniki uzyskano na podstawie danych bazy *US Komodo Health*. Adherencję mierzono proporcją dni objętych leczeniem (PDC): liczbą dni objętych leczeniem podzieloną przez 12-miesięczny okres obserwacji. Zaprzestanie leczenia zdefiniowano jako przerwę >60 dni w przypadku alirokumabu i ewolokumabu oraz >90 dni w przypadku inklisiranu między ostatnim dniem przyjmowania leku a rozpoczęciem kolejnego leczenia. Do grupy inklisiranu włączono łącznie 852 pacjentów; 8878 pacjentów było w grupie alirokumabu i 27171 w grupie ewolokumabu. Średnia adherencja (PDC) po 12 miesiącach wyniosła 77%, 68% i 67% odpowiednio dla inklisiranu, alirokumabu i ewolokumabu. Odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię, wyniósł 31,6%, 44,8% i 45,3%, a średni czas do zaprzestania leczenia wyniósł odpowiednio 133,52, 119,22 i 113,7 dni. Po wydłużeniu okresu stosowania inklisiranu o 30 lub 90 dni, średni wskaźnik adherencji/PDC wyniósł odpowiednio 82 i 90%; odsetek osób, które zaprzestały leczenia, wyniósł 22,9% i 19,8%, a czas do zaprzestania leczenia wyniósł odpowiednio 135,5 i 183,1 dni [377].

Inklisiran, podobnie jak inhibitory PCSK9, skutecznie obniża cholesterol LDL już po przyjęciu pierwszej dawki leku. W badaniu ORION-1 pojedyncza dawka inklisiranu istotnie zmniejszyła stężenie LDL-C o około 40% w 14 dniu, a po kolejnych 2 tygodniach

Uncorrected Proof

zaobserwowano medianę redukcji stężenia LDL-C na poziomie 49–51% [378]. W niewielkim obserwacyjnym badaniu Briani i wsp. wykazali, że już po 7 dniach od wstrzyknięcia 1 dawki inklisiranu zaobserwowano istotną redukcję LDL-C o 29,9 ± 20,6%. Po miesiącu obniżenie stężenia LDL-C wynosiło 56,9% [379]. W oczekiwaniu na badania oceniające wpływ inklisiranu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, dysponujemy danymi, które mogą wskazywać, podobnie jak dane *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* udawadniające znaczenie redukcji LDL-C na ryzyko sercowo-naczyniowe zarówno dla terapii statynowych jak i leków niestatynowych [314], oczekiwane zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych z zastosowaniem inklisiranu. Meta-analiza badań ORION 9-11 (łączna liczba analizowanych pacjentów: 3660) wykazała, że stosowanie inklisiranu powoduje nie tylko zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (średnio o 50.5%), ale także zmniejszenie ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (punkt końcowy złożony ze zgonu sercowego, nagłego zatrzymania krążenia, zawału serca i udaru mózgu) o 24% (p=0,01) [380]. W kolejnym badaniu wykazano, że związek między zmianą stężenia LDL-C, a zmniejszeniem ryzyka MACE pod wpływem inklisiranu jest podobny do związku między zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, a zmianą stężenia cholesterolu LDL pod wpływem alirokumabu i ewolokumabu [381]. Wyniki te zostały potwierdzone w skumulowanej analizie indywidualnych danych pacjentów z badań ORION-9, -10 i -11, które obejmowała pacjentów z heFH, ASCVD lub równoważnym ryzykiem ASCVD (follow-up: 18 miesięcy) [382]. Wcześniej zaprojektowany w badaniu eksploracyjny punkt końcowy poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) obejmował zgon sercowo-naczyniowy, zatrzymanie krążenia, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (MI) oraz zakończony i niezakończony zgonem udar. Wśród 3655 pacjentów przez 18 miesięcy 303 (8,3%) doświadczyło MACE, w tym 74 (2,0%) zakończonych i niezakończony zgonem zawałów oraz 28 (0,8%) zakończonych i niezakończony zgonem udarów. Inklisiran istotnie zmniejszył złożony punk końcowy MACE o 26% (OR 0,74; 95%CI: 0,74: 0,58–0,94, p=0,013; ARR=2.1%, NNT=48), lecz nie zmniejszył istotnie zakończonych i niezakończony zgonem zawałów serca (OR 0,80; 95%CI: 0,50–1,27) ani zakończonych i niezakończony zgonem udarów (OR 0,86; 95%CI: 00,41–1,81) [382].

Inklisiran jest dostępny w Polsce w ramach programu B101 od 1 listopada 2022 roku (**Tabela 22**).

Uncorrected Proof

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Na podstawie wyników badań ORION, VICTORION oraz licznych analiz i badań RWE inklisiran należy rozważyć u pacjentów w profilaktyce wtórnej (heFH, ASCVD), którzy nie osiągną celu dla cholesterolu LDL przy maksymalnie tolerowanej dawce statyny i ezetymibu.

- Dostępne wyniki badań oraz dane wskazujące na nieskuteczność osiągania celu terapeutycznego dla cholesterolu LDL wskazują na konieczność rozszerzenia wskazań (oraz zapisów programu B101) stosowania modulatorów PCSK9 także na populację pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej by wcześnie osiągać cel LDL-C oraz zapobiegać rozpoznaniu ASCVD.

- Inklisiran zaleca się także u pacjentów z FH z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie osiągają celu LDL-C przy maksymalnie tolerowanej dawce statyny i ezetymibu. W tej grupie pacjentów, szczególnie w grupie bardzo wysokiego do ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, biorąc pod uwagę wysokie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL oraz obciążenie cholesterolem przez całe życie, należy rozważyć natychmiastową terapię potrójną (o ile jest to możliwe z punktu widzenia dostępności leczenia).

- Modulatory PCSK9 można rozważyć jako natychmiastowa terapia potrójna, łącznie z maksymalnie tolerowaną dawką statyn oraz ezetymibem, u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (o ile jest to możliwe z punktu widzenia dostępności leczenia).

- Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiekolwiek istotne (poza reakcją w miejscu podania leku) działania niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków.

8.6. Nowe leki w leczeniu hipercholesterolemii

- *Obicetrapib*

Pomimo, że wydawało się, że era leków hamujących białko transportujące estry cholesterolu (CETP, *Cholesteryl Ester Transfer Protein*), które odgrywa kluczową rolę w metabolizmie lipidów, przenosząc estry cholesterolu z frakcji HDL do lipoprotein LDL i VLDL (a więc zmniejsza stężenie HDL i podwyższa stężenie cholesterolu LDL), definitywnie się skończyła, to wszystko wskazuje, że nowy przedstawiciel - obicetrapib może być nowym otwarciem. Badania nad rolą białka CETP rozpoczęły się w latach 80-tych, a nad inhibitorami CETP z zastosowaniem torcetrapibu, dalcetrapibu, ewacetrapibu czy anacetrapibu rozpoczęły się *de facto* od badania ILLUMINATE w 2007 r. i zakończyły fiaskiem z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (zwiększona synteza aldosteronu) po torcetrapibie, nieskuteczności

Uncorrected Proof

terapii (brak istotnego wpływu na LDL-C) w przypadku badania Dal-OUTCOMES z dalcetrapibem, zbyt krótkiego follow-up dla badania ACCELERATE z ewacetrapibem czy błędów przy projektowaniu badania REVEAL (zbyt niskie wyjściowe stężenie LDL-C – 60 mg/dl, błąd pomiaru LDL-C – metoda bezpośrednia) oraz problemów z samą cząsteczką anacetrapibu (wysoka lipofilność i kumulacja w tkance tłuszczowej z >4-letniego okresem półtrwania) [383,384].

Obicetrapib to nowy, wysoce selektywny inhibitor CETP zaprojektowany tak, by przezwyciężyć wszystkie, wspomniane powyżej, ograniczenia inhibitorów CETP pierwszej i drugiej generacji. Obicetrapib jest bardziej efektywny niż wcześniejsze inhibitory — dawka 10 mg raz na dobę redukuje aktywność CETP aż o 97%. Co istotne nie zaobserwowano wzrostu ciśnienia tętniczego, co eliminuje jedno z głównych ograniczeń wcześniejszych inhibitorów CETP (przede wszystkim torcetrapibu).

W przeprowadzonych badaniach 2 i 3 fazy zaobserwowano, że obicetrapib obniżał LDL-C o 25–35% w porównaniu z placebo oraz istotnie zwiększał stężenie HDL-C [383]. W badaniu TULIP u pacjentów z umiarkowaną dyslipidemią obicetrapib obniżył LDL-C o 45.3% w monoterapii (10 mg) oraz o 63.3–68.2% w połączeniu ze statynami o umiarkowanej intensywności, przy jednoczesnej istotnej redukcji apoB (-33.7%) i Lp(a) (-33.4%) oraz znacznym wzroście HDL-C (179% dla dawki 10 mg), bez wpływu na stężenie triglicerydów (nieistotne zmniejszenie o 5.7%), bez żadnych istotnych działań niepożądanych [385]. W populacjach o wyższym ryzyku badanie ROSE wykazało istotne obniżenie LDL-C (do 51%) u pacjentów stosujących statyny o dużej intensywności, wraz ze spadkami apoB (do 30%), non-HDL-C (do 44%) i Lp(a) oraz znacznymi wzrostami HDL-C (do 165%), przy dobrej tolerancji i bez istotnych interakcji lekowych [386]. Badanie ROSE2 potwierdziło korzyść terapii skojarzonej — 63,4% redukcji LDL-C przy zastosowaniu obicetrapibu 10 mg plus ezetymib versus 43,5% przy monoterapii [387]. Terapia skojarzona spowodowała także większe obniżenia apoB (-34.4%) i non-HDL-C (-55.6%); 87,1% pacjentów osiągnęło LDL-C <55 mg/dl, a 93,5% cel LDL-C <70 mg/dl; liczba sdLDL także uległa istotnemu zmniejszeniu [387]. Trwające badanie fazy 2 VINCENT (NCT06496243) ocenia wpływ obicetrapibu 10 mg samego oraz w połączeniu z ewolokumabem (140 mg co 2 tygodnie) na stężenie Lp(a) u pacjentów z łagodną dyslipidemią i podwyższonym wyjściowym Lp(a) (≥50 mg/dl / ≥125 nmol/L w pierwszej grupie oraz 20-50 mg/dl / 50-125 nmol/l w grupie drugiej); zakończenie badania jest przewidziane na początek 2027 r. [388].

Do badaniu fazy 3 - BROADWAY, włączono 2530 pacjentów w średnim wieku 65 lat (34% stanowiły kobiety) z ASCVD lub HeFH i wyjściowym stężeniem LDL-C 98 mg/dl (ponad 90%

Uncorrected Proof

było leczonych statynami, w tym 70.1% wysokimi dawkami statyn, u ponad 26% stosowano ezetymib oraz u prawie 4% inhibitory PCSK9). Obicetrapib istotnie obniżył LDL-C w dniu 84 (-32,6% skorygowane o placebo), z równoległymi istotnymi redukcjami apoB (-18,9%), non-HDL-C (-29,4%) i Lp(a) (-33,5%), a także znacznym wzrostem HDL-C (+136,3%) i apoA-I (+43,2%), bez istotnych działań niepożądanych (zaobserwowano prawie 5% zmniejszenie ryzyko NODM w grupie obicetrapibu). Procent pacjentów, u których uzyskano cel terapeutyczny LDL-C <40 mg/dl wyniósł 27,9% a <55 mg/dl – 51% [389,390]. Wyniki te potwierdzono w badaniu BROOKLYN, którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności obicetrapibu, u pacjentów z heFH i stężeniem LDL ≥70 mg/dl przy maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej [389,391]. Do badania włączono 354 pacjentów (190 kobiet, 164 mężczyzn) ze średnim stężeniem LDL 122 mg/dl (84-89% na statynach, 50-54% z ezetymibem oraz 14-22% na leczeniu inhibitorami PCSK9); czas obserwacji wyniósł 365 dni. W dniu 84 leczenie obicetrapibem obniżyło LDL-C o 36,3% (skorygowany o placebo), apoB o −24,4%, nie-HDL-C o −34,5%, a Lp(a) o −45,9%, oraz wpływało na placebo-skorygowany wzrost cholesterolu HDL o +138,7%; nie miał żadnego efektu na stężenie hsCRP. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli cel LDL-C <40 mg/dl wyniósł 16,3% dla obicetrapibu (vs 0.9% dla placebo, p<0001), <55 mg/dl – 31,3% (vs 2,6%, p<0.0001), a LDL-C <70 mg/dl – 51.1% (vs 11.4%, p<0.0001). Obicetrapib był bardzo dobrze tolerowany [391]. Badanie TANDEM (n=407; średni wiek 68 lat, 43% kobiety, wyjściowe stężenie LDL-C 2,5 mmol/l/ 96,4 mg/dl) oceniało wpływ połączenia obicetrapibu i ezetymibu u pacjentów z ASCVD lub HeFH i podwyższonym LDL-C pomimo maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej z wyłączeniem ezetymibu, lub u pacjentów z nietolerancją statyn [392]. Terapia skojarzona obniżyła LDL-C o 48,6% (vs placebo; p<0.0001), o -27.9% w porównaniu z ezetymibem (p<0.0001) oraz -16,8% vs obicetrapib w monoterapii (p=0.0007). Zaobserwowano także istotnie większe spadki non-HDL-C (-45,1% vs placebo), apoB (-29,2% vs placebo) oraz Lp(a) (-62.9% vs placebo). Profil bezpieczeństwa był porównywalny we wszystkich grupach leczonych [392]. Trwające badanie RUBENS (NCT07219602) oceni efekt obicetrapibu zarówno w kombinacji o stałej dawce z ezetymibem, jak i jako monoterapii, w dodatku do rekomendowanej terapii obniżającej lipidy, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i/lub zespołem metabolicznym (n=300; przewidywane zakończenie badania to 2028 r.) [393].

Metaanaliza 7 RCTs wykazała średnią redukcję LDL-C o 37,2%, wraz z korzystnymi efektami na inne aterogenne parametry lipidowe, w tym Lp(a) (-37,2%), apoB (-24,7%) i non-HDL-C (-31,9%), oraz znacznym wzrostem HDL-C (+142,2%) i apolipoproteiny A-I (apoA-I, +52,8%) [394]. Dane porównawcze wskazują także na istotnie większe obniżenie LDL-C przy

Uncorrected Proof

zastosowaniu obicetrapibu niż kwasu bempediowego (-33,2% i −18,0%, odpowiednio) jako uzupełnienie optymalnej terapii statynami [395]. Warto też zwrócić uwagę, że pomimo, że badania BROADWAY i BROOKLYN nie zostały do tego zaprojektowane i nie miały odpowiedniej mocy statystycznej do oceny wyników CVOT, to wskazują na możliwość redukcji incydentów sercowo-naczyniowych z zastosowaniem obicetrapibu. W badaniu BROADWAY [390] zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa, wystąpiły u 4,2% pacjentów w grupie otrzymującej obicetrapib oraz u 5,2% w grupie placebo (HR 0,79; 95%CI: 0,54–1,15); w badaniu BROOKLYN zaobserwowano mniejszą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych dla obicetrapibu (2,1% vs 4,2%), zgonów sercowo-naczyniowych (0,4 vs 1.7%) czy rewaskularyzacji wieńcowej (0.8 vs 2,5%) [391]. W skumulowanej analizie obu badań zaobserwowano, że częstość wystąpienia zgonu z powodu choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego lub rewaskularyzacji wieńcowej był niższy przy obicetrapibie (3,9% vs 5,0%; HR 0,77; 95%CI 0,54–1,11; p=0,16), z istotną redukcją ryzyka w drugim półroczu terapii (HR 0,60; 95%CI 0,37–0,99; p=0,04). Podobnie wskaźnik zgonu z powodu choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego lub rewaskularyzacji wieńcowej był istotnie niższy dla obicetrapibu (3,2% vs 4,7%; HR 0,68; 95% CI 0,46–1,00; p=0,048), z większą redukcją ryzyka w drugim półroczu (HR 0,45; 95% CI 0,26–0,77; p=0,003) [396]. Trwające badanie CVOT - PREVAIL (n=9541; NCT05202509), dla którego zakończono już rekrutację, oceni wpływ leczenia obicetrapibem na długoterminowe wyniki sercowo-naczyniowe, z wynikami spodziewanymi pod koniec 2026 r., [397], podczas gdy badanie REMBRANDT (NCT06305559) oceni wpływ połączenia obicetrapibu i ezetymibu w populacji 300 pacjentów 45+ z ASVCD (diagnozowanej obrazowo lub klinicznie) oraz LDL-C ≥70 mg/dl na punkty końcowe związane z blaszki miażdżycową (główny punkt końcowy: procentowa zmiana objętości nieuwapnionej blaszki miażdżycowej [NVPC, *noncalcified coronary atherosclerotic plaque volume*]) po 18 miesiącach leczenia [398].

Należy też wspomnieć o potencjalnej roli obicetrapibu w redukcji ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera (potencjalne mechanizmy takiego działania opisano w *Rozdziale 5.3*) [116]. Analizując populację badania BROADWAY [390] zaobserwowano, że obicetrapib wykazał istotne osłabienie wzrostu mediany fosoforylowanego białka tau 217 w osoczu (1,1% w grupie obicetrapibu w porównaniu z 4,8% w grupie placebo; p=0,01) oraz stosunku p-tau217/Aβ42:Aβ40 (amyloid β1-42/amyloid β1-40) (2,7% w grupie obicetrapibu w porównaniu z 6,5% w grupie placebo; p = 0,006). Na początku badania poziomy p-tau217 były

Uncorrected Proof

wyższe u nosicieli genu *ApoE4* w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami (0,47 pg/ml w porównaniu z 0,39 pg/ml; (p <0,0001). Nosiciele *ApoE4* (n = 367) odnieśli większe korzyści, przy czym obicetrapib istotnie stabilizował poziomy p-tau217 (wzrost o 0% w porównaniu z 5,7% w grupie placebo; p=0,03) i ograniczał wzrosty stosunku p-tau217/Aβ42:Aβ40 (2,1% w porównaniu z 10,2% w grupie placebo; p=0,005). Inne biomarkery choroby Alzheimera (p-tau181, GFAP [kwaśne białko włókienkowe gleju], NFL [lekki łańcuch neurofilamentu]) wykazywały podobne korzystne trendy [116].

Na podstawie wyników badań fazy 3 można założyć pierwsze wskazania do stosowania obicetrapibu i jego połączenia SPC z ezetymibem, zaczynając od pacjentów z ASCVD i heFH – ale także u chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej, którzy nie osiągną celu terapeutycznego dla LDL-C z zastosowaniem maksymalnie tolerowanej dawki statyn lub statyny z ezetymibem, zapewniając redukcję LDL-C od 33 do 51% w monoterapii i 48,6-68% w przypadku terapii skojarzonej z ezetymibem (zapewniając obniżenie LDL-C na poziomie 75-80% w terapii potrójnej z intensywnym leczeniem statynami). Potencjał hipolipemizujący także sprawia, że znajdzie zastosowanie u pacjentów z nietolerancją statyn. Co więcej obicetrapib, pomimo, że nie jest lekiem docelowym na obniżenie Lp(a), znajdzie zastosowanie u pacjentów z podwyższonymi wartościami Lp(a), zapewniając redukcję o 33,4-45,9% w monoterapii, a w leczeniu skojarzonym z ezetymibem nawet do 62,9%. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów CETP, obicetrapib ma bardzo korzystny wpływ u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, nie zwiększając, a nawet zmniejszając ryzyko nowych przypadków cukrzycy [303]. Jego rola w prewencji choroby Alzheimera wymaga wciąż potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Obicetrapib nie został jeszcze zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), natomiast wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczące monoterapii obicetrapibem oraz skojarzenia o stałej dawce z ezetymibem zostały przyjęte do oceny przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*). 24 lipca 2026 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) przy EMA wydał pozytywną opinię, rekomendując przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów Ubeslo® (monoterapia obicetrapibem w dawce 10 mg) oraz Evlarco® (FDC zawierający 10 mg obicetrapibu i 10 mg ezetymibu) dla pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią – zarówno w postaci heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH), jak i postaci wtórnej oraz z dyslipidemią mieszaną.

Uncorrected Proof

- *Doustne inhibitory PCSK9*

Inhibitory PCSK9 stanowią podstawę terapii hipolipemizującej, jednak ich dostępność, ze względu na koszty, jest wciąż bardzo ograniczona. Podobnie sposób ich podawania (w postaci iniekcji) powoduje, że ich przepisywanie jest ograniczone głównie do kardiologów i lipidologów; istnieje też grupa pacjentów, która preferuje terapię doustną, zarówno ze względu na dyskomfort związany z zastrzykami, ale także większą świadomość leczenia (codzienna przyjmowanie vs zastrzyk co miesiąc/6 miesięcy). Stąd niemalże w tym samym czasie rozwoju przeciwciał monoklonalnych czy siRNA rozpoczęto badania nad rozwojem doustnych małych cząsteczek i peptydomimetyków zdolnych do blokowania interakcji PCSK9-receptor LDL (LDL-R), hamowania transkrypcji mRNA PCSK9 czy zapobiegania lizosomalnej degradacji LDL-R. Obecnie w zaawansowanym stadium rozwoju znajdują się przede wszystkim enlicytyd (MK-0616) i laroprowstat (AZD0780), inne takie jak DC371739 czy CVI-LM001 są na wczesnym etapie badań i nie szczegółowo omawiane.

Enlicytyd (Lipfendra®) to peptyd makrocykliczny, który oddziałuje z wysokim powinowactwem z płaską powierzchnią domeny katalitycznej PCSK9, tym samym hamując jego interakcję z domeną EGF-A receptora LDL. Ponieważ spożycie pokarmu może zmniejszyć biodostępność i wchłanianie, lek należy przyjmować na czczo 30 minut przed posiłkiem [399]. W randomizowanym, badaniu fazy IIb z zastosowaniem różnych dawek enlicytyd (6, 12, 18 lub 30 mg/dzień vs placebo) przez 8 tygodni u 380 pacjentów z hipercholesterolemią, zaobserwowano zależne od dawki obniżenie LDL-C (od -41,2 do -60,9%) wraz z istotną redukcją Lp(a) (od -12,2 do -23,7%). Zaobserwowano także istotne obniżenie apoB i nie-HDL-C odpowiednio o 52 i 56%. Nie zaobserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych. Wyniki te były podstawą do dalszych prac badawczych dla enlicytydu w dawce 20 mg/dobę [400]. Badanie fazy III CORALreef-Lipids [401] przeprowadzono u 2909 pacjentów z hipercholesterolemią (średni wiek 63 lata, prawie 40% stanowiły kobiety; wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło 96,1 mg/dl) z wcześniejszym poważnym zdarzeniem sercowo-naczyniowym miażdżycowym i LDL-C ≥55 mg/dl lub z grupy ryzyka pierwszego zdarzenia ASCVD z LDL-C ≥70 mg/dl, przyjmujących statyny lub nietolerujących ich. Po 24 tygodniach enlicytyd obniżył LDL-C o 55,8% w porównaniu z placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy) osiągając średnie stężenie 38,7 mg/dl, a 67,5% pacjentów osiągnęło obniżenie LDL-C >50%, osiągając zalecany cel LDL-C < 55 mg/dL (w porównaniu z 1,2% w grupie placebo). W analizie *post-hoc*, w której stężenie LDL-C oceniano za pomocą kwantyfikacji beta metodą Martina-Hopkinsa, wykazano, że w porównaniu z placebo średnia redukcja LDL-C w 24 tygodniu wyniosła -59,7%. Redukcja stężenia nie-HDL-C, apoB i Lp(a) (odpowiednio

Uncorrected Proof

o -53,7%, -49,6% i -29,0%) była spójna z wynikami uzyskiwanymi za pomocą przeciwciał monoklonalnych, bez żadnych istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji [401]. W badaniu fazy III CORALreef-HeFH oceniano wpływ na LDL-C, a także bezpieczeństwo i tolerancja enlicytydu podawanego przez 24 tygodnie u 303 dorosłych z HeFH (średni wiek 52,4 lat; 51% kobiet; wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło 119,0 mg/dl) już przyjmujących maksymalnie tolerowane leczenie hipolipemizujące (81,5% przyjmowało statyny o wysokiej intensywności, a 64,4% ezetymib) [402]. Średnia procentowa zmiana stężenia LDL-C w 24. tygodniu wyniosła -58,2% w grupie enlicytydu w porównaniu z 2,6% w grupie placebo (różnica między grupami: -59,4% p<0,001), a w 52. tygodniu -61,5% w porównaniu z placebo. W 24. tygodniu średni procentowa zmiana (w porównaniu z placebo) nie-HDL-C wyniosła -53,0%, apoB -49,1%, a Lp(a) -27,5%. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, SAE i przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach [402]. W najnowszym badaniu CORALreef AddOn oceniano skuteczność enlicytydu w porównaniu z innymi nie-statynowymi terapiami doustnymi [403]. Do badania zrandomizowano 301 uczestników (średni wiek 64,4 lat, 37% kobiet, 98% otrzymujących statyny o umiarkowanej lub wysokiej intensywności). Średnia procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości początkowej do 56. dnia wyniosła -64,6% w przypadku enlicytydu, -6,3% w przypadku kwasu bempediowego, -27,8% w przypadku ezetymibu i -36,5% w przypadku kwasu bempediowego z ezetymibem; enlicytyd był istotnie skuteczniejszy od każdego leku porównawczego. Redukcja stężenia apoB i nie-HDL-C była również istotnie większa w przypadku enlicytydu. Odsetek uczestników z działaniami niepożądanymi i osób, które przerwały leczenie z powodu działań niepożądanych, był podobny we wszystkich grupach leczenia [402]. Skuteczność i bezpieczeństwo enlicytydu w kontekście redukcji incydentów sercowo-naczyniowych będzie oceniane w badaniu CORALreef-Outcomes (NCT06008756). W badaniu uczestniczy 14,550 pacjentów z wywiadem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych miażdżycowych (jedno z następujących: zawał w okresie ≥30 dni, udar niedokrwienny w okresie ≥30 dni, obwodowa rewaskularyzacja tętnicza w okresie ≥30 dni lub dużą amputacja) i LDL-C >70 mg/dl (lub nie-HDL-C ≥100 mg/dl) lub pacjent w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszego incydentu ASCVD i LDL-C ≥90 mg/dl (lub nie-HDL-C ≥120 mg/dL) pomimo maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej. Planowane zakończenie badania to listopad 2031 r. Należy też dodać, że w listopadzie 2025 r. (przewidywane zakończenie marzec 2027 r.) rozpoczęto randomizowane badanie fazy III CORALreef Combination. To podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie, które oceni bezpieczeństwo i skuteczność enlicytydu w monoterapii lub w połączeniu z rosuwastatyną,

Uncorrected Proof

przez 8 tygodni u dorosłych z hiperlipidemią. Wreszcie badanie NCT07058077 oceni skuteczność i bezpieczeństwo enlicytydu u dzieci i osób dorastających z HeFH. W grudniu 2025 r. FDA przyznała enlicytydowi CNPV (*Commissioner's National Priority Voucher*), mający na celu przyspieszenie procesu oceny. 16 lipca 2026 r. FDA zatwierdziła enlicytyd (Lipfendra®) w dawce 20 mg do stosowania – jako uzupełnienie diety i wysiłku fizycznego – w celu obniżenia stężenia cholesterolu LDL u dorosłych z hipercholesterolemią, w tym z HeFH. Lipfendra® to pierwszy zatwierdzony przez FDA doustny inhibitor PCSK9, którego skuteczność w obniżaniu stężenia LDL-C została potwierdzona. Od kwietnia 2026 ocenę enlicytydu prowadzi także EMA; oficjalnej decyzji dotyczącej rynku europejskiego można spodziewać się na początku 2027 roku.

Laroprowstat (AZD0780) bezpośrednio wiąże się z miejscem w domenie C-końcowej białka PCSK9, zapobiegając w ten sposób transportowi kompleksu PCSK9-LDL-R do lizosomu i zwiększając LDL-R na powierzchni hepatocytów. Ze względu na długi okres półtrwania (~40 h), AZD0780 można podawać raz dziennie. Laroprowstat wykazuje bardzo korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji, z minimalnymi działaniami niepożądanymi i wchłanianiem niezależnym od pokarmu [399]. Badanie fazy I przeprowadzone przez Vega *et al*. oceniło bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i farmakodynamikę AZD0780, zarówno jako monoterapii, jak i w połączeniu z rosuwastatyną. Podanie AZD0780 w dawkach 1 lub 30 mg (vs placebo) przez 28 dni u pacjentów z LDL-C 70-190 mg/dL spowodowało redukcję LDL-C o odpowiednio 29% i 51%. W grupie pacjentów z LDL-C 100-190 mg/dL, po 3 tygodniach leczenia rosuwastatyną 20 mg, dodanie AZD0780 30 mg spowodowało obniżenie LDL-C o 70 i 80% odpowiednio dla dawek 1 i 30 mg w stosunku do stanu wyjściowego, sugerując synergistyczny efekt hipolipemizujący obu leków [399,404]. Trwają badania oceniające farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerancję laroprowstatu u pacjentów z zaburzeniami wątroby i/lub nerek (NCT06576765, NCT06592482), a badanie fazy I NCT06742853 ocenia te same parametry u dorosłych z hipercholesterolemią leczonych AZD0780 w połączeniu z ezetymibem (badanie zakończone, nieopublikowane), SPC ezetymibem/rosuwastatyną lub SPC bempediowym kwasem/ezetymibem. Badanie PURSUIT (faza 2b) [405] oceniło skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję laroprowstatu (1, 3, 10 lub 30 mg/dzień) u pacjentów z hipercholesterolemią (LDL-C 70-190 mg/dL) już przyjmujących statyny i/lub ezetymib. Po 12 tygodniach stężenia LDL-C zmniejszyło się w sposób zależny od dawki (-35,3% do -50,7%), bez żadnych istotnych działań niepożądanych i przy dobrej tolerancji. Nie-HDL-C obniżył się na terapii laroprowstatem o -30,4 do – 45,2%, apoB o -27 do -39,9% a Lp(a) od -7.1 do -19.6% w zależności od dawki (w porównaniu z placebo). 84%

Uncorrected Proof

pacjentów leczonych AZD0780 osiągnęło cel LDL-C <70 mg/dL, w porównaniu z 13% pacjentów leczonych samymi statynami/ezetymibem [405]. W listopadzie 2025 rozpoczęła się rekrutacja pacjentów do badania fazy 2 LAZURE (NCT07218900), zaprojektowanego w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności AZD0780 (raz dziennie przez 12 tygodni), podawanego samodzielnie lub w połączeniu z rosuwastatyną, u 76 dorosłych z dyslipidemią i historią ASCVD z LDL-C ≥ 55 mg/dL, lub LDL-C ≥ 70 mg/dL u osób z ryzykiem pierwszego zdarzenia ASCVD. Zakończenie badania przewidziane jest na wrzesień 2026 r. Trawa również badanie fazy 3 AZURE-HeFH oceniające skuteczność i bezpieczeństwo laroprowstatu u pacjentów z heFH (n=473; zakończenie badania przewidziane jest na styczeń 2027) oraz badanie AZURE-LDL (NCT07000123), które oceni wpływ leku na LDL-C u pacjentów (n=3103) z kliniczną ASCVD lub w grupie chorych wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszego incydentu ASCVD. Planowane zakończenie badania przewidziane jest na styczeń 2027 r. Wpływ laroprowstatu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego zostanie ocenione w trwającym badaniu AZURE-OUTCOMES (NCT07000357). Do badania włączonych zostanie 15100 chorych z wywiadem incydentu ASCVD (zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny ≥1 miesiąca przed randomizacją lub rewaskularyzacja z powodu objawowej choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych) i LDL-C ≥75 mg/dl (≥1.9 mmol/L) lub będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszego incydentu ASCVD (istotna kliniczne ASCVD, powikłana cukrzyca typu 1 lub 2 lub ze współistniejącymi czynnikami ryzyka) i LDL-C ≥100 mg/dl (≥2,6 mmol/l). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania jest MACE-PLUS złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, ostrego niedokrwienia kończyn dolnych, dużej amputacji o etiologii naczyniowej i pilnej rewaskularyzacji tętniczej. Czas obserwacji w badaniu wynosi 54 miesiące. Planowane zakończenie badania to koniec 2029 r.

Doustne inhibitory PCSK9, zakładając uzyskania odpowiednich wyników w trwających badaniach i rejestracji FDA/EMA, pozwolą na skuteczne osiąganie celów terapeutycznych LDL-C u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Fakt przyjmowania doustnego powoduje, że będą mogły być stosowane docelowo w postaci złożonej ze statyną i/lub ezetymibem. Takie SPC pozwoli na redukcję cholesterolu LDL aż o 70-80%. Fakt przyjmowania doustnego oraz już prawie 10-letnie doświadczenie z inhibitorami PCSK9 podawanych podskórnie, powoduje, że leki te będą mogły tracić do lekarzy wszystkich specjalności, w tym także do lekarzy pierwszego kontaktu, umożliwiając skuteczną terapię zaburzeń lipidowych u większości pacjentów możliwie jak najwcześniej.

Uncorrected Proof

8.7. Leki w Polsce niedostępne lub z ograniczonymi wskazaniami

8.7.1. Żywice jonowymienne

Autorzy niniejszych Wytycznych zdecydowali o pozostawieniu informacji o żywicach jonowymiennych [1] ze względów edukacyjnych oraz w przypadku potencjalnego zastosowania u kobiet w ciąży z hipercholesterolemią.

Żywice wiążą w jelicie kwasy żółciowe, co zmniejsza ich krążenie jelitowo-wątrobowe. W ten sposób, poprzez sprzężenie zwrotne, uruchamia się w wątrobie przemiana cholesterolu w kwasy żółciowe. Na skutek zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach zwiększa się ekspresja receptora LDL, co z kolei zmniejsza stężenie LDL-C w surowicy [406]. U niektórych pacjentów żywice mogą nasilać powstawanie VLDL w wątrobie, czego skutkiem jest zwiększenie stężenia TG w surowicy. Ponadto mogą zmniejszać stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Dodanie do leków przeciwcukrzycowych kolesewelamu poprawia istotnie kontrolę glikemii, jakkolwiek brak danych o wpływie takiego leczenia na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [406].

Żywice jonowymienne w dawkach maksymalnych: cholestyramina 24 g/d, kolestipol 20 g/d lub kolesewelam 4,5 g/d zmniejszają stężenie LDL-C o 18-25%. Nie odnotowano istotnego ich wpływu na poziom HDL-C. Leczenie cholestyraminą w prewencji pierwotnej pacjentów z hipercholesterolemią spowodowało istotną redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 19% [407,408]. Na rynku polskim dostępny jest preparat kolesewelamu (Cholestagel 625 mg), a zastosowanie żywic jonowymienny jest obecnie ograniczone wyłącznie do leczenia ciężkiej hipercholesterolemii w przebiegu ciąży.

Żywice jonowymienne nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego i nie wykazują toksyczności ogólnoustrojowej. Powodują jednak często objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, wzdęcia, nudności). Zmniejszają wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Aby uniknąć zmniejszonego wchłaniania innych leków żywice jonowymienne należy przyjmować 4h przed lub 1h po innych lekach. Najlepiej tolerowaną żywicą jest kolesewelam [409].

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Stosowanie żywic jonowymienny jest obecnie ograniczone wyłącznie do leczenia ciężkiej hipercholesterolemii w przebiegu ciąży. To leki bezpieczne u kobiet w ciąży i w okresie karmienia.

Uncorrected Proof

8.7.2. Kwas nikotynowy (niacyna)

Autorzy niniejszych Wytycznych zdecydowali o pozostawieniu informacji o niacynie [1] wyłącznie ze względów edukacyjnych oraz by przestrzec przed stosowaniem suplementów diety zawierających kwas nikotynowy (niacynę, witaminę B3 lub PP) w preparatach o niepewnej jakości produkcji.

Kwas nikotynowy hamuje lipolizę w tkance tłuszczowej, zmniejszając syntezę wolnych kwasów tłuszczowych (FFA – *free fatty acids*) i ich napływ do wątroby [410]. Prowadzi to do zmniejszenia ilości FFA dostarczanych do wątroby i tym samym produkcji VLDL. Obniżona synteza VLDL z kolei prowadzi do zmniejszonej produkcji lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL) oraz LDL [410]. Niacyna hamuje także bezpośrednio wątrobową acyltransferazę dwuacylglicerolu 2 (DGAT2) – kluczowego enzymu w syntezie trójglicerydów oraz zwiększa syntezę apoA1 w wątrobie, co prowadzi do wzrostu stężenia HDL-C [410]. Kwas nikotynowy w dawce 2 g/d (preparaty suplementacyjne najczęściej zawierają dawki od 100-500 mg kwasu nikotynowego) zmniejsza stężenie LDL-C o około 15-18%, TG o około 20-40% i Lp(a) o 30-50%, a także zwiększa stężenie HDL-C o 25% [410,411].

Brak dostępności niacyny wynika zarówno z negatywnych wyników badań jak i działań niepożądanych [1]. Wyniki badań AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*) [412] oraz HPS2-THRIVE (*The Heart Protection Study 2–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) [413] doprowadziły do zaprzestania stosowania niacyny w terapii hipolipemizującej w większości krajów. W badaniu AIM-HIGH, u pacjentów wysokiego ryzyka z ASCVD, dołączenie niacyny o przedłużonym uwalnianiu (1500-2000 mg/dl) do standardowej terapii statyną nie spowodowało dodatkowej redukcji epizodów sercowo-naczyniowych (HR 1.02; 95CI: 0.87-1.21; p=0.79), pomimo wzrostu stężenia HDL-C z 35 mg/dl (0,91 mmol/l) do 42 mg/dl (1,08 mmol/l), redukcji TG ze 164 mg/dl (1,85 mmol/l) do 122 mg/dl (1,38 mmol/l), Lp(a) z 36 to 27 nmol/l oraz LDL-C z 74 mg/dl (1,91 mmol/l) do 62 mg/dl (1,60 mmol/l) [412]. Wyniki te można między innymi tłumaczyć faktem optymalnego (na czas trwania badania) leczenia pacjentów z ASCVD; co ciekawe pomimo tego, że w grupie stosowanej niacynę prawie dwa razy więcej pacjentów musiało redukować dawkę ze względu na objawy niepożądane (6,3%) oraz więcej osób przerywało leczenie, to wciąż dla 90% pacjentów adherencja wynosiła powyżej 75% [412]. W badaniu HPS2-THRIVE również nie odnotowano żadnych dodatkowych korzyści klinicznych z leczenia niacyną o przedłużonym uwalnianiu z laropiprantem (związkiem, który hamuje syntezę prostaglandyny D2 odpowiedzialnej za zaczerwienienie skóry i uderzenia gorąca po niacynie) w połączeniu ze

Uncorrected Proof

statyną [413]. Analizując jednak wszystkie składowe punktów końcowych, zaobserwowano istotne zmniejszenie rewaskularyzacji wieńcowych i wszystkich rewaskularyzacji (10% redukcja, p=0.03) w grupie leczonej niacyną z laropiprantem. W tym badaniu, w porównaniu do monoterapii statyną, odnotowano istotnie więcej infekcji, hiperglikemii, nowych przypadków cukrzycy, objawów żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych, krwawień z przewodu pokarmowego i objawów skórnych. Wyniki te były zaskakujące, biorąc pod uwagę wcześniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania niacyny, dlatego w komentarzach po publikacji badania, pojawiła się sugestia, że te działania niepożądane w dużym stopniu mogły wynikać z zastosowania laropiprantu [1,413].

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Obecnie nie ma wskazań do stosowania kwasu nikotynowego i żaden jego preparat nie jest dostępny w Polsce.

- Ze względu na brak informacji o jakości produkcji, niewłaściwe dawki leku oraz możliwe działania niepożądane nie zaleca się stosowania suplementów diety zawierających kwas nikotynowy w celu redukcji stężenia Lp(a)

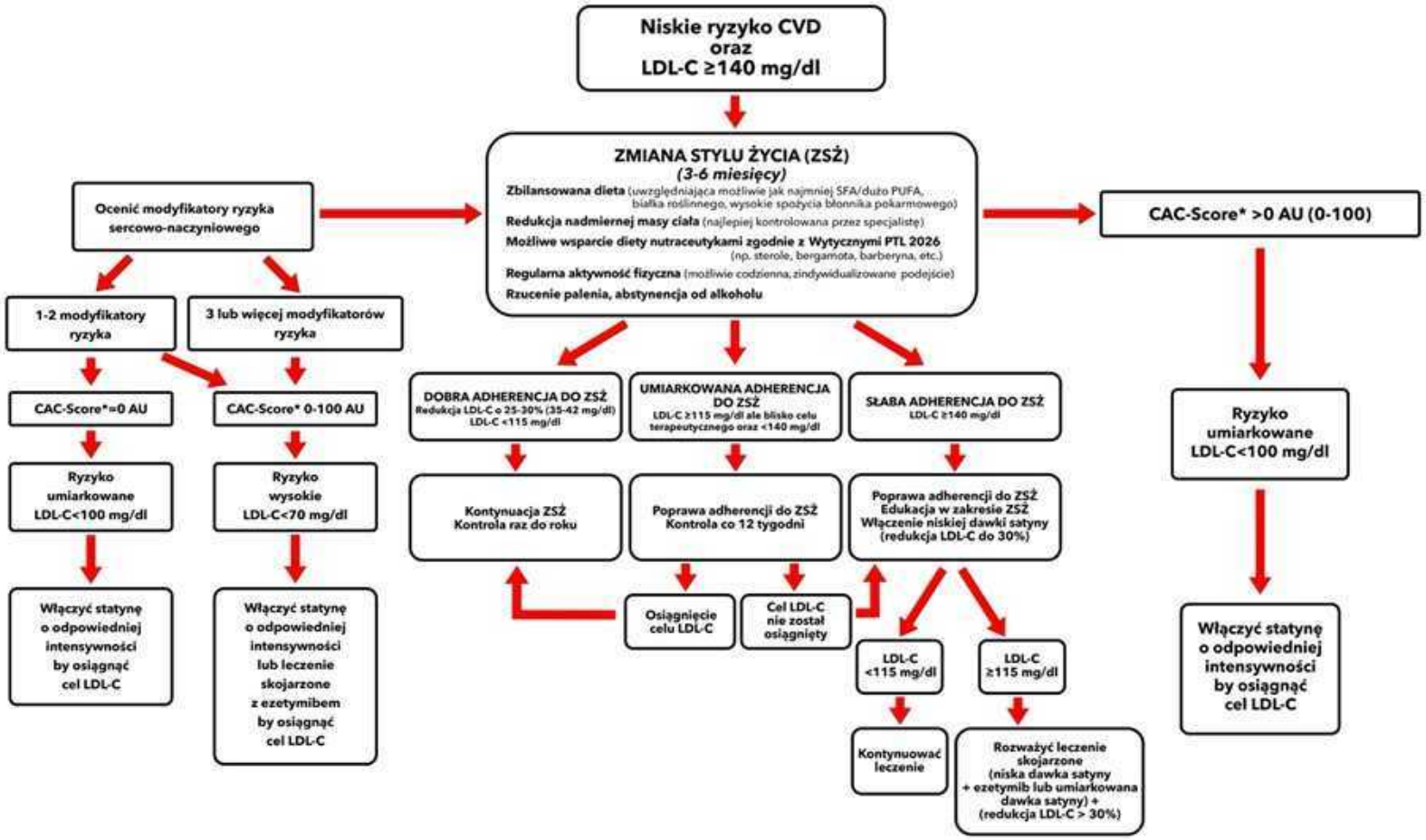
8.8. Natychmiastowa terapia skojarzona i wytyczne leczenia zaburzeń lipidowych

W kontekście możliwości zastosowania terapii skojarzonej najczęściej odnosimy się do pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. Niestety coraz częściej mamy problemy z odpowiednio skutecznym leczeniem pacjentów z niskim i umiarkowanym ryzykiem, relatywnie młodych (30-40+), którzy mają jeden izolowany czynnik ryzyka, jakim może być np. podwyższone stężenie LDL-C. Pojawia się wówczas problem dwojaki, z jednej strony jako ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe u 25- czy 33-latka – najlepiej na całe życie - oraz kiedy włączyć farmakoterapię. Ocena ryzyka u młodej dorosłej osoby nie jest łatwa, można oczywiście bazować na istniejących czynnikach ryzyka, które same w sobie określają ryzyko, jak rodzinna hipercholesterolemia, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, LDL-C >190 mg/dl, Lp(a) >125 nmol/l, ciśnienie tętnicze krwi ≥180/110 czy CAC-Score, który wskazuje na rozpoczęty proces miażdżycy, a wartość >300 AU jest równoważna z ASCVD. Można też ocenić wszystkie modyfikatory ryzyka przyjmując, że wystąpienie jednego kluczowego może zwiększyć grupę ryzyka o poziom, a wystąpienie 3 i więcej klasyfikuje jako co najmniej wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (**Tabela 7**). Można też zastosować skale takie jak PREVENT (USA; od 30 rż), QRISK3 (UK, od 25 rż), JBS3 (UK, od 25 rż, przedstawiający także wiek serca) – ale one nie są dostosowane do polskiej populacji i mogą dawać nie do końca

Uncorrected Proof

prawidłowe wyniki. Jest też mało znany kalkulator ryzyka na całe życie ESC, wprowadzony w roku 2022, ale daje szanse na ocenę ryzyka tylko od 35 rż (https://www.u-prevent.com/calculators/lifeCvd2) [414]. Nie ma jednak wątpliwości, o czym pisaliśmy powyżej w **Rozdziale 4**, że w kolejnych latach bardzo duży nacisk będzie i powinien być położony na ocenę ryzyka u wszystkich dorosłych kalkulatorami, które pozwalają na ocenę ryzyka na całe życie [73].

Kiedy należy zatem rozpocząć leczenie hipolipemizujące, postępując zgodnie z podejściem im wcześniej tym lepiej, co też powinno się odnosić do pacjentów niskiego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. W wytycznych europejskich [82,83,86] postępowanie w tej grupie nigdy nie zostało właściwie opisane z punktu widzenia praktyki klinicznej, tj. jak powinno wyglądać postępowanie niefarmakologiczne, kiedy zdecydować się na leczenie farmakologiczne, jak skutecznie uzyskać cel terapeutyczny. Dlatego, w nawiązaniu do rekomendacji ILEP 2020 [185], autorzy niniejszych Wytycznych wskazują na konieczność możliwie optymalnego postępowania niefarmakologicznego (zmiana stylu życia), a w przypadku niepowodzenia (niestety może dotyczyć to nawet 80% osób) [415], po okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy, rozważenia wdrożenia postępowania farmakologicznego, tj. małą dawką statyny (z redukcją LDL-C do 30%) i/lub ezetymibem (**Rycina 15**). Proponujemy jednak modyfikacje tego postępowania wskazując na (1) nowe podejście w kontekście wsparcia diety nutraceutykami o udowodnionej skuteczności (**Tabela 20**), (2) konieczność oceny modyfikatorów ryzyka oraz (4) znaczenie wyniku CAC-Score/CCTA (jeśli badanie jest dostępne) (**Tabela 7**).



Rycina 15. Rekomendacje postępowania u pacjentów niskiego ryzyka z podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL (rozszerzone i zmodyfikowane według Wytycznych PTL 2021 [1] oraz rekomendacji ILEP 2020 [185]).

Uncorrected Proof

Chociaż u wielu pacjentów, stosując odpowiednie dawki, docelowe stężenie cholesterolu LDL można osiągnąć dzięki monoterapii, znaczna część pacjentów, szczególnie z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka lub ze znacznie podwyższonym wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL wymaga włączenia dodatkowego leczenia, najlepiej natychmiastowego (*early/upfront*). W badanie EUROASPIRE-V [416] aż 71% pacjentów wysokiego ryzyka nie osiągało celu terapeutycznego, a w badaniu Da Vinci 2/3 wszystkich pacjentów bez względu na ryzyko i aż 82% pacjentów bardzo wysokiego ryzyka; szacuje się także że tylko około 8% pacjentów ekstremalnego ryzyka osiąga cel terapeutyczny [49,50]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu SANTORINI [417], do którego, co było zaskoczeniem, nie wyłączono kraje Europy Środkowo-Wschodniej. Wyniki badania potwierdziły, podobnie jak w badaniu Da Vinci, dużą nieskuteczność leczenia, z tylko niewiele ponad 20% pacjentami bardzo wysokiego ryzyka/z ASCVD osiągającymi cel terapeutyczny <55 mg/dl (<1,4 mmol/L), wciąż niewielki odsetek chorych otrzymywało leczenie skojarzone (choć z dużymi różnicami między krajami) oraz aż co piąty pacjent, w tym z grupy bardzo wysokiego ryzyka, nie otrzymywał statyn, czego nie da się wytłumaczyć ich nietolerancją [417]. Dopiero roczna kontynuacja badania [325], z odpowiednim naciskiem na edukację i zwrócenie uwagi na konieczność intensywnego złożonego leczenia pozwoliła uzyskać lepsze wyniki - stosowanie monoterapii i terapii skojarzonej wzrosło z 53,6% i 25,6% do odpowiednio 57,1% i 37,9%. Średnie stężenie LDL-C spadło z 2,4 (93 mg/dl) do 2,0 mmol/l (78 mg/dl). Osiągnięcie celu terapeutycznego poprawiło się z 21,2% do 30,9%, głównie dzięki stosowaniu terapii hipolipemizującej u osób, które nie stosowały LLT na początku badania i było lepsze w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią (39,4% w porównaniu z 25,5%). [325]. Podobną nieskuteczność zaobserwowano w najnowszym obserwacyjnym badaniu INTERASPIRE (2020-23), które objęło pacjentów w wieku 18-79 lat, hospitalizowanych w ciągu ostatnich 6-36 miesięcy z powodu choroby niedokrwiennej serca z 14 krajów ze wszystkich regionów WHO. Spośród 4061 pacjentów (78,8% mężczyzn, średni wiek 60,3 roku), u 66,3% nie zaobserwowano zmiany intensywności leczenia między rozpoznaniem choroby i hospitalizacją a wywiadem (aż u ponad 15% deeskalowano leczenie) [418]. Terapia hipolipemizująca stosowana w wywiadzie była głównie monoterapią statynami: 49,6% o wysokiej intensywności i 24,1% o niskiej/umiarkowanej intensywności; tylko 12,2% (zakres między krajami 0,2–41,1%) stosowało terapię skojarzoną, a 12,7% nie stosowało terapii LLT (zakres między krajami 3,5%–36,7%). Osiągnięcie celu dla LDL-C (<55 mg/dl) wyniosło tylko 17,5%. Odpowiednie cele dla nie-HDL-C i apoB osiągnęło odpowiednio 29,9% i 29,2%. Kraje o wyższych dochodach

Uncorrected Proof

(zdefiniowane według klasyfikacji Banku Światowego) osiągnęły lepsze wyniki w realizacji celów niż kraje o niższych średnich dochodach [418].

Ze względu na powyższą nieefektywność obserwowaną wielokrotnie w dostępnych badaniach uzasadniona jest terapia skojarzona, która powinna być włączona możliwie jak najszybciej, a u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego natychmiast (*upfront*), by możliwie jak najszybciej (*the earlier the better*) uzyskać cel terapeutyczny dla LDL-C (*the lower the better*) [10,77]. W kontekście takiego postępowania równie ważna jest utrzymywanie celu terapeutycznego przez cały okres leczenia, w celu zmniejszenia tzw. całkowitego obciążenia cholesterolem LDL (*cumulative exposure*) oraz zmienności stężenia między pomiarami (*visit-to-visit LDL-C variability*) co może wpływać na progresję procesu miażdżycy i niestabilność blaszki miażdżycowej i tego konsekwencje [375]. Wychodząc naprzeciw tym oczekiwaniom Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (ILEP), jako pierwszy na świecie w kwietniu 2021 r. zaproponował natychmiastowe leczenie intensywnymi dawkami statyn i ezetymibem – zamiast podejścia stopniowego (*stepwise*) – u pacjentów po OZW i z ryzykiem ekstremalnym, by być w celu terapeutycznym możliwie jak najszybciej, a jeśli nie – by tylko po 4-6 tygodniach rozpocząć leczenie inhibitorami PCSK9 (tylko inhibitory były dostępne wówczas). Początkowo wydawało się także, że racjonalnym jest podejście oparte o wyjściowe stężenie cholesterolu LDL-C (≥120 mg/dl dla chorych wcześniej nieleczonych, ≥100 mg/dl dla pacjentów nieskutecznie leczonych), jeszcze bardziej uzasadniające natychmiast terapię złożoną [16]. W 2022 roku grono ekspertów EAS/ESC, bazując na rekomendacji ILEP, w niewielkim stopniu zmodyfikowała to podejście dodając inklisiran (modulatory PCSK9) oraz kwas bempediowy po natychmiastowej terapii statynami i ezetymibie u pacjentów z bardzo wysokiego ryzyka po OZW, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C oraz zaproponowało po raz pierwszy natychmiastową potrójne leczenie (statyna, ezetymib, modulatory białka PCSK9) u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego [340]. W międzyczasie pojawiło się mnóstwo badań, które ugruntowały rolę natychmiastowej terapii skojarzonej nie tylko u pacjentów po incydencie, ale także pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej [73].

Już badanie RACING (rosuwastatyna 20 mg vs rosuwastatyna 10 mg + ezetymib) [419] i jego dodatkowe analizy wskazywały na istotne znaczenie natychmiastowej terapii złożonej, wskazując na większą redukcję LDL-C, więcej pacjentów w celu terapeutycznym, mniej dyskontynuacji i działań niepożądanych, ale brak istotnego wpływu na sercowo-naczyniowe punkty końcowe. To w dużej mierze można tłumaczyć samym projektem badania, ponieważ jeśli chcemy intensyfikować leczenie i mieć korzyści kliniczne – nie możemy redukować dawki

Uncorrected Proof

statyny dodając ezetymib. Niestety praktyka kliniczna często potwierdza ten błąd (inercję) postępowania – zarówno we wspomnianym badaniu INTERASPIRE [418], jak i w analizie na podstawie programu KOS-Zawał nawet co 4 kardiolog (23,5%) redukował dawkę statyny dodając ezetymib [420]. W badaniu Lee *i wsp.,* obejmującym 72050 pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), wykorzystując założenia badania RACING, badano wpływ monoterapii statyną *vs*. natychmiastowa terapia skojarzona statyna + ezetymib na ryzyko złożonego punktu końcowego, obejmującego 3-letnie złożone zdarzenie: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, OZW, rewaskularyzację wieńcową, hospitalizację z powodu niewydolności serca lub udar zakończony zgonem [421]. Natychmiastowa terapia skojarzona wiązała się ze znacząco niższym ryzykiem złożonego punktu końcowego (HR 0,75; 95%CI: 0,70–0,79), niższym ryzykiem przerwania leczenia (HR 0,85; 95% CI: 0,78–0,94) oraz niższym ryzykiem wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (HR 0,80; 95% CI: 0,72–0,88) [421]. Niezwykle istotne wnioski dostarczyła analiza Lewek *i wsp.,* obejmująca 38023 pacjentów po OZW, włączonych do Polskiego Rejestru OZW (PL-ACS) [322]. Wykazano, że wstępna terapia skojarzona (rosuwastatyna lub atorwastatyna + ezetymib) wiązała się ze znaczną redukcją śmiertelności z dowolnej przyczyny w porównaniu z monoterapią statyną (OR 0,526; 95% CI: 0,378–0,733), z bezwzględną redukcją ryzyka o 4,7% po 3 latach (NNT=21). Co ważne, istotny wpływ natychmiastowej terapii skojarzonej na redukcję śmiertelności pojawił się już po zaledwie 52 dniach. Badanie Janga *i wsp.,* obejmujące 21446 pacjentów z OZW, także wykazało znaczną przewagę natychmiastowego leczenia skojarzonego, potwierdzając, że podejście to zmniejszyło ryzyko OZW, udaru i śmiertelności z dowolnej przyczyny o 15% (HR 0,85; 95% CI: 0,78–0,92) w porównaniu z monoterapią statyną [422]. W największej metaanalizie 14 badań (11 RCT + 3 kohortowe) obejmujących 108,353 pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, Banach *i wsp.* wykazali, że natychmiastowa terapia skojarzona (umiarkowana do wysokiej dawki statyna + ezetymib) istotnie bardziej obniżała (w porównaniu do intensywnego leczenia statynami) stężenie LDL-C względem wartości wyjściowej (o −12,96 mg/dL, 95%CI: −17,27 do −8,65, p<0,001), oraz istotnie redukowała śmiertelność z dowolnej przyczyny (OR 0,81; 95%CI: 0,67–0,97; p=0,02), MACE (OR 0,82; 95%CI: 0,69–0,97; p 0,02) oraz udarów (OR 0,83; 95%CI: 0,75–0,91; p<0,001). Ryzyko zdarzeń niepożądanych i wskaźnik przerwania terapii był porównywalny między grupami, a w analizie sieciowej (NMA) wskaźnik przerwania terapii był o 44% niższy dla wstępnej terapii skojarzonej LLT w porównaniu z terapią statyną o wysokiej intensywności [307]. Na podstawie powyższych wyników eksperci PTL w 2025 r. opracowali praktyczne rekomendacje wskazujące grupy pacjentów, które odnoszą największe korzyści z wstępnej terapii skojarzonej w postaci SPC

Uncorrected Proof

(zarówno z ezetymibem jak i aspiryną) [423]. Metaanaliza 14 badań przeprowadzona przez Zhu *i wsp.,* porównała efekt dodania ezetymibu do statyny vs. podwojenie dawki statyny i wykazała, że połączenie statyny z ezetymibem w porównaniu z monoterapią statyną w podwójnej dawce istotnie zmniejszała stężenie LDL-C, non-HDL-C, TC i TG odpowiednio o 14,16%, 14,01%, 11,06% i 5,96%, potwierdzając synergistyczny a nie wyłącznie addytywny mechanizm działania [424]. Dodatkową korzyścią leczenia skojarzonego jest też wpływ na objętość blaszki miażdżycowej. Metaanaliza 52 RCT przeprowadzona przez Riverę *i wsp.,* obejmująca 9113 pacjentów, wykazała, że połączenie statyny z ezetymibem vs. monoterapia statyną zmniejszała procentową objętość blaszki miażdżycowej (PAV, *percent atheroma volume*) w większym stopniu (−4,07 vs. −1,01%) [425]. Warto podkreślić, że każde 1% redukcji PAV wiąże się z 19% redukcją szans na MACE (OR 0,81; 95%CI: 0,68–0,96) [426]. Zhang *i wsp.,* w swojej metaanalizie, stwierdzili, że połączenie statyny z ezetymibem vs. monoterapia statyną istotnie bardziej zmniejszała całkowitą objętość blaszki miażdżycowej (TPV, *Total Plaque Volume*) (WMD −3,17%; 95%CI: −5,42 do −0,92) [427]. Podobnie korzystne wyniki dotyczące roli terapii skojarzonej uzyskano w analizie badania SWEDEHEART [327] oraz Ez-PAVE [326]. Do analizy rejestru SWEDEHEART włączono 35,826 hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego w latach 2015–2022 i wypisanych ze wskazaniem do statyn, którym dodano ezetymib do statyny ≤12 tygodni po wypisie (wczesna terapia skojarzona), w 13 tygodniu do 16 miesięcy (późna terapia skojarzona) lub wcale. W porównaniu z wczesną terapią skojarzoną (mediana obserwacji 3,96 roku), ryzyko (HR) MACE dla późnej terapii skojarzonej w 3. roku wyniosło 1,14 (95%CI: 0,95–1,41), a grupie pacjentów bez ezetymibu 1,29 (95%CI: 1,12–1,55). Podobne wyniki uzyskano dla ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego po 3 latach, w porównaniu z wczesną terapią, późne leczenie skojarzone wiązało się z większą szansą wystąpienia zgonu o 64% (HR 1,64; 95%CI: 1,15–2,63); a brak leczenia skojarzonego aż o 83% (HR 1,83; 95%CI: 1,35–2,69) [327]. W badaniu Ez-PAVE [326] pacjentów z ASCVD randomizowano w stosunku 1:1 do grupy z intensywnym leczeniem skojarzonym i celem terapii dla LDL <55 mg/dl (1,4 mmol/l) lub <70 mg/dl (1,8 mmol/l) (grupa z konwencjonalnym celem). Złożonym punktem końcowym badania był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub udaru, rewaskularyzacja lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy w okresie obserwacji 3 lat. W wyniki intensywnego leczenia hipolipemizującego, opartego przede wszystkim na leczeniu skojarzonym (66.5% po 3 latach w grupie z celem intensywnym), mediana stężenia LDL-C wyniosła 52 mg/dl w grupie z intensywnym celem oraz 66 mg/dl w grupie z konwencjonalnym celem (p<0.001). Zdarzenie złożone będące punktem końcowym wystąpiło u 100 pacjentów

Uncorrected Proof

(6,6%) w grupie z intensywnym celem i u 147 pacjentów (9,7%) w grupie z konwencjonalnym celem (HR 0,67; 95% 0,52–0,86; p=0,002). Wskaźniki bezpieczeństwa były podobne w obu grupach, z wyjątkiem niższej częstości wzrostu stężenia kreatyniny w grupie z intensywnym celem [326].

Rekomendacje ILEP 2024 [77], podobnie jak wytyczne europejskie i amerykańskie opublikowane od 2018 r., w tym wytyczne PTL 2021 [1] wskazują także, że terapię skojarzoną (statyna + ezetymib) należy stosować w postaci stałej kombinacji dawki (*fixed dose combination* [FDC]/SPC), gdy jest to praktycznie wykonalne. W przypadku terapii trzylekowych opcją może być maksymalnie tolerowana dawka statyny plus SPC kwas bempediowy + ezetymib lub SPC obicetrapib + ezetymib. Pacjenci przyjmujący statynę z ezetymibem w postaci SPC, w porównaniu z przyjmującymi dwa leki oddzielnie, mają o 87% (75–99%) większe szanse na wysoką adherencję. Pacjenci o wysokiej adherencji mają większe prawdopodobieństwo osiągnięcia celu LDL-C i nawet o 55% niższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przekłada się to na większą zgodność, przestrzeganie i utrzymywanie LLT, a tym samym prowadzi do redukcji całkowitej ekspozycji na LDL-C w ciągu życia. Warto także wspomnieć, że połączenie statyny + ezetymibu może przynosić istotne korzyści w prewencji pierwotnej (zapobieganie pierwszemu MACE), co zaobserwowano w badaniu Jun *i wsp.*, obejmującym 69,488 uczestników, gdzie terapia skojarzona vs. monoterapia statyną prowadziła do 19% redukcji ryzyka ACS (HR 0,81; 95% CI: 0,71–0,94) oraz 22% redukcji ryzyka udaru (HR 0,78; 95% CI: 0,65–0,93) [428]. W analizie retrospektywnej 311,242 pacjentów ambulatoryjnych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, leczonych przez lekarzy rodzinnych i kardiologów, którym przepisano leczenie hipolipemizujące w Niemczech w latach 2013–2018, zaobserwowano, że liczba recept na statyny o intensywnym działaniu (atorwastatyna i rosuwastatyna) wzrosła z 10,4% i 25,8% pacjentów leczonych odpowiednio przez lekarzy rodzinnych i kardiologów w 2013 r. do 34,7% i 58,3% w 2018 r. Ezetymib był najczęściej przepisywanym nie-statynowym LLT w 2018 r. (lekarze rodzinni: 76,1%; kardiolodzy: 92,8%). Dodanie ezetymibu u pacjentów, którym przepisano już statynę, spowodowało dodatkowe obniżenie stężenia LDL-C o 23,8% (32,3±38,4 mg/dl), przy czym większa redukcja wystąpiła w przypadku stosowania FDC - 28,4% (40,0±39,1 mg/dl)] w porównaniu z monoterapią obu lekami - 19,4% (27,5±33,8 mg/dl; $p < 0,0001$). Odsetek pacjentów, który osiągnął stężenie LDL-C <70 mg/dl wyniósł 31,5% w przypadku FDC i 21,0% w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem obu leków w monoterapii [429].

Uncorrected Proof

Wytyczne ESC/EAS 2019 [83] u osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem oraz z dużym ryzykiem utrzymującym się pomimo leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej dawce zalecały wciąż stopniową intensyfikację terapii ezetymibem (po 4-6 tygodniach), a jeśli pacjent był wciąż poza celem terapeutycznym zalecały dołączenie inhibitora białka PCSK9 (po kolejnych 4-6 tygodniach). 6 lat później, w nawiązaniu do rekomendacji ILEP 2021 oraz 2024 oraz licznych opublikowanych danych, autorzy wytycznych ESC/EAS 2026 [86] wprowadziły możliwość natychmiastowego leczenia skojarzonego statyną i ezetymibem u pacjentów w OZW, u których nie oczekuje się osiągniecia docelowego stężenia LDL-C z zastosowaniem statyn (IIa B); podobne zalecenia przyjęto w wytycznych ESC 2023 (IIb) [430] czy wytycznych amerykańskich 2025 dla pacjentów z OZW (2b) [328].

Warto też zwrócić uwagę, że już Wytyczne ESC/EAS 2019 [83] po raz pierwszy (w nawiązaniu do wyników badań EVOPACS [337], EVACS oraz VCU-alirocRT [431,432] rekomendowało możliwość zastosowania leczenia skojarzonego z inhibitorami PCSK9 już w trakcie hospitalizacji. U większości pacjentów bardzo wysokiego ryzyka jest to bowiem jedyna szansa by być w celu terapeutycznym zgodnie z zasadami „im niżej tym lepiej", ale przede wszystkim „im szybciej tym lepiej". Co więcej liczne dostępne badania, omówione szczegółowo w **Rozdziale 8.3**, zarówno na podstawie analiz programu B101 [335,336], jak i analiza retrospektywna Bhatta *i wsp.* [343] czy wyniki badania VESALIUS-CV [341,342] wskazują nie tylko na złoty standard intensywnego leczenia skojarzonego, ale także potwierdzają skuteczność jak najwcześniejsze włączenie modulatorów PCSK9, także w prewencji pierwotnej. Oczywiście na chwilę obecną silniejsze dane istnieją dla inhibitorów PCSK9, ale biorąc pod uwagę wyniki badań RWE oraz badania ORION-11 [433], także inklisiran, szczególnie w kontekście jego potencjału hipolipemizującego i osiągania celów terapeutycznych, może odgrywać kluczową rolę w tej grupie pacjentów. Dlatego autorzy niniejszych Wytycznych również rekomendują, by dla pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej rekomendować natychmiastową terapię skojarzoną, a w przypadku braku osiągnięcia celu LDL-C włączyć leczenie oparte na modulatorach białka PCSK9. Natomiast u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego natychmiastowa terapia potrójna (statyna, ezetymib, modulator PCSK9) powinna być zawsze rozważona. W kontekście takiego podejścia należy wspomnieć o pacjentach z rodzinną hipercholesterolemią, którzy wyjściowo mogą nierzadko mieć wyjściowe stężenie cholesterolu LDL powyżej 300 mg/dl (7.8 mmol/l) – u tych pacjentów tylko natychmiastowe wdrożenie terapii potrójnej (a nawet terapii poczwórnej) daje szansę na uzyskanie celu terapeutycznego (zakładając 85% redukcję terapii potrójnej). Szczegółowe

Uncorrected Proof

rekomendacje postępowania terapeutycznego u pacjentów z hipercholesterolemią znajdują się w **Tabelach 23-25** oraz na **Rycinach 16-21.** W tym aspekcie twórcy niniejszych wytycznych są zgodni i adaptują rekomendację Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (ILEP) (2024 oraz 2025) [39,77]. Oczywiście rekomendacje te wyprzedzają praktykę kliniczną, szczególnie w związku z ograniczeniami stosowania modulatorów PCSK9 - wciąż w programie lekowym nie ma dla nich miejsca w prewencji pierwotnej; nie ma też możliwości natychmiastowej terapii potrójnej, pomimo, że okres do włączenia PCSK9m skrócił się do 6-8 tygodni od rozpoczęcia terapii i istnieje możliwość natychmiastowego leczenia skojarzonego statyną z ezetymibem (**Tabela 22**).

Tabela 23. Podsumowanie rekomendacji dotyczącej zasad leczenia hipolipemizującego.

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla określonego poziomu ryzyka.	I	A
Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem.	I	A
U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie osiągną celu cholesterolu LDL przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem/modulatorem* PCSK9.	I	A
Kwas bempediowy, w połączeniu lub bez z innymi lekami niestatynowymi, zaleca się pacjentom, u których nie można zastosować terapii statynami w celu osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL.	I	B
Dodanie kwasu bempediowego do maksymalnie tolerowanej dawki statyny, z ezetymibem lub bez, należy rozważyć u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka w celu osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL.	IIa	B
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy zastosować ezetymib.	IIa	C
U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, z częściową nietolerancją statyn, wymagających redukcji dawki statyn, należy rozważyć natychmiastowe dołączenie ezetymibu to tolerowanej dawki statyny.	IIa	B
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć dodanie inhibitora/modulatora PCSK9* do ezetymibu.	I	B
W przypadku częściowej nietolerancji statyn zaleca się leczenie skojarzone kwasem bempediowym z maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn i innymi lekami niestatynowymi, w celu osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL.	I	B

** w przypadku modulatora PCSK9 - inklisiranu klasa i poziom rekomendacji wynika z dostępnych danych wskazujących na skuteczność redukcji cholesterolu LDL oraz osiągania celów terapeutycznych.*

Uncorrected Proof

Tabela 24. Podsumowanie rekomendacji dotyczącej zasad natychmiastowego skojarzonego leczenia hipolipemizującego.

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Rozpoczęcie natychmiastowej terapii skojarzonej z zastosowaniem intensywnej terapii statyną w skojarzeniu z ezetymibem należy rozważyć u wszystkich pacjentów z OZW w trakcie hospitalizacji w celu szybszego osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C i zmniejszenia ryzyka kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych.	**IIa**	**B**
U pacjentów po OZW z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, można rozważyć rozpoczęcie leczenia potrójną terapią skojarzoną statyny z ezetymibem oraz inhibitorem/modulatorem* białka PCSK9.	**IIb**	**C**
Rozpoczęcie natychmiastowej terapii skojarzonej z zastosowaniem intensywnej terapii statyną w skojarzeniu z ezetymibem należy rozważyć u wszystkich pacjentów w prewencji wtórnej przed incydentem w celu szybszego osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C i zmniejszenia ryzyka powikłań ASCVD.	**IIa**	**C**
W przypadku pacjentów w prewencji wtórnej (przed incydentem), jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnie tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, należy rozważyć skojarzenie z inhibitorem/modulatorem* białka PCSK9.	**IIa**	**B**
Rozpoczęcie natychmiastowej terapii skojarzonej z zastosowaniem intensywnej terapii statyną w skojarzeniu z ezetymibem można rozważyć u wszystkich pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowe w prewencji pierwotnej w celu szybszego osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C i zmniejszenia ryzyka wystąpienia ASCVD i jej powikłań.	**IIb**	**C**
W przypadku pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej, jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnie tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z modulatorem białka PCSK9*.	**IIb**	**B**
W przypadku pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej, jeśli cel nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnie tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, należy rozważyć inhibitory PCSK9 w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.	**IIa**	**B**
U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej lub wtórnej można rozważyć natychmiastową terapię potrójną maksymalnie tolerowaną dawkę statyny, ezetymibem oraz kwasem bempediowym.	**IIb**	**B**
U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem, zaleca się zastosowanie terapii złożonej (FDC/SPC, *polypillu*).	**I**	**B**

** w przypadku inklisiranu klasa i poziom rekomendacji wynika z dostępnych danych wskazujących na skuteczność redukcji cholesterolu LDL oraz osiągania celów terapeutycznych.*

Uncorrected Proof

Tabela 25. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego.

Grupa ryzyka i cele terapeutyczne	Rodzaj terapii hipolipemizującej
EKSTREMALNE RYZYKO **► Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca** (↓ LDL-C o >80–85%)	
LDL-C **<40 mg/dl (<1,0 mmol/l)** *oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C ≥50%* **nie-HDL-C** **<70 mg/dl (<1,8 mmol/l)** **apoB** **<50 mg/dl (<0,5 g/l)**	▪ Atorwastatyna 40–80 mg/d + alirokumab/ewolokumab ▪ Rosuwastatyna 20–40 mg/d + alirokumab/ewolokumab ▪ Atorwastatyna 40–80 mg/d + inklisiran 300 mg co 3/6 miesiące ▪ Rosuwastatyna 20–40 mg/d + inklisiran 300 mg co 3/6 miesiące ▪ Atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] + alirokumab/ewolokumab/inklisiran ▪ Rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] + alirokumab/ewolokumab/inklisiran ▪ Atorwastatyna 40–80 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[1,2] + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab/inklisiran ▪ Rosuwastatyna 20–40 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[1,2] + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab/inklisiran
BARDZO DUŻE RYZYKO **► Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca** (↓ LDL-C o 60–80%)	
LDL-C **<55 mg/dl (<1,4 mmol/l)** *oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C ≥50%* **nie-HDL-C** **<85 mg/dl (<2,2 mmol/l)** **apoB** **<60 mg/dl (<0,6 g/l)**	▪ Atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] ▪ Rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] ▪ Pitawastatyna 4 mg/d[3] + ezetymib 10 mg/d[1] ▪ Atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[1,2] ▪ Rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[1,2] ▪ Atorwastatyna 20 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[1,2] ▪ Rosuwastatyna 10 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[1,2] ▪ Pitawastatyna 2–4 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] + kwas bempediowy 180 mg/d[2] ▪ Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie (± ezetymib 10 mg/d) ▪ Alirokumab 300 mg co 4 tygodnie (± ezetymib 10 mg/d) ▪ Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie (± ezetymib 10 mg/d) ▪ Ewolokumab 420 mg co 4 tygodnie (± ezetymib 10 mg/d) ▪ Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie (± kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Alirokumab 300 mg co 4 tygodnie (± kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie (± kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Ewolokumab 420 mg co 4 tygodnie (± kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Inklisiran 300 mg co 3/6 miesiące[1] + ezetymib 10 mg/d ± kwas bempediowy 180 mg/d[2]

Uncorrected Proof

Grupa ryzyka i cele terapeutyczne	Rodzaj terapii hipolipemizującej
	▪ Rosuwastatyna 5–10 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran[1] ▪ Atorwastatyna 10–20 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran[1] ▪ Pitawastatyna 2–4 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran[1] ▪ Kwas bempediowy 180 mg/d[2] + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab/inklisiran
DUŻE RYZYKO ► **Intensywna terapia hipolipemizująca** (↓ LDL-C o 50–60%)	
LDL-C **<70 mg/dl (<1,8 mmol/l)** *oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C ≥50%* **nie-HDL-C** **<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)** **apoB** **<70 mg/dl (<0,7 g/l)**	▪ Atorwastatyna 40–80 mg/d ▪ Rosuwastatyna 20–40 mg/d ▪ Rosuwastatyna 10 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] ▪ Atorwastatyna 20 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] ▪ Pitawastatyna 2–4 mg/d[3] + ezetymib 10 mg/d[1] ▪ Rosuwastatyna 5 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[1,2] ▪ Atorwastatyna 10 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[1,2] ▪ Pitawastatyna 2 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] + kwas bempediowy 180 mg/d[2] ▪ Simwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d (lub kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Prawastatyna 40 mg/d + ezetymib 10 mg/d (lub kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Lowastatyna 40 mg/d + ezetymib 10 mg/d (lub kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Fluwastatyna 80 mg/d + ezetymib 10 mg/d (lub kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Inklisiran 300 mg co 3/6 miesiące[4] ▪ Inklisiran 300 mg co 3/6 miesiące + ezetymib 10 mg/d
UMIARKOWANE RYZYKO ► **Umiarkowanie intensywna terapia hipolipemizująca** (↓ LDL-C o 30–50%)	
LDL-C **<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)** **nie-HDL-C** **<130 mg/dl (<3,4 mmol/l)** **apoB** **<90 mg/dl (<0,9 g/l)**	▪ Rosuwastatyna 5–10 mg/d ▪ Atorwastatyna 10–20 mg/d ▪ Pitawastatyna 2–4 mg/d[3] ▪ Simwastatyna 20–40 mg/d ▪ Prawastatyna 40 mg/d ▪ Lowastatyna 40 mg/d ▪ Fluwastatyna 80 mg/d ▪ Pitawastatyna 1–2 mg/d + ezetymib 10 mg/d[1] (lub kwas bempediowy 180 mg/d)

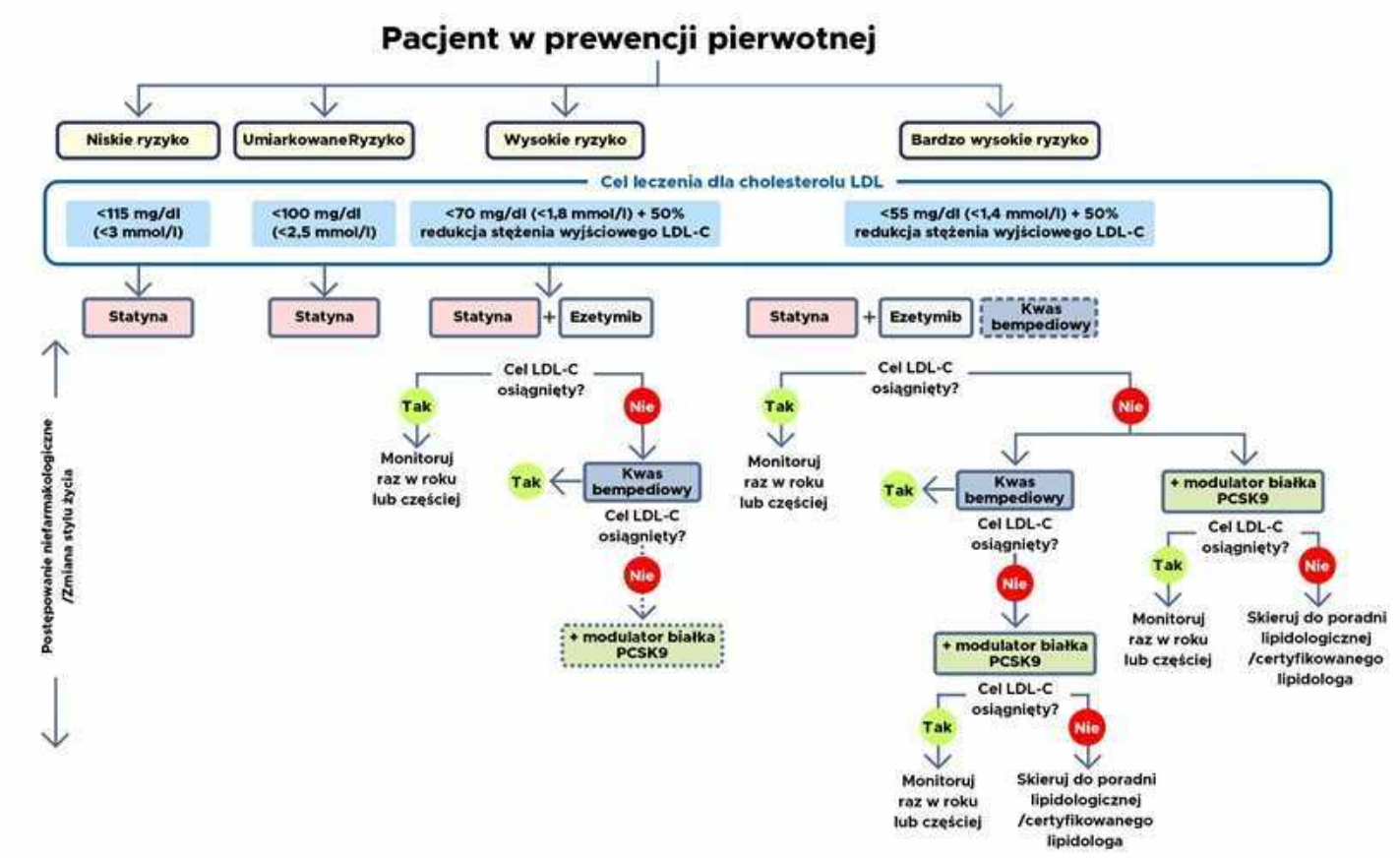
Uncorrected Proof

Grupa ryzyka i cele terapeutyczne	Rodzaj terapii hipolipemizującej
	▪ Simwastatyna 10–20 mg/d + ezetymib 10 mg/d (lub kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Prawastatyna 20 mg/d + ezetymib 10 mg/d (lub kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Lowastatyna 20 mg/d + ezetymib 10 mg/d (lub kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Fluwastatyna 40 mg/d + ezetymib 10 mg/d (lub kwas bempediowy 180 mg/d) ▪ Kwas bempediowy 180 mg/d[2] + ezetymib 10 mg/d ▪ Pitawastatyna 1 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d[2]
MAŁE RYZYKO **► Nisko intensywna terapia hipolipemizująca** (↓ LDL-C <30%)	
LDL-C **<115 mg/dl (<3 mmol/l)** **nie-HDL-C** **<130 mg/dl (<3,4 mmol/l)** **apoB** **<90 mg/dl (<0,9 g/l)**	▪ Pitawastatyna 1 mg/d ▪ Simwastatyna 10 mg/d ▪ Prawastatyna 10–20 mg/d ▪ Lowastatyna 10–20 mg/d ▪ Fluwastatyna 40 mg/d ▪ Ezetymib 10 mg/d ▪ Kwas bempediowy 180 mg/d

[1] preferowane jest zastosowanie preparatu złożonego statyny z ezetymibem SPC/FDC; [2] preferowane w postaci preparatu złożonego statyny z ezetymibem lub kwasu bempediowego z ezetymibem; [3]u części pacjentów (ok 30%) pitawastatyna 4 mg w monoterapii pozwoli osiągnąć redukcję LDL-C >50%; [4] u części pacjentów redukcja LDL-C w monoterapii inklisiranem może być mniejsza niż 50%.

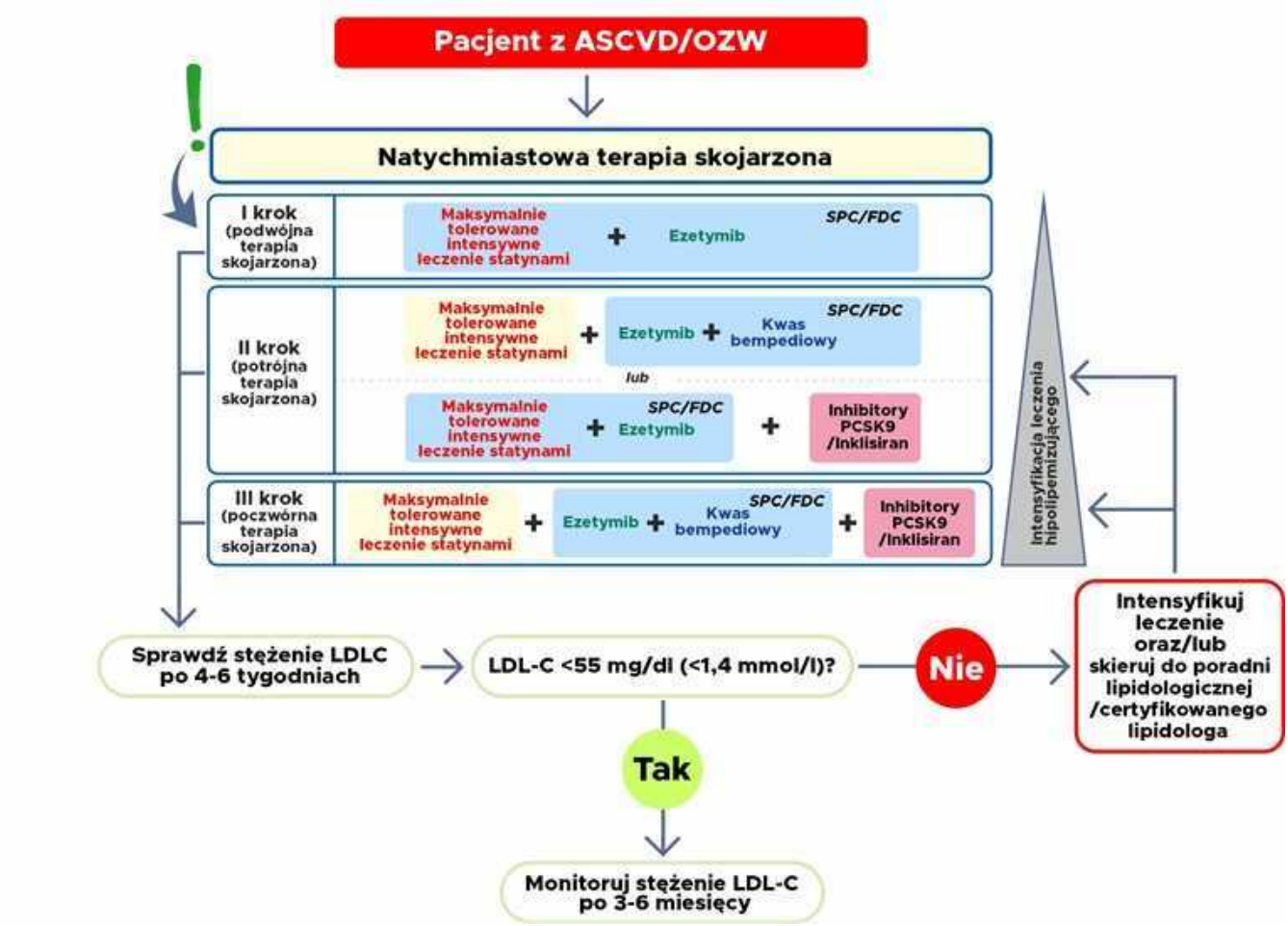
Uncorrected Proof

Rycina 16. Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów w prewencji pierwotnej. Linia przerywana na wykresie oznacza możliwość rozważenie leczenia hipolipemizującego (IIb C). Zmodyfikowane na podstawie [10] (Nr licencji: 6283840871317).



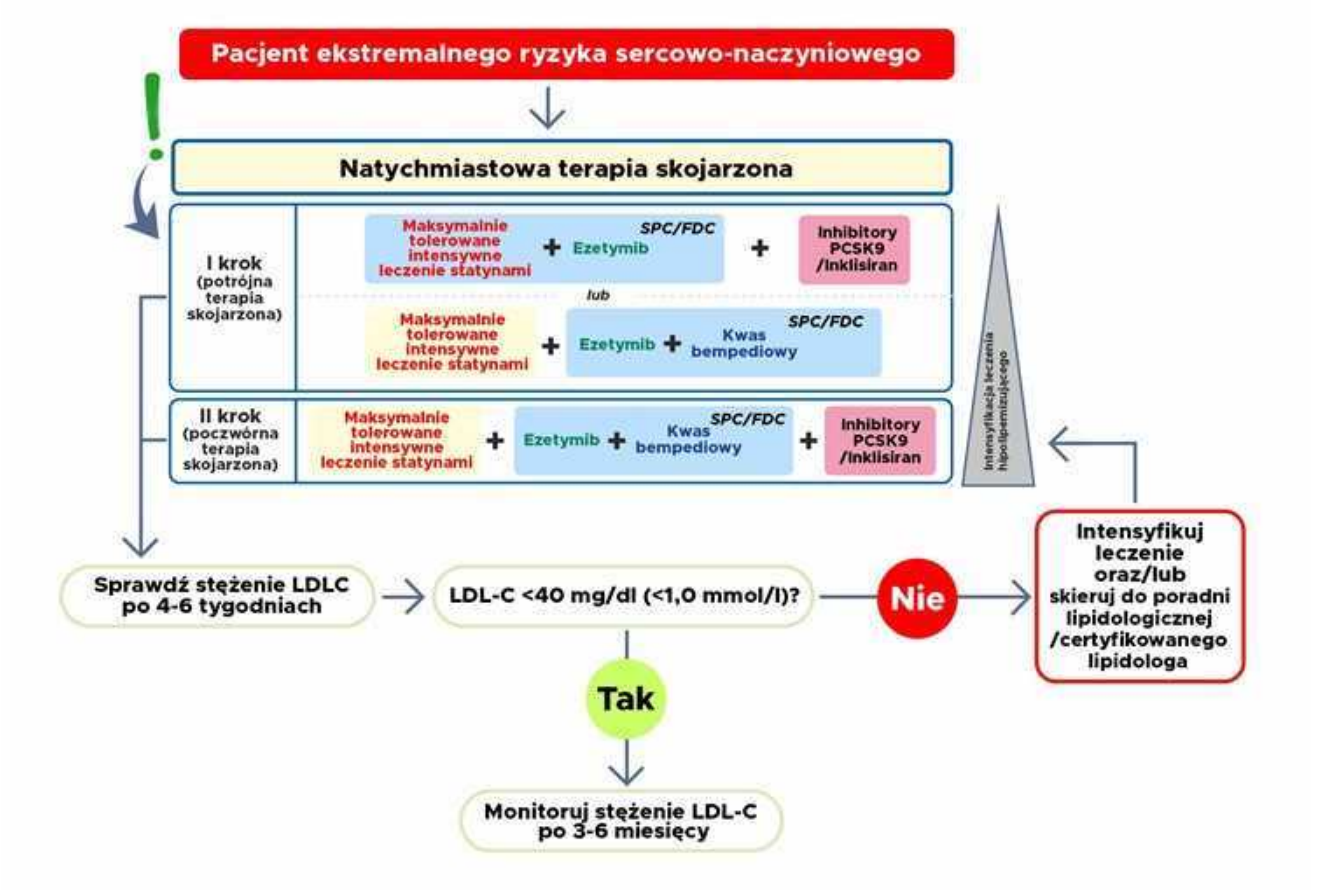
Uncorrected Proof

Rycina 17. Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ASCVD/OZW. Zmodyfikowane na podstawie [77] – zgoda na przedruk nie jest wymagana.



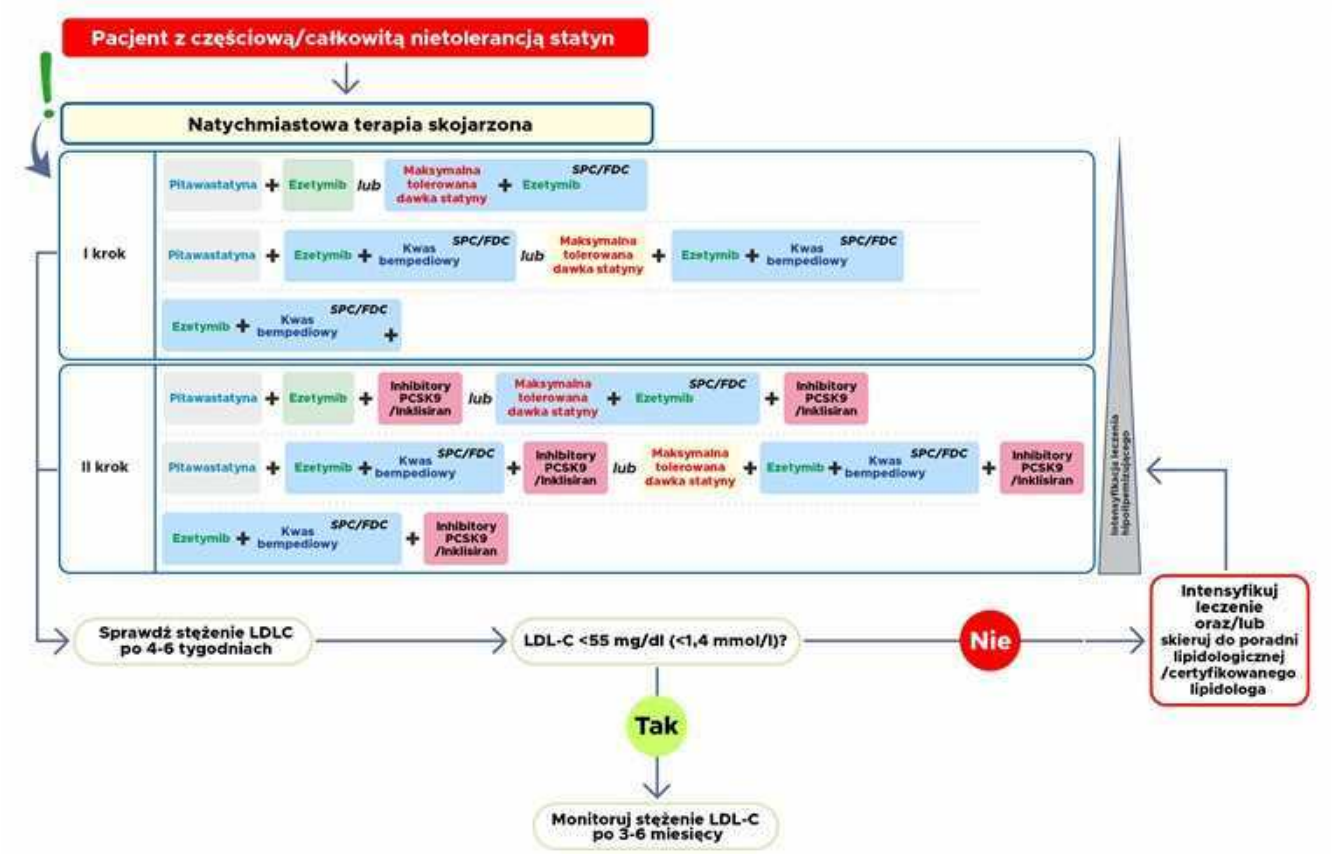
Uncorrected Proof

Rycina 18. Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów w grupie ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zmodyfikowane na podstawie [77] – zgoda na przedruk nie jest wymagana.

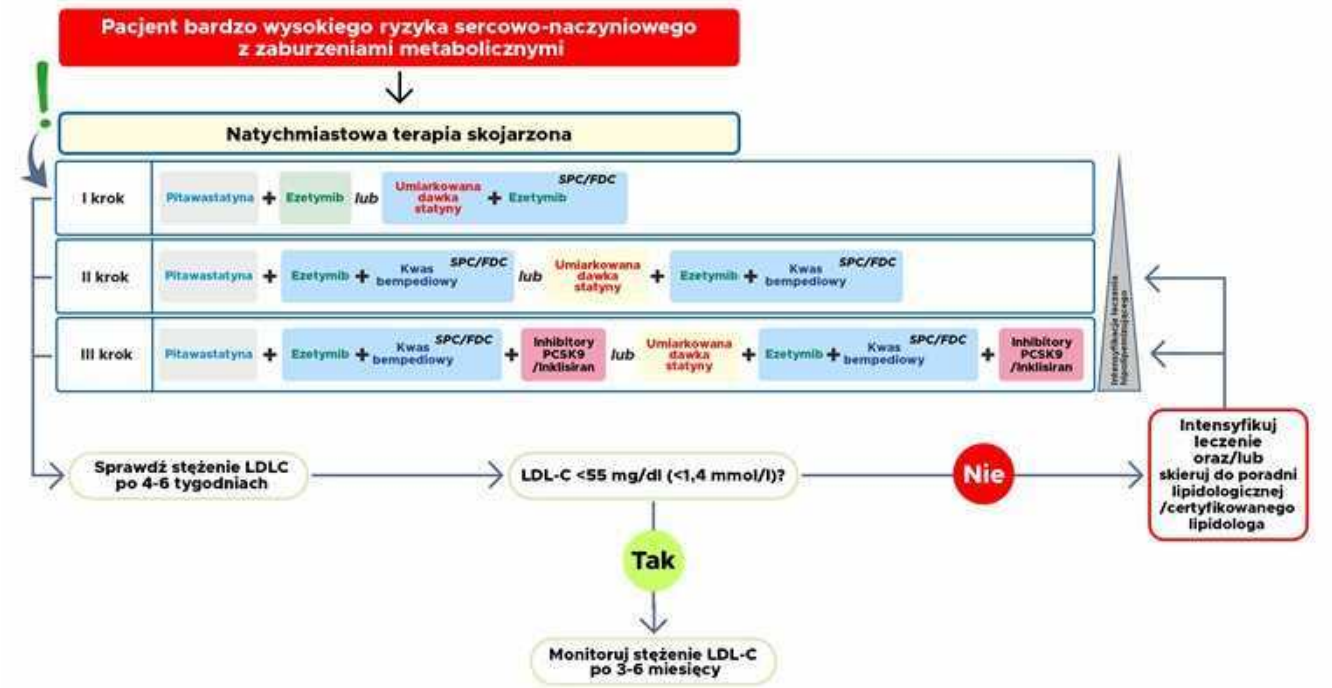


Uncorrected Proof

Rycina 19. Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW z nietolerancją statyn. Zmodyfikowane na podstawie [77] – zgoda na przedruk nie jest wymagana.

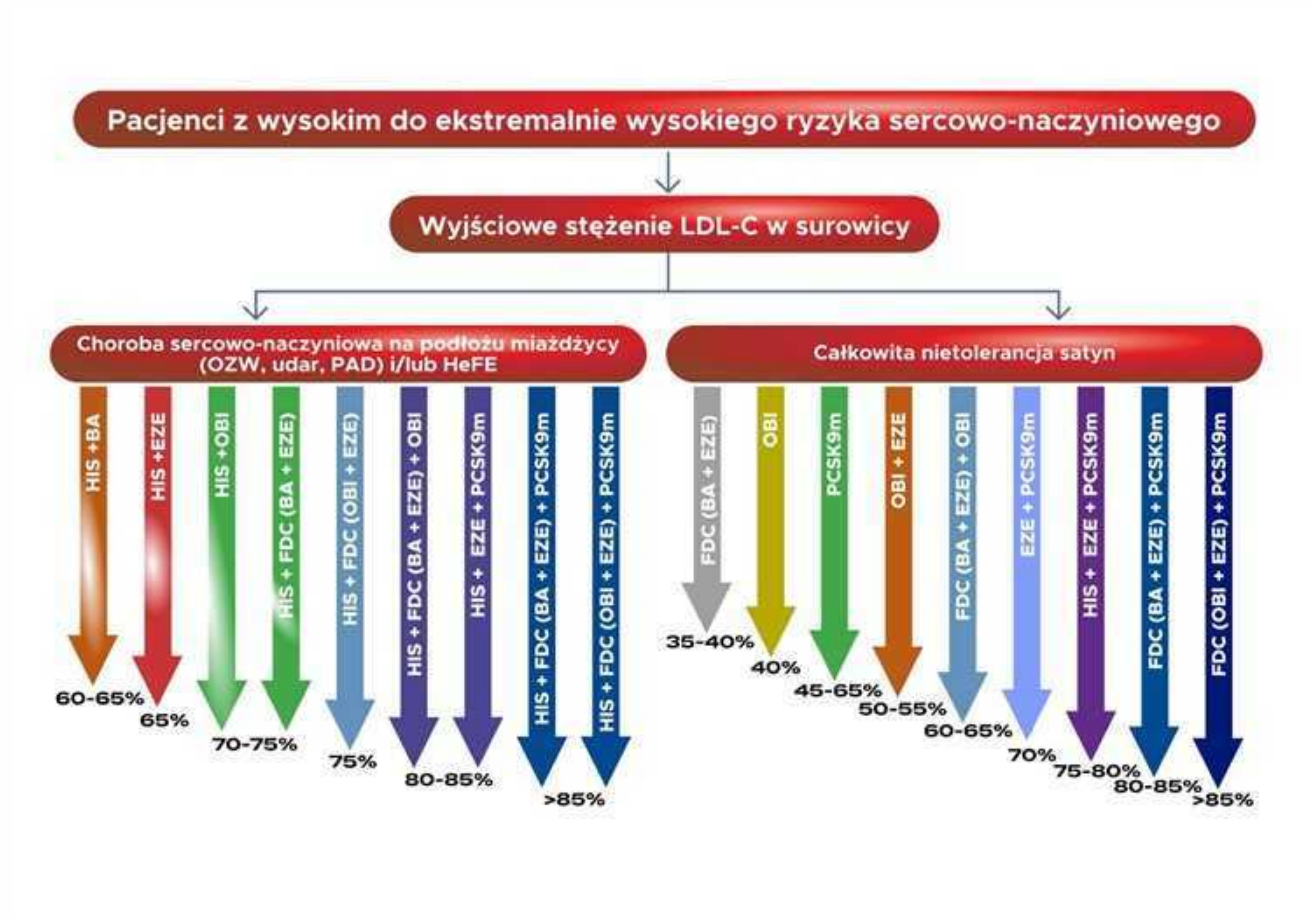


Rycina 20. Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi. Zmodyfikowane na podstawie [77] – zgoda na przedruk nie jest wymagana.



Uncorrected Proof

Rycina 21. Skojarzona terapia hipolipemizująca u pacjentów o wysokim do ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – obecnie stosowana (połączenia z udowodnioną i nieudowodnioną skutecznością hipolipemizującą) oraz potencjalne przyszłe połączenia, w tym leki będące w trakcie badań jak obicetrapib czy doustne inhibitory PCSK9 – enlicytyd oraz laroprowstat. [na podstawie 434]. Licencja: CC BY-NC-SA – zgoda nie jest wymagana.



PCSK9m – oznaczają przeciwciała monoklonalne – ewolokumab, alirokumab, siRNA – inklisiran oraz doustne PCSK9i - enlicytyd oraz laroprowstat; HIS – intensywne leczenie statynami, BA – kwas bempediowy, EZE – ezetymib, OBI – obicetrapib, FDC – terapia złożona.

Ponadto, u niektórych pacjentów z hiperlipidemią mieszaną (dyslipidemią czy aterogenną dyslipidemią), celem optymalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego stosuje się w terapii, obok statyny lub statyny i ezetymibu, na przykład fenofibrat lub preparat kwasów ω-3 nienasyconych (jeszcze w tym roku na rynku polskim powinien być dostępny ikozapent etylowy). Stosowanie kilku leków o odmiennym mechanizmie działania może istotnie zwiększyć skuteczność terapii, a w niektórych przypadkach pozwala na stosowanie mniejszych dawek leków, co z kolei prowadzi do mniejszego ryzyka występowania działań ubocznych tych leków.

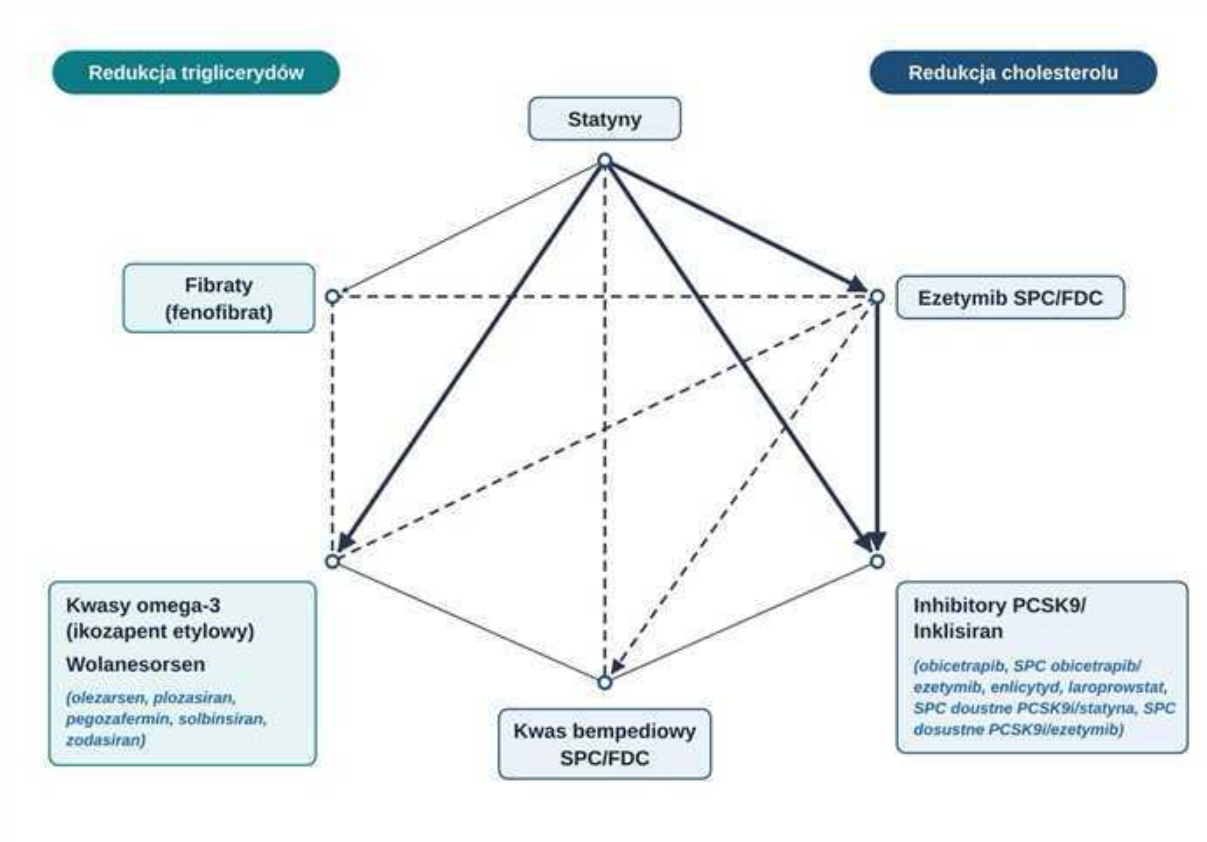
Jednocześnie trzeba podkreślić, że zaburzeniom lipidowym często towarzyszą inne schorzenia, które często wymagają farmakoterapii. Dlatego pacjenci leczeni z powodu hyperlipidemii niejednokrotnie stosują jednocześnie kilka lub nawet kilkanaście leków, co jest

Uncorrected Proof

przyczyną zarówno pomyłek, nieregularnego stosowania leków, jak i częstego przerywania ich stosowania (zjawisko braku adherencji i/lub braku compliance). Z powyższych powodów w terapii zaburzeń lipidowych, wzorem z leczenia nadciśnienia tętniczego, coraz częściej stosuje się preparaty złożone, zawierające w jednej tabletce dwa, lub nawet więcej substancji aktywnych, co w niniejszych Wytycznych jest złotym standardem postępowania poprawiającym wyniki leczenia (większa redukcja LDL-C i częstsze osiąganie celu leczenia), adherencję i redukującą działania niepożądane. Wykazano, że zmniejszenie liczby stosowanych tabletek i uproszczenie schematu dawkowania, przy zachowaniu takich samych dobowych dawek leków wiąże się z większą regularnością stosowania zaleconych leków i rzadszą dyskontynuacją, co bezpośrednio przekłada się na lepsze efekty terapii i w konsekwencji zmniejszenie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [435,436]. W zakresie leczenia hyperlipidemii obecnie dysponujemy skojarzeniem różnych statyn (atorwastatyny, rosuwastatyny oraz pitawastatyny) z ezetymibem w postaci jednej tabletki czy kwasem bempediowym z ezetymibem, a najbliższej perspektywie dostępny będzie obicetrapib z ezetymibem czy doustne inhibitory PCSK9 – enlicytyd i laroprowstat w połączeniu ze statyną lub ezetymibem. Czekamy na pierwsze połączenie SPC/FDC trójlekowe statyna + ezetymib + kwas bempediowy (prawdopodobnie będzie dostępne na rynku już w 2030 r. po wygaśnięciu patentu dla kwasu bempediowego), statyna + ezetymib + obicetrapib oraz statyna + ezetymib + doustny inhibitor PCSK9. Dysponujemy licznymi danymi, co przedstawiono szczegółowo powyżej (**Rozdział 8.2** oraz **8.8**), że stosowanie preparatu zawierającego statynę i ezetymib w większym stopniu zmniejsza stężenie cholesterolu i pozwala na częstsze osiąganie zalecanego stężenia cholesterolu niż stosowanie tych samych leków, w tych samych dawkach, ale w formie osobnych tabletek [208,209]. Dysponujemy też wynikami badań wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów złożonych zawierających kwas bempediowy oraz ezetymib a także atorwastatynę i fenofibrat [429,437]. Podsumowanie możliwości łączenia poszczególnych leków stosowanych w terapii zaburzeń lipidowych przedstawia **Rycina 22.**

Uncorrected Proof

Rycina 22. Aktualne i przyszłe (w nawiasie) możliwości łączenia leków w terapii zaburzeń lipidowych.



8.9. Zasady postępowania w hipertriglicerydemii

8.9.1. Fibraty (fenofibrat)

Mechanizm działania fibratów zależy od aktywacji czynników transkrypcyjnych zwanych receptorami alfa aktywowanymi przez proliferatory peroksysomów (PPARα) [1,438]. Fibraty są ligandami PPARα i proliferatorami peroksysomów. Poprzez aktywację PPARα wpływają na ekspresję kluczowych genów kodujących białka biorące udział w metabolizmie lipidów. Redukcja stężenia triglicerydów związana jest z aktywacją enzymów oksydacyjnych, które zwiększają utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie, co w konsekwencji zmniejsza syntezę lipidów oraz z nasileniem aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL) – enzymu na śródbłonku naczyniowym, który powoduje hydrolizę triglicerydów, a więc ich katabolizm. Fibraty powodują wzrost syntezy apoA-I i apoA-II, dwóch białek występujących w cholesterolu HDL [8,185].

Fibraty zmniejszają stężenie TG o 25-40% i zwiększają HDL-C o 10-25%. W przypadku ciężkiej hipertriglicerydemii (SHTG, *severe hypertriglyceridemia*) – do czasu dostępności nowych dedykowanych leków jako olezarsen czy plozasiran - leczenie należy rozpocząć od fibratu, aby szybko zmniejszyć stężenie tego lipidu w surowicy, gdyż jest ona czynnikiem

Uncorrected Proof

ryzyka ostrego zapalenia trzustki (OZT), a zapalenie trzustki jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu [1,438]. Rozpatrując więc korzyści leków na hipertriglicerydemię, zawsze należy brać pod uwagę zmniejszenie ryzyka zapalenia trzustki oraz ryzyka rezydualnego chorób sercowo-naczyniowych związanych z podwyższonym stężeniem TG [15]. Należy podkreślić, że w przypadku fibratów, w tym fenofibratu, ze względu na stosunkowo niewielką siłę działania, ich znaczenie w leczeniu SHGT i redukcji ryzyka OZT jest bardzo ograniczone, a poziom dowodów niejednoznaczny [439].

W dużych badaniach klinicznych z fenofibratem u chorych na cukrzycę (FIELD - *the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* i ACCORD - *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) nie zaobserwowano istotnego wpływu fenofibratu na ryzyko sercowo-naczyniowe, w porównaniu z placebo [440,441]. Obserwowano jednak redukcję epizodów sercowo-naczyniowych w podgrupie pacjentów, którzy mieli aterogenną dyslipidemię (zwiększone stężenie TG i zmniejszone stężenie HDL-C), a także u osób z powikłaniami mikro- i makroangiopatycznymi (retinopatią, nefropatia cukrzycowa czy u chorych z chorobą tętnic obwodowych) [440,441]. Co więcej oba badania były obarczone dużymi ograniczeniami metodologicznym; w trakcie trwania badania FIELD - największe badanie ze statynami zostało opublikowane (*Heart Protection Study* [HPS]), które przedstawiało istotne korzyści leczenia statynami u chorych z cukrzycą i spowodowało, że w grupie placebo 2x więcej osób otrzymywało statyny, niż w ramieniu z fenofibratem. Po adjustowaniu wyników, z wyłączeniem osób leczonych statynami w obu grupach okazało się, że fenofibrat istotnie redukował główny punkt końcowy badania [440]. Podobnie w badaniu ACCORD, do którego włączono pacjentów optymalnie leczonych statynami z niewiele podwyższonymi stężeniami TG (ok 160 mg/dl), co spowodowało, że ostatecznie również nie uzyskano redukcji głównego punktu końcowego (z wyłączeniem grupy z aterogenną dyslipidemią) [441]. W kontynuacji badania ACCORD, do badania ACCORDION włączono 4644 osób, w tym 35% pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Tylko 4,3% uczestników badania kontynuowało leczenie fenofibratem po zakończeniu badania ACCORD [442]. W okresie obserwacji wynoszącym 9,7 lat, współczynnik ryzyka (HR) dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania wśród uczestników pierwotnie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej fenofibrat w porównaniu z placebo wyniósł HR 0,93 (95%CI 0,83-1,05; p=0,25) - porównywalne z pierwotnie obserwowanym w badaniu ACCORD [441,442]. Ponownie zaobserwowano, że u osób z aterogenną dyslipidemią (TG>204 mg/dl i HDL-C<34 mg/dl) leczenie fenofibratem istotnie zmniejszało o 27% ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (HR 0,73; 95% CI, 0,56-0,95) [442]. W subanalizie badania

Uncorrected Proof

ACCORDION oceniano wpływ fenofibratu na śmiertelność i główne zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią (n=883) w okresie po zakończeniu badania ACCORD. Wykazano, że długotrwałe leczenie fenofibratem (dla łącznej oceny w badaniu ACCORD oraz ACCORDION) wiązało się z istotnie niższym ryzykiem zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (p=0.0038), zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych (p=0.025) i ciężkiej postaci choroby wieńcowej (p=0.0016) niż w grupie placebo. Przydzielenie do ramienia leczenia skojarzonego fenofibratem i statyną w okresie po zakończeniu badania ACCORD miało korzystny wpływ na śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny (skorygowany współczynnik ryzyka =0,65, 95CI 0,45-0,94; p=0,02) [443]. Ostatnie wyniki RWE potwierdzają te obserwacje. W badaniu Janga i wsp. zbadano czy dodanie fenofibratu do leczenia statynami wiąże się z niższym ryzykiem ASCVD, szczególnie u osób z podwyższonym stężeniem TRL. Do analizy włączono 67,662 dorosłych leczonych statynami bez rozpoznania ASCVD z kohorty Koreańskiego Narodowego Ubezpieczenia Zdrowotnego. Uczestników stratyfikowano według mediany stężenia TRL (26 mg/dl), a pierwszorzędowym punktem końcowym był incydent ASCVD, zdefiniowany jako zespół objawów obejmujący chorobę wieńcową, udar niedokrwienny i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W średnim okresie obserwacji trwającym 87 miesięcy stosowanie fenofibratu wiązało się z istotnie niższym ryzykiem ASCVD u osób z TRL ≥mediany (adjHR 0,76; 95%CI 0,59–0,99), a zależność ta była najbardziej wyraźna u osób z najwyższym kwartylem TRL (p=0,04). Istotną korzyść zaobserwowano również u osób z nie-HDL-C ≥140 mg/dl (HRadj 0,68, 95%CI 0,49–0,94 dla stężenia nie-HDL-C 140–172 mg/dl oraz 0,68, 95%CI 0,46–0,99 dla nie-HDL-C 172–199 mg/dl). Wyniki te sugerują, że w TRL-C może pomóc w identyfikacji osób, które odnoszą największe korzyści z terapii fenofibratem [444].

W kontekście fibratów, warto zwrócić uwagę, że błędem jest, niestety powielanym nawet w wytycznych europejskich, stosowanie efektu klasy w kontekście fibratów. Dotyczy to przede wszystkim wnioskowania co do tej klasy leków, a szczególnie fenofibratu po negatywnych wyników badania PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular OutcoMes by Reducing Triglycerides IN patiENts With diabetes)* z pemafibratem [445]. Do badania włączono pacjentów z cukrzycą typu 2, łagodną do umiarkowanej hipertriglicerydemią (200 do 499 mg/dl) i stężeniem HDL-C wynoszącym 40 mg/dl lub niższym, których randomizowano do grupy otrzymującej pemafibrat (tabletki 0,2 mg 2 x razy dziennie) lub placebo. Pacjenci otrzymywali terapię obniżającą poziom lipidów zgodnie z wytycznymi, a ich stężenie cholesterolu LDL wynosiło w zależności od grupy <70 lub <100 mg/dl. Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący: zawał mięśnia sercowego

Uncorrected Proof

niezakończony zgonem, udar niedokrwienny, rewaskularyzację wieńcową lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wśród 10,497 pacjentów (66,9% z ASCVD) mediana wyjściowego stężenia trójglicerydów na czczo wynosiła 271 mg/dl, stężenie HDL-C 33 mg/dl, a stężenie cholesterolu LDL 78 mg/dl. Mediana okresu obserwacji wynosiła 3,4 roku. W porównaniu z placebo, wpływ pemafibratu na stężenie lipidów po 4 miesiącach wyniósł -26,2% dla trójglicerydów, -25,8% dla VLDL, -25,6% dla RC, -27,6% dla apoC-III, +4,8% dla apoB oraz +12,3% dla LDL-C. Pierwszorzędowe zdarzenie końcowe wystąpiło u 572 pacjentów w grupie pemafibratu i u 560 pacjentów w grupie placebo (HR 1,03; 95%CI: 0,91-1,15), bez widocznej modyfikacji efektu w żadnej z wcześniej określonych podgrup [445]. Badanie to było nie tylko ograniczone metodologicznie (przeważająca populacja pacjentów w prewencji wtórnej, wyjściowe stężenie LDL-C), ale potwierdziło także niską do umiarkowanej siłę działania pemafibratu na TG, VLDL, RC w populacji skutecznie leczonej terapią podstawową, a jednocześnie wykazała odmienny do fenofibratu wpływ na apoB oraz LDL-C, który całkowicie niwelował istotną redukcję TRL. Najlepiej pokazują to wartości bezwzględne - leczenie pemafibratem spowodowało obniżenie RC o -7 mg/dl (-0,18 mmol/l; -18%), wzrost cholesterolu LDL o +10 mg/dl (+0,26 mmol/l; +12%) i apolipoproteiny B o +5 mg/dl (+0,05 g/l; +5%) [446].

Wytyczne ESC/EAS 2019 [83] dotyczące postępowania w dyslipidemii dopuszczały rozważenie terapii skojarzonej statyna plus fenofibrat, gdy w czasie leczenia statyną stężenie TG pozostaje wciąż powyżej 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) (IIb) – podobnie było w wytycznych PTL 2021 (IIa) [1]. Wytyczne ESC/EAS 2025 [86] podtrzymały tę rekomendację, podczas gdy wytyczne amerykańskie (2026) [191] wskazują tylko na ich umiarkowane znaczenie w przypadku hipertriglicerydemii. Wydaje się jednak, że pomijane jest znaczenie fibratów, a przede wszystkim fenofibratu w redukcji ryzyka powikłań mikro- i makroangiopatycznych cukrzycy – retinopatii, ale także nefropatii (mikroalbuminurii) oraz PAD, głównie u pacjentów w prewencji pierwotnej [447]. Potwierdziły to nie tylko badania FIELD oraz ACCORD, ale także ich subanalizy oraz liczne inne badania. W tym kontekście warto przytoczyć wyniki badania LENS (*Lowering Events in Non-proliferative retinopathy in Scotland*), w którym w grupie 1151 chorych z cukrzycą oceniano wpływ fenofibratu (145 mg) na ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego rozwój kwalifikującej się do leczenia retinopatii cukrzycowej lub makulopatii lub leczenia retinopatii lub makulopatii (iniekcje do ciała szklistego, laseroterapia, witrektomia) [448]. Po 4 latach obserwacji wykazano, że ryzyko pierworzędowego punktu końcowego było o 27% niższe u chorych otrzymujących fenofibrat (HR 0,73; 95%CI: 0,58–0,91; aRR=6.5%, NNT=15). W grupie fenofibratu w porównaniu z

Uncorrected Proof

grupą placebo częstość występowania jakiejkolwiek progresji retinopatii lub makulopatii było istotnie niższe (HR 0,74; 95%CI: 0,61–0,90), a także ryzyko cukrzycowego obrzęku plamki (HR 0,50; 95%CI: 0,30–0,84). Stąd u osób z cukrzycą typu 2 nie tylko powinniśmy maksymalnie zmniejszać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, poprzez optymalną ocenę ryzyka, ale przede wszystkich poprzez optymalne leczenie, które umożliwia także skuteczne zapobieganie wystąpieniu powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Zwiększają one dodatkowo ryzyko sercowo-naczyniowe (np. nefropatia), ale mogą także istotnie zmniejszyć jakość życia (pogorszenie lub utrata wzroku u osób z retinopatią). W kontekście dostępnych danych dotyczących fenofibratu, autorzy niniejszych Wytycznych nie maja wątpliwości co do jego roli w redukcji ryzyka oraz prewencji powikłań mikro- i makroangiopatycznych, stąd akceptują rekomendację ekspertów PTL (2024) dotyczące stosowania fenofibratu u pacjentów z cukrzycą w prewencji retinopatii [447].

Działania niepożądane fibratów są na ogół umiarkowane i rzadko spotykane. Opisywano mialgię i miopatię (w połączeniu z wysokimi dawkami statyn) i wzrost aktywności aminotransferaz. Leki te zwiększają stężenie kreatyniny. Trzeba wiedzieć, że w 60-90% wydalane są przez nerki, co ogranicza ich stosowanie w przewlekłej chorobie nerek. Zaobserwowano także wzrost stężenia homocysteiny, przypadki ostrego zapalenia trzustki (stąd ich niejednoznaczna rola w prewencji OZT) i choroby zatorowo-zakrzepowej [1].

DO ZAPAMIĘTANIA:

- *Głównym wskazaniem do zastosowania fenofibratu jest ciężka hipertriglicerydemia. Fenofibrat, do czasu pojawienia się innowacyjnych leków (jak olezarsen czy plozasiran), jest w tym przypadku lekiem pierwszym rzutu (w monoterapii lub w połączeniu z ikozapentem etylowym).*
- *U pacjentów z hipertriglicerydemią statyny są lekami pierwszego rzutu. Można rozważyć dodanie fibratu do statyny (lub statyny i ezetymibu) u pacjentów z utrzymująca się hipertriglicerydemią (TG≥200 mg/dl lub ≥1.7 mmol/L) pomimo leczenia hipolipemizującego.*
- *U pacjentów z cukrzycą typu 2 należy rozważyć dołączenie fenofibratu do terapii statynami przy utrzymującym się stężeniu TG ≥150 mg/dl (≥1,7 mmol/L), w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikro- i makroangiopatycznych.*
- *U pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaniem retinopatii zaleca się dołączenie fenofibratu do terapii statynami w celu zmniejszenia ryzyka progresji retinopatii, konieczności wykonania operacji okulistycznych oraz ryzyka utraty wzroku.*

Uncorrected Proof

8.9.2. Kwasy omega-3 (ikozapent etylowy)

Znaczenie kwasów omega-3 została już omówione w **Rozdziale 7.6.** Należy podkreślić, ze ich rola w leczeniu hipertriglicerydemii zmieniała się istotnie w ostatnich kilku latach, szczególnie po opublikowaniu badania REDUCE-IT *(Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial)* z wysoce oczyszczonym kwasem eikozapentaenowym (EPA) (ikozapent etylowy, IPE / ester etylowy EPA [EPA-EE]), który podawany w dawce 4 g na dobę wykazał dużą skuteczność u pacjentów zarówno z prewencji pierwotnej (u chorych z cukrzycą i innymi czynnikami ryzyka) i wtórnej z rozpoznaną ASCVD, redukując pierwszorzędowy punkt końcowy badania o 25% (HR 0.75; 95%CI, 0.68-0.83; p<0.001) [449]. Zaobserwowano także, że odsetek zgonów sercowo-naczyniowych był istotnie niższy w grupie ikozapentu etylowego niż w grupie placebo (4,3% *vs.* 5,2%; HR 0,80; 95% CI, 0,66 do 0,98; *p*=0,03). W kontekście bezpieczeństwa, większy odsetek pacjentów w grupie IPA był hospitalizowany z powodu migotania lub trzepotania przedsionków (3,1% vs 2,1%, *p*=0,004) [449]. W kolejnych badaniach zaobserwowano wpływ ikozapentu etylowego na redukcję objętości blaszki miażdżycowej. Do badania EVAPORATE (*Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy*) włączono pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych (≥1 zwężenie angiograficzne ≥20%), leczonych statynami ze stężeniem LDL-C - 40-115 mg/dl i utrzymującym się wysokim stężeniem triglicerydów (135-499 mg/dl). W 9-miesięcznej analizie wykazano istotny wpływ kwasów omega-3 na zmiany morfologii blaszki miażdżycowej (zwiększenie uwapnienia blaszki, zmniejszanie jej części włóknistej oraz jej całkowitej objętości) [450]. Warto podkreślić, że poza stabilizacją blaszki miażdżycowej, IPE wywiera silne działanie przeciwzapalne, nieproporcjonalne do działania obniżającego stężenie trójglicerydów, co może być kluczowym mechanizmem jego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy [451]. U pacjentów po zawale mięśnia sercowego w badaniu REDUCE-IT, IPE zmniejszył stężenie hsCRP o 41% po 2 latach w porównaniu z placebo [449]. To ogólnoustrojowe działanie przeciwzapalne IPE było spójne w badaniu ANCHOR po 3 miesiącach, z 17,9% redukcją hsCRP i jednoczesną 19,6% redukcją fosfolipazy A2 związanej z lipoproteinami (Lp-PLA-2) [452]. Właściwości te mogą także decydować, że w subanalizie badanie REDUCE-IT u pacjentów z zespołem sercowo-nerkowo-metabolicznym (CKM, *cardiovascular-kidney-metabolic syndrome*) (eGFR < 60 ml/min/1,73 m2) skorygowanych o wiek i płeć, leczenie IPE w porównaniu z placebo wiązało się ze znaczną redukcją pierwotnego złożonego punktu końcowego (HR, 0,55, 95%CI, 0,38, 0,78, p=0,0009) oraz głównego drugorzędowego złożonego punktu końcowego (HR, 0,52,

Uncorrected Proof

95%CI, 0,35, 0,79, p=0,002). Leczenie IPE wiązało się z bezwzględną redukcją ryzyka (ARR) o 11,2% i zmniejszeniem liczby pacjentów, których leczenie jest konieczne do zapobieżenia wystąpieniu pierwotnego złożonego punktu końcowego w okresie badania [453].

Co ciekawe wyniki te nie zostały potwierdzone w kolejnych badaniach z mieszaniną kwasów omega-3 (EPA i kwasu dokozaheksaenowego – DHA). Do badania VITAL, włączono prawie 26,000 osób (w prewencji pierwotnej w wieku >50 lat dla mężczyzn oraz >55 lat dla kobiet), u których stosowano witaminę D3 (w dawce 2000 IU dziennie) i kwasy tłuszcze n-3 pochodzenia morskiego (w dawce 1 g dziennie). Stosowanie kwasów omega-3 nie wpłynęło istotnie na punkty końcowe badania, zaobserwowano jedynie istotne zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego (HR 0.72; 95% CI, 0.59 to 0.90) [454]. Jak podkreślano w komentarzach negatywny wynik badania mógł być związany z populacją pacjentów niskiego ryzyka (prewencja pierwotna), zastosowaną formą kwasów omega -3 (mieszanina) oraz niską dawką zastosowaną w badaniu. W kolejnym badaniu STRENGHT (*A Long-Term Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh Cardiovascular Risk PatienTs with Hypertriglyceridemia*) [455] oceniano wpływ preparatu zawierającego kwasy karboksylowe EPA i DHA w dawce 4 g/dobę u ponad 13 tys. pacjentów leczonych statynami z aterogenną dyslipidemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Co ciekawe jako placebo zastosowano w badaniu olej kukurydziany, co jak się okazało mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki badania (ze względu na brak jakiegokolwiek działania biologicznego w przeciwieństwie do oleju mineralnego w badaniu REDUCE-IT, który zwiększał stężenie LDL-C, a przede wszystkim hsCRP). Głównym złożonym punktem końcowym badania był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa lub niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji. Gdy 1384 pacjentów doświadczyło pierwszorzędowego punktu końcowego (z planowanych 1600 zdarzeń), badanie zostało przedwcześnie przerwane na podstawie analizy pośredniej, która wykazała niskie prawdopodobieństwo klinicznej korzyści z zastosowania kwasów omega-3 CA w porównaniu z zastosowanym komparatorem. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 785 pacjentów (12,0%) leczonych kwasami omega-3 w porównaniu z 795 (12,2%) leczonych olejem kukurydzianym (HR 0,99; 95%CI, 0,90-1,09; p=0,84) [456]. W grupie leczonej kwasami omega-3 stwierdzono istotne obniżenie stężenia TG o 19% i hsCRP o 20% w porównaniu z grupą kontrolną [455]. W meta-analizie grupy badawczej LBPMC (*Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration*) podsumowujących badania ostatnich lat z kwasami omega-3, do której włączono ostatecznie 13 badań obejmujących 127,447 osób wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu

Uncorrected Proof

choroby niedokrwiennej serca (wskaźnik ryzyka [RR] 0,91, 95% CI 0,85–0,97, p=0,010), poważnych incydentów naczyniowych (RR 0,95, 95%CI 0,93–0,98, p=0,001), niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego (RR 0,89, 95%CI 0,83–0,95, p=0,001) oraz śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny (RR 0,95, 95% CI 0,92–0,99, p=0,025) [195].

W kontekście stosowania IPE należy koniecznie powiedzieć o działaniach niepożądanych, szczególnie związanych z ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków (AF). W badaniu REDUCE-IT u 3,1% pacjentów leczonych IPE wystąpiło AF lub trzepotanie przedsionków wymagające hospitalizacji przez ≥24 godziny, w porównaniu z 2,1% w grupie placebo (HR 1,5, 95%CI 1,14–1,98) [449]. Bezwzględne ryzyko hospitalizacji z powodu AF jest najwyższe u pacjentów z wywiadem wcześniejszego migotanie lub trzepotanie przedsionków (ok. 6,2% w porównaniu z placebo). Chociaż w trakcie badania REDUCE-IT częstość występowania poważnych krwawień była wyższa u pacjentów randomizowanych do IPE w porównaniu z placebo, nie różniła się ona niezależnie od wcześniejszego migotania przedsionków lub hospitalizacji z powodu AF w badaniu [456]. Duże badanie RWE wykazało, że u pacjentów bez AF przyjmujących IPE skumulowana częstość występowania migotania przedsionków wynosiła 5,20% w ciągu dwóch lat (w porównaniu z 4,07% w przypadku innych kombinacji kwasów omega-3, takich jak DHA/EPA). Dlatego w przebiegu leczenia IPE rekomendowanymi dawkami (2-4 g/dobę) należy monitorować wszystkich pacjentów w związku z ryzykiem wystąpienia nadkomorowych zaburzeń rytmu (AF, AFL), a szczególnie tych z wywiadem takich zaburzeń [457]. Wszystko wskazuje na to, że ikozapent etylowy (Vazkepa®) będzie dostępny na rynku polskim jeszcze w roku 2026 (komercyjnie, wniosek refundacyjny został złożony).

DO ZAPAMIĘTANIA:

- *Kwasy omega-3 istotnie obniżają stężenie trójglicerydów (od 20-30%) i hsCRP (o 14-40%).*
- *U pacjentów z hipertriglicerydemią statyny są lekami pierwszego rzutu. Można rozważyć dodanie mieszaniny kwasów omega-3 w dawce 2-4 g u pacjentów z utrzymująca się hipertriglicerydemią (TG ≥150 mg/dl lub ≥1.7 mmol/L) pomimo leczenia statyną.*
- *U pacjentów z grupy co najmniej wysokiego ryzyka z TG ≥1,5 mmol/l (≥135 mg/dl) pomimo leczenia statynami (statyną z ezetymibem) należy rozważyć zastosowanie ikozapentu etylowego (2 x 2 g/dobę) w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.*

Uncorrected Proof

8.9.3. Wolanesorsen

Wolanesorsen to antysensowny oligonukleotyd, który hamuje syntezę ApoC-III, białka znanego jako inhibitor lipazy lipoproteinowej (LPL), regulatora metabolizmu TG oraz klirensu wątrobowego chylomikronów, a także innych TRL [458]. Wolanesorsen selektywnie wiąże się z informacyjnym kwasem rybonukleinowym (mRNA) kodującym apoC-III, co uniemożliwia proces translacji. Lek zmniejsza stężenie apoC-III o około 80–90%, a triglicerydów o około 70% [458]. Bezpieczeństwo i skuteczność wolanesorsenu u pacjentów ze zwiększonym stężeniem triglicerydów oceniono w badaniach III fazy [459,460]. Podstawowym wskazaniem do stosowania wolanesorsenu jest chylomikronemia (FCS*, Familial Chylomicronemia Syndrome*, typ I hyperlipoproteinemii).

Do badania COMPASS (badanie III fazy) zakwalifikowano dorosłych (n=114) z wieloczynnikową ciężką hipertriglicerydemią (MCS, *Multifactorial chylomicronemia syndrome*) lub FCS, którzy mieli BMI 45 kg/m2 lub mniej i triglicerydy w osoczu na czczo co najmniej 500 mg/dl [460,461]. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (2:1) do otrzymywania podskórnie wolanesorsenu (300 mg) lub placebo (1,5 ml) raz w tygodniu przez 26 tygodni. Po 13 tygodniach leczenia dawkowanie zmieniono na 300 mg wolanesorsenu lub placebo co 2 tygodnie. Wolanesorsen zmniejszył średnie stężenie triglicerydów w osoczu o 71,2% (95%CI -79,3 do -63,2) od wartości wyjściowej w porównaniu z 0,9% (-13,9 do 12,2) w grupie placebo ($p<0,0001$), co oznacza średnie bezwzględne zmniejszenie stężenia triglicerydów w osoczu na czczo o 869 mg/dl (95%CI -1018 do -720; 9,82 mmol/l [-11,51 do -8,14]) w grupie wolanesorsenu w porównaniu ze wzrostem o 74 mg/dl (-138 do 285; 0,83 mmol/l [-1,56 do 3,22]; $p<0,0001$) w grupie placebo. Poprawa jakości życia, w tym zmniejszenie bólu brzucha i zmęczenia, korelowała ze spadkiem TG. W analizie bezpieczeństwa wystąpiło 5 przypadków ostrego zapalenia trzustki, wszystkie w grupie placebo [460,461]. W badaniu APPROACH 66 pacjentów z FCS zostało randomizowanych do cotygodniowego podskórnego wolanesorsenu (300 mg) lub placebo przez 3 miesiące [462]. Główny punkt końcowy stanowiła procentowa zmiana TG względem wartości wyjściowej (średnio ~2200 mg/dL [25 mmol/L]). Wolanesorsen osiągnął 77% redukcję TG (średnia absolutna redukcja 1712 mg/dL) vs. +18% wzrost w grupie placebo ($P<0,001$); 77% pacjentów z FCS osiągnęło TG <750 mg/dL vs. 10% w grupie placebo [462]. Podobną skuteczność wolanesorsenu obserwowano w badania OLE (*Open-Label Extension*): 48–66% redukcji TG w okresie 3–24 miesięcy w kohortach APPROACH, COMPASS oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych [463]. Meta-analiza dostępnych danych potwierdziła, że wolanesorsen wiązał się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka OZT: 2%

Uncorrected Proof

(2/121) w grupie wolanesorsenu vs. 10% (9/86) w grupie placebo (OR 0,18; 95% CI 0,04–0,82) [464].

W sierpniu 2018 roku FDA wydała negatywną decyzję odnośnie stosowania wolanesorsenu w FCS: proces zatwierdzenia/wycofania poautoryzacyjnych badań związany był z ryzykiem trombocytopenii/hepatotoksyczności. W maju 2019 r. wolanesorsen (Waylivra®) został zaakceptowany przez EMA do stosowania w leczeniu rodzinnego zespołu chylomikronemii (FSC). Jest dostępny w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, na początku leczenia podawany jest raz w tygodniu, a po 3 miesiącach pacjenci, u których nastąpił wystarczający spadek poziomu trójglicerydów, mogą go otrzymywać co 2 tygodnie. Częstotliwość wstrzyknięć jest ponownie dostosowywana po 6 i 9 miesiącach leczenia. Zgodnie z zaktualizowanymi wytycznymi ESC/EAS 2025, wolanesorsen (300 mg/tydzień) powinien być rozważany u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią (>750 mg/dL, >8,5 mmol/L) z powodu FCS, w celu obniżenia triglicerydów i zmniejszenia ryzyka zapalenia trzustki (IIa B) [86].

8.9.4. Nowe leki w leczeniu hipertriglicerydemii

8.9.4.1. Inhibitory apoCIII

Olezarsen (Tryngolza®) to oligonukleotyd antysensowny nowej generacji sprzężony z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc), który selektywnie hamuje wątrobową apoC-III, kluczowy regulator metabolizmu trójglicerydów. Hamując ApoC-III, olezarsen zwiększa klirens trójglicerydów zarówno poprzez szlaki zależne, jak i niezależne od LPL [15]. W badaniu BALANCE (*A Study of Olezarsen Administered to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome*) 66 pacjentów z genetycznie potwierdzonym FCS (homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje utraty funkcji w genach LPL, apoC2, apoA5, LMF-1 lub GPIHBP1) i TG na czczo ≥880 mg/dL (≥10 mmol/L) zostało randomizowanych do placebo lub olezarsenu 50 lub 80 mg miesięcznie [465]. Średni (±SD) poziom TG wyjściowo wynosił 2630±1315 mg/dL; 71% miało w ciągu ostatnich 10 lat historię OZT. Po 6 miesiącach terapii skorygowane placebo obniżenie TG wyniosło −22,4% (95%CI, −47,2 do 2,5; p=0,08) przy dawce 50 mg i −43,5% (95%CI, −69,1 do −17,9; p<0,001) przy dawce 80 mg. Średnia procentowa zmiana poziomu apoC-III po 6 miesiącach terapii wyniosła −65,6% (95%CI, −82,6 do −48,3) w grupie 50 mg i −73,7% (95%CI, −94,6 do −52,8) w grupie 80 mg. Ryzyko zapalenia trzustki istotnie zmniejszyło się: po 53 tygodniach odnotowano 11 przypadków zapalenia trzustki w grupie placebo i po 1 przypadku w każdej z grup olezarsenu (RR [grupy olezarsenu łącznie vs.

Uncorrected Proof

placebo], 0,12; 95%CI, 0,02–0,66) [465]. Badania CORE-TIMI 72a i CORE2-TIMI 72b oceniały skuteczność terapii olezarsenem u osób z ciężką HTG (≥500 mg/dL [5,7 mmol/L]) [466]. Mediana poziomu TG w tych dwóch badaniach wynosiła 793 mg/dL, a 63,4% uczestników miało cukrzycę. Po 6 miesiącach leczenia skorygowana placebo średnia zmiana TG wyniosła −62,9% w grupie olezarsenu 50 mg i −72,2% w grupie 80 mg w CORE-TIMI 72a oraz −49,2% w grupie 50 mg i −54,5% w grupie 80 mg w CORE2-TIMI 72b (p<0,001). Obniżenie stężenia apoC-III, RC i nie-HDL-C były istotnie większe z olezarsenem vs. placebo (p<0,001 dla wszystkich porównań). Olezarsen zwiększał zarówno HDL-C, jak i LDL-C, oraz nieznacznie obniżał apoB (-7,3 i -8,7% w obu badaniach). Postępowanie to doprowadziło to do istotnego obniżenia ryzyka OZT (0,15; 95%CI, 0,05–0,40; P<0,001). W grupie pacjentów wysokiego ryzyka OZT - z wyjściowymi TG ≥880 mg/dL (10 mmol/L) i historią zapalenia trzustki - olezarsen zmniejszył ryzyko OZT o 83% w porównaniu z placebo (0,17; 95%CI, 0,06–0,47) [466]. Badanie rezonansu magnetycznego wykonane po 12 miesiącach wykazało zależny od dawki wzrost tłuszczu wątrobowego przy stosowaniu olezarsenu, ze średnim absolutnym wzrostem - 2,28% i 4,18% w grupach olezarsenu odpowiednio 50 mg i 80 mg (w grupie placebo tłuszcz wątroby wzrósł o 0,14%) (115). W innym badaniu z olezarsenem (ESSENCE TIMI 73b) pacjenci z umiarkowaną hipertriglicerydemią (TG 150 [1,7 mmol/L] do 499 mg/dL [5,6 mmol/L]) i zwiększonym ryzykiem CVD lub z SHTG (TG ≥500 mg/dL [5,7 mmol/L]) zostali losowo przydzieleni do terapii olezarsenem w dawkach 50 lub 80 mg [467]. Do badania włączono 1349 pacjentów (mediana wieku 64 lata, kobiety 40%, mediana wyjściowa TG 238,5 mg/dL [2,7 mmol/L]). Po 6 miesiącach skorygowana placebo średnia zmiana TG wyniosła −58,4% (95%CI, −65,1 do −51,7; p<0,001) dla olezarsenu 50 mg i −60,6% (95%CI, −67,1 do −54,0; p<0,001) dla olezarsenu 80 mg. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna we wszystkich grupach [467]. W najnowszym badaniu z wykorzystaniem CCTA, w ramach badania ESSENCE-TIMI 73b, włączono pacjentów z TG ≥150 mg/dL (≥2,3 mmol/L), obecnością choroby sercowo-naczyniowej lub z wysokim ryzykiem jej wystąpienia oraz obecnością niezwapniałej blaszki miażdżycowej [468]. Głównym punktem końcowym była procentowa zmiana objętości niezwapniałej blaszki w okresie obserwacji 12 miesięcy. Spośród 468 uczestników (349 olezarsen, 119 placebo) mediana wieku wynosiła 63 lata, 31% stanowiły kobiety, a 97% otrzymywało terapię obniżającą lipidy. Mediana wyjściowych triglicerydów wynosiła 249 mg/dL (IQR 197–331), a RC wynosił 53 mg/dL (IQR 38–76). Mediana wyjściowej objętości niezwapniałej blaszki wynosiła 125,3 mm^3 (IQR 63,2–213,3). Po 6 miesiącach olezarsen zmniejszył triglicerydy o 63,9%, RC o 71,9% oraz apoB o 16,0% w porównaniu z placebo, bez różnicy w LDL-C.

Uncorrected Proof

Procentowa zmiana objętości niezwapniałej blaszki od wartości wyjściowej do 12. miesiąca nie różniła się między olezarsenem a placebo (skorygowana placebo różnica 2,98%, 95%CI −3,4 do 9,3; p=0,36). Nie zaobserwowano istotnych różnic między olezarsenem a placebo w zmianach objętości blaszki o niskiej gęstości (LAP), zwapniałej ani całkowitej (TAV) po 12 miesiącach [468]. Wyniki te wywołały sporo dyskusji, ponieważ *de facto* wykazały, że u osób z HTG, optymalnie leczonych hipolipemizująco, istotne obniżenie TG, RC oraz istotna redukcja apoB nie przekłada się na redukcję blaszki miażdżycowej w ciągu 12 miesięcy. Należy jednak zwrócić uwagę na kilka ważnych elementów; nieuwapniona blaszka miażdżycowa nie zwiększała się w grupie placebo (u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka objętość nieuwapnionej blaszki miażdżycowej może rosnąć o około 20-30 mm^3 rocznie, co odpowiada średniemu przyrostowi objętości blaszki rzędu 2-3% rocznie), co świadczy o (zbyt) skutecznej podstawowej terapii hipolipemizującej, okres obserwacji także, szczególnie dla terapii obniżającej TG wydaje się za krótki i powinien wynosić co najmniej 18-24 miesiące, wreszcie wyjściowe stężenie TG także mogłoby być za niskie (249 mg/dL) – tylko bardzo niewielki odsetek pacjentów (ok. 10%) miał SHTG >500 mg/dl. Wyniki te w żaden sposób nie przesądzają, że olezarsen nie będzie skutecznie zmniejszał sercowo-naczyniowych punktów końcowych. FDA zatwierdziła olezarsen 19 grudnia 2024 r. dla dorosłych z FCS jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia stężenia triglicerydów. Stanowi to pierwsze zatwierdzenie tego rodzaju (*first-in-class*), czyli wykorzystanie nowego mechanizmu działania. FDA przyznała również olezarsenowi status *Breakthrough Therapy* dla leczenia dorosłych z ciężką HTG (TG ≥500 mg/dL [5,7 mmol/L]). 24 czerwca 2026 r. FDA zatwierdziła olezarsen (Tryngolza® podawany w dawkach 50 mg lub 80 mg raz w miesiącu za pomocą autostrzykawki) także do stosowania jako uzupełnienie diety w celu obniżenia stężenia triglicerydów oraz zmniejszenia ryzyka ostrego zapalenia trzustki u dorosłych z ciężką hipertriglicerydemią (SHTG: TG≥500 mg/dl). EMA zatwierdziła olezarsen 17 września 2025 r. dla dorosłych z FCS w krajach UE.

Plozasiran (Redemplo®) to pierwszy w swojej klasie sprzężony z GalNAc siRNA, opracowany w celu zmniejszenia produkcji apoC-III w wątrobie. Plozasiran degraduje mRNA apoCIII poprzez interferencję RNA, zmniejszając stężenie apoCIII w wątrobie i surowicy, a tym samym zwiększając katabolizm i klirens trójglicerydów w surowicy. W badaniu fazy 3 PALISADE 75 pacjentów z FCS z utrzymującą się chylomikronemią (mediana wyjściowego TG 2044 mg/dL; z diagnozą genetyczną lub bez) zostało randomizowanych do plozasiranu (25 mg lub 50 mg) lub placebo co 3 miesiące przez 12 miesięcy [15,469]. Głównym punktem końcowym była skorygowana placebo zmiana stężenia TG po 10 miesiącach leczenia.

Uncorrected Proof

Zaobserwowano, że plozasiran zmniejszyła medianę stężenia TG na czczo o −80% w grupie 25 mg, −78% w grupie 50 mg i −17% w grupie placebo (p<0,001); stężenie apoC3 zmniejszyło si o −93% w grupie 25 mg, −96% w grupie 50 mg i −1% w grupie placebo (p<0,001). Częstość OZT zmniejszyła się istotnie o 83% dla plozasiranu łącznie (25 i 50 mg) vs. placebo (0,17; 95%CI, 0,03–0,94; p=0,03) [469]. W subanalizie badania PALISADE autorzy zbadali efekt leczenia plozasiranem w dawce 25 mg oraz genotyp FCS na odpowiedź terapeutyczną oraz odsetek pacjentów osiągających cele TG zalecane przez wytyczne w celu zmniejszenia ryzyka OZT [470]. W wyniku stosowania plozasiranu co najmniej połowa pacjentów utrzymywała stężenie TG poniżej progów zapobiegających OZT: 75% miało TG <880 mg/dL (10 mmol/L) i 50% miało TG <500 mg/dL (5,7 mmol/L), niezależnie od genotypu FCS. Plozasiran istotnie także zredukował cholesterol całkowity o −41,3% (95%CI −60,1 do −22,6), nie–HDL-C o −49,5% (95% CI −70,3 do −28,7) i VLDL-C o −66,5% (95% CI −92,0 do −41,0) oraz zwiększył stężenie HDL-C o 51,9% (95% CI 20,4 do 83,3) a apoA-I o 20,6% (95% CI 8,6 do 32,7) po 12 miesiącach leczenia (p<0,001 dla wszystkich porównań) [470]. Pomimo istotnego wpływu na metabolizm TG, plozasiran tylko nieznacznie zwiększył stężenie LDL-C bez zmiany całkowitej ilości apoB lub apoB100; należy podkreślić, że stężenie LDL-C po leczeniu pozostało poniżej progu 55 mg/dl (1,4 mmol/l). Żadne z obserwowanych zmian lipidów, lipoprotein lub apolipoprotein nie różniły się istotnie w zależności od genotypu FCS [470]. W badaniu SHASTA-2 (*Study to Evaluate ARO-APOC3 in Adults With Severe Hypertriglyceridemia*) chorych z SHTG (mediana TG 897 mg/dL [10,1 mmol/L], 65% osób z cukrzycą) randomizowano do plozasiranu lub placebo i obserwowano przez 48 tygodni [471]. 24-tygodniowe leczenie plozasiranem 50 mg wiązało się z istotną, zależną od dawki, redukcją TG (wynik skorygowany placebo) o −57% (95%CI, −71,9% do −42,1%; p<0,001) oraz apoC3 o −77% (95%CI, −89,1% do −65,8%; p<0,001). Osiągnięcie celu TG <500 mg/dL (<5,7 mmol/L) dotyczyło 90,6% uczestników leczonych plozasiranem. Leczenie plozasiranem wiązało się ze zwiększeniem stężenia zarówno LDL-C, jak i HDL-C. Plozasiran zmniejszył cholesterol lipoprotein-resztkowych, nie-HDL-C i apoB48, i nie wpływał na stężenie apoB oraz Lp(a). Na podstawie obrazowania rezonansem magnetycznym stwierdzono niewielki wzrost tłuszczu wątrobowego o 2,3% przy dawce 50 mg plozasiranu [471]. FDA zatwierdziła plozasiran 18 listopada 2025 r. jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia triglicerydów u dorosłych z FCS. To zatwierdzenie oznacza, że plozasiran jest drugą terapią ukierunkowaną na chorobę w FCS i pierwszym lekiem siRNA w tym wskazaniu. Lek otrzymał także statusy *Breakthrough Therapy*, *Orphan Drug* i *Fast Track*. Plozasiran nie posiada jeszcze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu od EMA; ma jednak status *Orphan Medicinal Product* przyznany przez

Uncorrected Proof

EMA dla leczenia FCS. 24 kwietnia 2026 r. wniosek (EMEA/H/C/006579) został pozytywnie rozpatrzony *Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi* (EMA CHMP), który rekomenduje dopuszczenie plozasiranu jako uzupełnienie diety w celu obniżenia stężenia TG u dorosłych pacjentów z FCS. 22 czerwca 2026 r. Komisja Europejska udzieliła formalnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego REDEMPLO® (plozasiran) – stosowanego jako uzupełnienie diety w celu obniżenia poziomu triglicerydów u dorosłych pacjentów z FCS. REDEMPLO® jest pierwszym i jedynym lekiem typu siRNA dopuszczonym przez Komisję Europejską do stosowania u dorosłych z FCS, rozpoznanym na podstawie kryteriów klinicznych lub badań genetycznych.

8.9.4.2. Inhibitory białka angiopoetynopodobnego 3 (ANGPTL3)

Analizy PROMIS oraz *Myocardial Infarction Genetics Consortium*, wykazały, że mutacje utraty funkcji (LOF, *loss of function)* w genie ANGPTL3 (*angiopoetin-like protein-3*) są przyczyną wystąpienia zespołu rodzinnej złożonej hipolipidemii, w którym triglicerydy, LDL-C i HDL-C są istotnie obniżone [472]. Osoby dziedziczące LOF w ANGPTL3 mają większą zdolność lipolityczną zarówno przez LPL, jak i lipazę śródbłonkową oraz niższe ryzyko tworzenia blaszki miażdżycowej oraz rozwoju ASCVD [15,473].

Solbinsiran to siRNA sprzężone z N-acetylogalaktozaminą, które hamuje translację ANGPTL3 w wątrobie [474]. Pojedyncza wzrastająca dawka solbinsiranu (od 24 do 960 mg) spowodowała średnie procentowe redukcje ANGPTL3 do 86±4%, TG do 73±7%, LDL-C do 30±16%, nie-HDL-C do 41±12% i apoB do 30±11% ($p<0,0001$ dla wszystkich porównań). Przy wyższych dawkach (480 i 960 mg) badanie spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego wykazało znaczące zmniejszenie całkowitej liczby TRL (69,5±7,3%; $p<0,001$) i cząstek LDL (30,5±10,5%, $p<0,002$). Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupach leczenia. Zmiany zawartości tłuszczu wątrobowego nie były mierzone [474]. Do badania fazy 2 (PROLONG-ANG3), 205 pacjentów z mieszaną dyslipidemią (54% stanowiły kobiety, mediana wieku 57 lat) przydzielono losowo do grup otrzymujących solbinsiran w dawce 100 mg (n=30), 400 mg (n=58), 800 mg (n=59) lub placebo (n=58). Wyjściowe mediana stężenia apoB wynosiło 111 mg/dl, TG 2,64 mmol/l (230 mg/dl) a LDL-C 3,16 mmol/l (122 mg/dl). Skorygowana o placebo zmiana procentowa stężenia apoB w 180. dniu wyniosła -2,8% (95%CI -15,5 do 11,9; p=0,69) dla solbinsiranu 100 mg; -14,3% (-23,6 do -3,9; p=0,0085) dla solbinsiranu 400 mg; i -8,3% (-18,3 do 2,9; p=0,14) dla solbinsiranu 800

Uncorrected Proof

mg. Podawanie solbinsiranu było dobrze tolerowane, a częstość występowania działań niepożądanych była niska [475].

Zodasiran to również siRNA hamujący translację ANGPTL3 w wątrobie [476]. W badaniu ARCHES-2 terapia zodasiranem podawana przez 6 miesięcy wywołała zależne od dawki redukcje ANGPTL3 i TG (−74% i −63% odpowiednio przy najwyższej dawce). Nie-HDL-C, LDL-C i apoB zmniejszyły się maksymalnie o 36%, 20% i 22%, odpowiednio. W kolejnym badaniu GATEWAY zodasiran (200 mg lub 300 mg) spowodował redukcje LDL-C u pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HoFH) o około 40% bez widocznego sygnału bezpieczeństwa. Zaobserwowano także zależne od dawki redukcje TG wraz z LDL-C, apoB, oraz nie-HDL-C [477]. W kontynuacji badania GATEWAY (OLE) [478] zodasiran potwierdził swoją skuteczność przez kolejne 12 miesięcy - zaobserwowano redukcję stężenia LDL-C na czczo o śr. -40,7% dla dawek łączonych. Redukcje były większe w podgrupie pacjentów, u których LLT obejmowała inhibitor PCSK9 (-55,8% w 6 miesiącu oraz -51,9% w 12 miesiącu). Leczenie było dobrze tolerowane [478], co potwierdziło także opublikowane ostatnio badanie bezpieczeństwa fazy 1 [479]. Badania te potwierdziły, że zodasiran ma potencjał w leczeniu zarówno mieszanej hyperlipidemii, jak i HoFH (127). Trwające badanie fazy 3 YOSEMITE (NCT07037771) ocenia kwartalne dawki 200 mg zodasiranu vs. placebo przez 12 miesięcy, z głównym punktem końcowym będącym zmianą LDL-C.

8.9.4.3. Inhibitory białka angiopoetynopodobnego 4 (ANGPTL4)

MAR001 to pierwsze w swojej klasie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw ANGPTL4. W badaniu oceniającym bezpieczeństwo dawkowania obejmującym 55 pacjentów terapia MAR001 była bezpieczna, a skorygowana placebo procentowa zmiana TG i RC po 12 tygodniach leczenia wyniosła −52,7% i −52,5% odpowiednio przy dawce 450 mg [480]. TYDAL-TIMI78 (NCT07028749) to badanie fazy 2b, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, oceniające MAR001 u pacjentów z podwyższonym TG i cholesterolem resztkowym, porównujące dawki 300, 450 i 900 mg miesięcznie. Punktami końcowymi badania są procentowe zmiany w TG i cholesterolu resztkowym na czczo (pierwotny) oraz zmiany VLDL i nie-HDL-C (wtórne). Szacowane zakończenie badania to grudzień 2026.

Uncorrected Proof

8.9.4.4. Agonista czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21)

Pegozafermin to długodziałający glikopegylowany analog ludzkiego FGF21 opracowany do leczenia SHTG i niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) [481,482]. Glikopegylacja to proces, w którym do białka dołącza się cząsteczek glikolu polietylenowego (PEG) w celu modyfikacji parametrów biofizycznych, takich jak immunogenność, rozpuszczalność, stabilność i czas półtrwania w tkankach [483]. FGF21 reguluje metabolizm triglicerydów i lipoprotein na wiele sposobów - hamuje biosyntezę kwasów tłuszczowych, promuje oczyszczanie FFA z surowicy, zwiększa usuwanie lipoprotein resztkowych, zwiększa liczbę LDLR, zmniejsza biosyntezę i wydzielanie VLDL oraz poprawia wrażliwość na insulinę poprzez zwiększenie stężenia adiponektyny. Poprzez łagodzenie insulinooporności dochodzi do zmniejszenia zahamowania aktywności LPL, zwiększając tym samym stosunek apoC2/apoC3 [484]. W badaniu ENTRIGUE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek pegozaferminu (9, 18, 27 mg podawanych podskórnie raz w tygodniu lub 36 mg co 2 tygodnie) u 85 pacjentów z ciężką HTG (≥500 mg/dL [5,7 mmol/L] i ≤2000 mg/dL [22,6 mmol/L]) [485]. Terapia pegozaferminem spowodowała zmniejszenie TG o −43,7% (95%CI: −57,1%, −30,3%; p<0,001), nie-HDL-C o −17,9% (95%CI: −30,7%, −5,1%; p=0,007), apoB o −11,8% (95%CI: −21,5%, −2,0%; p=0,019), apoC3 o −32,0% (95%CI: −44,7%, −18,0%; p<0,001), natomiast HDL-C wzrósł o 34,8% (95%CI: 14,5%, 55,1%; p=0,001). Największe redukcje TG obserwowano przy dawce 27 mg raz w tygodniu (−62% skorygowany placebo oraz −67% względem wartości wyjściowej). Łącznie (dla wszystkich dawek pegozaferminu) 79,7% pacjentów osiągnęło cel TG <500 mg/dL, w porównaniu z 29,4% w grupie placebo (p<0,001); 60,9% miało redukcję ≥50% względem wyjściowej, w porównaniu z 5,9% w grupie placebo (p<0,001). Przy najwyższej dawce (27 mg raz w tygodniu) 75,0% pacjentów osiągnęło redukcję TG ≥50% w porównaniu z wyjściową (p<0,001) i 31,3% osiągnęło cel TG <150 mg/dL w porównaniu z 0% w grupie placebo. Dawka 27 mg raz w tygodniu spowodowała 73% redukcję apoB48, co wynika z istotnej redukcji chylomikronów i chylomikronów resztkowych. Co istotne, na podstawie obrazowania MRI pegozafermin zmniejszył zawartość tłuszczu wewnątrzwątrobowego o 33,9% (względem placebo) już po 8 tygodniach terapii [485]. W badaniu ENLIVEN [486] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pegozaferminu u pacjentów z NASH niepowodującym marskości wątroby. Spośród 219 pacjentów włączonych do badania odsetek pacjentów spełniających kryteria poprawy zwłóknienia wyniósł 7% w grupie placebo, 22% w grupie pegozaferminu w dawce 15 mg (różnica w porównaniu z placebo: 14%; 95%CI: -9%- 38%), 26% w dawce 30 mg (19%; 95%CI: 5-32%; p=0,009) i 27% dla dawki 44 mg (20%,

Uncorrected Proof

95%CI: 5-35%; p=0,008). Odsetek pacjentów spełniających kryteria ustąpienia NASH wyniósł 2% w grupie placebo, 37% w grupie pegozaferminu w dawce 15 mg (różnica w porównaniu z placebo: 35%; 95%CI: 10–59), 23% w dawce 30 mg (21%; 95%CI: 9–33) i 26% w dawce 44 mg (24%; 95%CI: 10–37). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią były nudności i biegunka [486]. Trwające próby obejmują badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pegozaferminu u uczestników z wyrównaną marskością wątroby z powodu MASH (NCT06419374; ENLIGHTEN-Cirrhosis) oraz badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pegozaferminu u uczestników z MASH i włóknieniem (NCT06318169; ENLIGHTEN-Fibrosis).

8.9.5. Rekomendacje postępowania w hipertriglicerydemii

Hipertriglicerydemia (HTG) oznacza stężenie triglicerydów (TG) na czczo ≥1,1 mmol/L (100 mg/dl) i nie na czczo ≥1.4 mmol/L (125 mg/dl). Może być łagodna do umiarkowanej ze stężeniem TG (na czczo) 1,1-5,7 mmol/L (100-500 mg/dl), oraz ciężka ze stężeniem TG ≥5.7 mmol/L (≥500 mg/dl) i bardzo ciężka ≥10 mmol/L (≥880 mg/dl), które wiążą się z wysokim ryzykiem zapalenia trzustki (**Tabela 10**) [1]. HTG łagodna do umiarkowanej zależy od zwiększonego stężenia triglicerydów VLDL (VLDL-TG) lub remnantów lipoprotein bogatych w trójglicerydy (TRL), natomiast znacznie rzadziej w przebiegu ciężkiej HTG obecne są chylomikrony w osoczu na czczo [1]. HTG dzieli się na pierwotną (**Tabela 26**) i wtórną (**Tabela 27**). Przed przystąpieniem do leczenia należy rozpoznać czy HTG jest zaburzeniem pierwotnym (występującym zaledwie u kilku procent pacjentów) czy jej wystąpienie wiąże się z błędem dietetycznym, inną chorobą lub przyjmowaniem leków. Pierwotna hipertriglicerydemia ma naturę monogenową (rzadko) lub poligenową (często) [487]. Duże badania populacyjne, badania kliniczne wtórnej prewencji oraz badania genetyczne (warianty genów wpływające na stężenie TG) wykazują związek stężenia triglicerydów z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [15]. Aterogenne nie wydają się być same triglicerydy tylko lipoproteiny, które je zawierają, przede wszystkim mniejsze cząsteczki VLDL i tzw. remnanty, tj. częściowo skatabolizowane (w znacznym stopniu pozbawione triglicerydów) VLDL i chylomikrony. Dlatego duże ryzyko choroby sercowo-naczyniowej występuje w złożonej hyperlipidemii (małe cząsteczki VLDL oraz zwiększone stężenie LDL-C) oraz w dysbetalipoproteinemii (remnanty). Mechanizm aterogennego działania mniejszych cząsteczek VLDL i remnantów jest podobny do aterogennego działania cząsteczek LDL. Same nowopowstałe chylomikrony nie są aterogenne, gdyż są za duże, aby przenikać do ściany

Uncorrected Proof

naczyniowej, dopiero remnanty chylomikronów oraz VLDL wykorzystując proces transcytozy przenikają przez śródbłonek naczyniowy łącząc się następnie z komórkami piankowatymi, stanowiąc budulec blaszki miażdżycowej [15,487]. Stąd ciężka HTG przebiegająca z chylomikronemią na czczo przede wszystkim zagraża OZT. Do 10% przypadków tej choroby jest następstwem ciężkiej HTG [1,15].

U pacjentów z hipertriglicerydemią należy przede wszystkim wykluczyć wtórne przyczyny, gdyż odpowiednie postępowanie we współistniejącej chorobie lub modyfikacja stosowanych leków najczęściej poprawiają profil lipidów. Trzeba dodać, że we wtórnej HTG też może być obecne bliżej nieokreślone wielogenowe podłoże genetyczne. W przypadku ciężkiej HTG surowica na czczo jest jednakowo lipemiczna (mleczna), a po przechowaniu w lodówce (temperatura +4°C) przez kilkanaście godzin oddzieli się warstwa tłuszczu (chylomikrony) na powierzchni surowicy [147,488] Oznacza to, że test zimnej flotacji (test lodówkowy) jest dodatni. Ciężka HTG z obecnością chylomikronów na czczo może mieć podłoże monogenowe (bardzo rzadko) lub poligenowe (dużo częściej) (**Tabela 26**). Chylomikronemia monogenowa (zwana rodzinnym zespołem chylomikronemii, tj. FCS lub historycznie wg klasyfikacji Fredricksona hiperlipoproteinemią typu 1) jest chorobą ultrarzadką (co definiujemy jako 1/50 tys.) i występuje z częstością 1 przypadek/300,000 osób w populacji (zakres 1/100 tys. do 1/1 milion; na świecie żyje ok. 27 tys. osób z FCS). Do objawów klinicznych, szczególnie u homozygot należy guzkowa ksantomatoza, żółte grudki na tułowiu, ramionach i kończynach dolnych oraz lipemia siatkówki; najczęściej jednak rozpoznajemy fenotypowo na podstawie stężenia triglicerydów (>10 mmol/l), wywiadu OZT, przewlekłych bólów w nadbrzuszu czy braku odpowiedzi na leczenie fibratami. W wieloczynnikowej (poligenowej) chylomikronemii (*multifactoral chylomicronemia syndrome*, tj. MCS (częstość występowania 1:600 do 1:1250) a według historycznej klasyfikacji Fredricksona hyperlipoproteinemii typu 5), oprócz chylomikronów zwiększone jest także stężenie VLDL-TG. MCS zwykle ujawnia się w związku ze zmianami stanu klinicznego, takimi jak rozwój insulinooporności (otyłość, zespół metaboliczny, stan przedcukrzycowy, cukrzyca), nadmierne spożycie alkoholu lub rozpoczęcie leków mogących antagonizować wrażliwość na insulinę (diuretyki tiazydowe, beta-blokery, sterydy), co nasila skłonność do wtórnej HTG [15,489]. W porównaniu z pacjentami bez HTG, MCS zwiększa ryzyko OZT i ASCVD odpowiednio około 7-krotnie oraz 2- do 9-krotnie [15,490,491]. MCS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ASCVD ponieważ prowadzi do wzrostu zarówno chylomikronów, jak i TRL, takich jak VLDL i IDL [15]. W rejestrze LIPIGEN-sHTG (*Lipid Transport Disorders Italian Genetic Network—Severe Hypertriglyceridemia*) najczęściej występujące mutacje utraty funkcji w MCS dotyczą genów

Uncorrected Proof

LPL, APOA5, *APOC2*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *GPD1* (glicerolo-3-fosforan dehydrogenaza 1) oraz *CREB3L3* (koduje CREBH - czynnik transkrypcyjny z rodziny białek wiążących element odpowiedzi na cAMP; aktywator FGF21 i LL) [492].

W **Tabeli 26**, poza pierwotną ciężką hipertriglicerydemią, przedstawiono także podział pierwotnej HTG łagodnej do umiarkowanej. Można w nim wyróżnić wieloczynnikową lub poligeniczną HTG (dawniej rodzinna HTG lub hyperlipoproteinemią typu 4 ze zwiększonym stężeniem VLDL-TG), dysbetalipoproteinemię (dawniej hyperlipoproteinemia typu 3 lub dysbetalipoproteinemia lub choroba remnantów) ze zwiększonym stężeniem remnantów VLDL i remnantów chylomikronów na skutek zaburzonego ich katabolizmu oraz złożoną hyperlipoproteinemię (dawniej hyperlipoproteinemią typu 2b lub rodzinna złożona hyperlipoproteinemią) ze zwiększonym stężeniem VLDL-TG i LDL-C [1,147].

Tabela 26. Podział pierwotnej hipertriglicerydemii.

Rodzaje HTG	Ryzyko	Diagnostyka	
		Kliniczna	**Laboratoryjna**
Monogenowa chylomikronemia (rodzinny zespół chylomikronemii, FCS) *- mutacja jednego z 5 genów: najczęściej dla lipazy lipoproteinowej (LPL), apolipoproteiny C2 (apo C2), apo C5, czynnika dojrzewania lipazy 1 (LIMF1) lub białka komórek śródbłonka naczyń włosowatych, transportujących LPL (GPIHBP1)*	• Bardzo duże ryzyko nawracającego ostrego zapalenia trzustki (OZT)	• Żółtaki guzkowe lub grudki żółte na powierzchni skóry, lipemia siatkówki u homozygot • Wywiad zapalenia trzustki; mogą występować napadowe bóle brzucha • Brak lub niewielka reakcja (<20%) na leczenie fibratami • Wczesne wystąpienie objawów (nawet <10 rż)	• Duże stężenie TG (>10 mmol/l) i cholesterolu całkowitego (TC) - jest to cholesterol chylomikronów • LDL-C i apolipoproteina B najczęściej prawidłowe • Surowica na czczo mleczna • Dodatni test zimnej flotacji (warstwa chylomikronów na powierzchni surowicy)
Wieloczynnikowa lub **poligenowa chylomikronemia** (wieloczynnikowy zespół chylomikronemii MCS) *- akumulacja genów związanych ze wzrostem stężenia TG*	• Ryzyko ostrego zapalenia trzustki • Ryzyko sercowo-naczyniowe może być zwiększone	• Mogą występować napadowe bóle brzucha	• Wysokie stężenie TG i TC – jest to cholesterol chylomikronów i cholesterol VLDL • LDL-C, zwykle prawidłowy • Surowica na czczo mleczna • Dodatni test zimnej flotacji (warstwa chylomikronów na powierzchni, mętna surowica pod warstwą chylomikronów z powodu wzrostu VLDL-TG)
Dysbetalipoproteinemia (dawniej HLP typu III lub dysbetalipoproteinemia lub choroba remnantów) *– homozygotyczność apo E2/apo E2*	• Bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe	• Charakterystyczne żółtaki ścięgien dłoni	• ↑ TG i ↑ TC (z remnantów) • ↓ HDL-C • Apo B niezwiększone • Badanie DNA (genotyp apo E2 / apo E2)
Wieloczynnikowa lub poligenowa hipertriglicerydemia (dawniej HLP typu IV lub rodzinna HTG)	• Ryzyko sercowo-naczyniowe zwiększone. Może		• Znacznie zwiększone stężenie TG (VLDL-TG) • LDL-C prawidłowy lub

	być czynnikiem ryzyka OZT przy dużym stężeniu VLDL-TG		nieznacznie podwyższony • Test zimnej flotacji ujemny - surowica mętna do mlecznej bez warstwy chylomikronów na powierzchni po 10-12 godzinach przechowywania w lodówce
Złożona hiperlipoproteinemia (dawniej HLP typu IIb lub rodzinna złożona hiperlipoproteinemia). - *jest to zaburzenie poligenowe*	• Duże ryzyko sercowo-naczyniowe	• Obecność przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej i/lub złożonej hiperlipidemii u krewnych I stopnia • Wewnątrzosobnicza i międzyosobnicza (krewni, zmienność fenotypów), tj. okresowo zwiększone TG i LDL-C lub tylko zwiększone TG, bądź tylko LDL-C	• Typowo zwiększone stężenie TG, LDL-C i apo B

Uncorrected Proof

Tabela 27. Wtórne przyczyny hipertriglicerydemii.

Czynnik ryzyka	
Choroby	• Otyłość • Cukrzyca • Niedoczynność tarczycy • Choroby nerek (proteinuria, mocznica, kłębuszkowe zapalenie nerek) • Niealkoholowe stłuszczenie wątroby • Paraproteinemia, toczeń układowy, sarkoidoza • Zespół nerczycowy • Zespół Cushinga
Czynniki żywieniowe/styl życia	• Dieta bogata w cukry proste • Spożycie alkoholu w nadmiernych ilościach • Nadmiar kalorii w codziennych posiłkach • Siedzący tryb życia (mała aktywność fizyczna)
Inne czynniki ryzyka	• Ciąża (szczególnie drugi trzeci trymestr, wzrost nawet o 250%)
Leki	• glikokortykosteroidy, • doustne estrogeny, • niekardioselektywne leki β-adrenolityczne, • tiazydy, • retinole, • leki przerywające krążenie kwasów żółciowych, • inhibitory proteaz stosowane w leczeniu HIV, • tamoksyfen, raloksyfen • cyklofosfamid, • cyklosporyna, • sirolimus • L-asparaginaza, • leki przeciwpsychotyczne II generacji (klozapina, olanzapina)

8.9.6. Postępowanie dietetyczne

W leczeniu hipertriglicerydemii bardzo istotne znaczenie ma postępowanie dietetyczne, co omówiono szczegółowo także w **Rozdziale 7** [1,83,86]. Różni się ono w zależności od tego, czy jest ona wynikiem zwiększonego stężenia triglicerydów VLDL czy triglicerydów chylomikronów i VLDL-TG. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem VLDL-TG duże znaczenie przypisuje się zmniejszeniu a najlepiej całkowitemu zaprzestaniu spożycia alkoholu. Pacjenci z chorobą otyłościową powinni zredukować masę ciała (także z zastosowaniem leczenia analogami receptora GLP-1 czy inhibitorami SGLT2 - poprawa wrażliwości na insulinę, zmniejszenie ciężkości aterogennej dyslipidemii) [1]. W otyłości brzusznej obecna jest hiperinsulinemia, która stymuluje syntezę TG w wątrobie oraz nasilona jest lipoliza w tkance tłuszczowej, a uwalniane kwasy tłuszczowe (FFA) napływające do wątroby są

Uncorrected Proof

substratem dla syntezy TG. HYG może być jednym z objawów zespołu metabolicznego, w którym otyłość brzuszna jest najczęściej główną cechą [1,83,86].

Do ważnych zaleceń żywieniowych z dużą skutecznością pod względem obniżenia poziomu VLDL-TG należy zmniejszenie spożycia węglowodanów ogółem, a w szczególności jedno- i dwucukrów (fruktoza i sacharoza). Węglowodany są substratem dla produkcji TG w wątrobie. Wpływ produktów bogatych w węglowodany na triglicerydy jest dużo słabszy, jeśli dieta oparta jest na żywności bogatej w błonnik, o niskim indeksie glikemicznym. Dla redukcji stężenia TG bardzo ważne znaczenie ma również aktywność fizyczna, gdyż pracujące mięśnie wykorzystują zawarte w nich kwasy tłuszczowe jako źródło energii [1,83,86]. Nie można zapominać o zastępowaniu tłuszczów nasyconych tłuszczami jedno-, a przede wszystkimi wielonienasyconymi [215,218], tłuszczów zwierzęcych tłuszczami roślinnymi, z wyjątkiem dwóch olejów tropikalnych, tj. kokosowego i palmowego.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem triglicerydów chylomikronów i triglicerydów VLDL (poligenowa chylomikronemia) dieta jest bardzo ważna, chociaż trudniejsza w realizacji, gdyż z jednej strony powinna być ukierunkowana na zmniejszenie syntezy chylomikronów w nabłonku jelitowym, a więc spożycie tłuszczu musi być bardzo ograniczone (u pacjentów z SHTG 500-999 mg/dl <20-25%, a dla chorych z FCS <10-15% energii; zwykle <15–20 g/dzień) [147,487,493], a z drugiej strony na zmniejszenie syntezy triglicerydów VLDL. Chylomikrony tworzą się zarówno z tłuszczu nasyconego, jak i nienasyconego, stąd rekomendacja drastycznego ograniczenia spożycia tłuszczu ogółem. Efekt takiej diety jest bardzo szybki. Duży spadek TG występuje po kilku dniach. U niektórych pacjentów można rozważyć jako suplement energii zastosowanie średniołańcuchowych TG (MCT, *Medium-Chain Triglycerides*), które są transportowane bezpośrednio do wątroby przez żyłę wrotną i tam metabolizowane, a więc nie tworzą się chylomikrony. Oleje MCT wprowadza się stopniowo, zaczynając od 5 ml, do 15–30 ml na dobę. Zaleca się abstynencję alkoholową. Praktyczne rekomendacje dotyczące diety dla osób z FCS znajdują się w **Tabeli 28**.

Tabela 28. Rekomendacje dietetyczne (żywieniowe) dla pacjentów z FCS (zmodyfikowane na podstawie [494].

Rekomendacja:
1. Stosuj dietę bardzo niskotłuszczową • *spożywaj mniej niż 15–20 g tłuszczu dziennie lub* • *ogranicz całkowitej ilości tłuszczu w diecie do mniej niż 10–15 % całkowitego dziennego spożycia kalorii lub* • *indywidualne dostosuj ograniczenie tłuszczu tak, aby pokryć dzienne zapotrzebowanie na niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (EFA, essential fatty acids - tłuszcze egzogenne, których organizm człowieka nie potrafi samodzielnie wytworzyć) w ilości 2–4% dziennego spożycia kalorii w postaci kwasu α-linolenowego (ALA) i kwasu linolowego (LA).*

Uncorrected Proof

2. W diecie bardzo niskotłuszczowej zapewnij podaż EFA na poziomie 2–4% dziennej wartości kalorycznej.
3. Olej MCT może być stosowany jako źródło kwasów tłuszczowych niewymagających transportu przez chylomikrony, co umożliwia dostosowanie kaloryczności oraz składu makroskładników diety.
4. Przy każdym posiłku i przekąsce uwzględnij produkty bogate w białko, pozbawione tłuszczu lub o niskiej zawartości tłuszczu. • *Do chudych, bogatych w białko produktów można zaliczyć m.in.: białka jaj, chude owoce morza, takie jak krewetki czy solę, fasolę, soczewicę oraz kontrolowane porcje chudego drobiu (piersi bez tłuszczu i skóry), przygotowane bez dodatku tłuszczów i olejów, z wyjątkiem zaleconego oleju MCT.*
5. Wybieraj produkty złożone węglowodanowe, ograniczaj proste i rafinowane węglowodany oraz unikaj żywności z dodatkiem cukrów. • *Unikaj skoncentrowanych słodyczy, w tym produktów z dodatkiem cukrów oraz soków owocowych 100%, a także ograniczaj żywność o wysokiej naturalnej zawartości cukru, w tym spożycie owoców do 1–4 porcji dziennie, ze względu na ich wysoką zawartość naturalnych cukrów. Produkty złożone węglowodanowe, takie jak pełnoziarniste produkty zbożowe i fasola, są preferowane zamiast rafinowanych zbóż i innych prostych węglowodanów ze względu na zawartość błonnika.*
6. Regularnie monitoruj poziomy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) oraz składników mineralnych, uzupełniając je w razie potrzeby.
7. Zalecaj włączanie produktów o wysokiej gęstości odżywczej jako elementu diety bardzo niskotłuszczowej. • *Produkty o wysokiej gęstości odżywczej dostarczają witamin, minerałów oraz innych substancji korzystnych dla zdrowia. Przykłady takich produktów i napojów to warzywa, pełnoziarniste produkty zbożowe, chude źródła białka, rośliny strączkowe, ograniczone ilości owoców oraz beztłuszczowe produkty mleczne bez dodatku cukrów.*
8. Rozłóż spożycie kalorii i tłuszczu równomiernie w ciągu dnia, jednocześnie unikając nadmiernej podaży energii.
9. Powstrzymaj się od spożywania alkoholu!
10. Pij odpowiednią ilość wody, aby utrzymać prawidłowe nawodnienie organizmu.

8.9.7. Postępowanie farmakologiczne

U pacjentów z co najmniej wysokim ryzykiem i podwyższonym stężeniem TG ≥1,7 mmol/L (≥150 mg/dl) leczenie rozpoczyna się zawsze od statyny (atorwastatyna, rosuwastatyna lub pitawastatyna, kora wykazuje bardzo dobry profil metaboliczny) lub od leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem (zarówno w formie monoterapii, preferowane jest jednak leczenie preparatami złożonymi SPC/FDC). Jest to zalecenie klasy IB. W przypadku nietolerancji postępowanie sprowadza się do zastosowania leków niestatynowych. Po publikacji wyników badania REDUCE-IT (oraz licznych analiz *post-hoc*, subanaliz i danych typu RWE), w którym stosowanie ikozapentu etylowego (IPA, 2 x 2 g/d) przez 4,9 lat u pacjentów optymalnie leczonych statynami ze stężeniem TG na czczo 1,5-5,6 mmol/L (135-499 mg/dl) i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym spowodowało redukcję występowania epizodów sercowo-naczyniowych o 25% [449], zaleca się w takich przypadkach rozważyć

Uncorrected Proof

dodanie IPA do statyny lub leczenia skojarzonego (IIa B) (**Rozdział 8.9.2**). Zastosowanie fibratów (fenofibratu) można również rozważyć jako dodatek do statyny w prewencji pierwotnej (IIb B), jak i u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem, u których stężenie LDL-C odpowiada celowi, a stężenie TG przekracza 150 mg/dl (≥1,7 mmol/l) (IIb C) (**Rozdział 8.9.1**). Autorzy niniejszych wytycznych zwracają jednak uwagę na znacznie większą rolę fenofibratu u pacjentów wysokiego ryzyka, które mogą być bardzo efektywne w prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań mikro- i makronaczyniowych – przede wszystkim retinopatii, ale także mikroalbuminurii czy choroby tętnic obwodowych (poziom rekomendacji IIa B) [447,448]. Wytyczne 2026 utrzymują rekomendacje stosowania preparatów mieszaniny kwasów omega-3 (EPA/DHA) w wysokich dawkach (2-4 g/dziennie) z poziomem rekomendacji IIb C – która odnosi się do potencjałów tych preparatów związanych z redukcją triglicerydów.

Jeśli stężenie TG jest ≥5,7 mmol/L (500 mg/dl) leczenie – do czasu pojawienia się nowych leków takich jak olezarsen czy plozasiran (z odpowiednimi rejestracjami dla tej populacji pacjentów) - rozpoczyna się od fibratu (fenofibratu), by szybko obniżyć poziom tego lipidu i zmniejszyć ryzyko OZT (**Rozdział 8.9.1**). Jeżeli obecne są chylomikrony na czczo i zwiększone stężenie VLDL-TG (wieloczynnikowa lub poligenowa chylomikronemia; **Tabela 26)** należy zastosować razem z dietą, farmakoterapię skojarzoną fenofibratem i n-3 PUFA (2 x 2 g/d). W monogenowej chylomikronemii (FCS) skuteczność leczenia fibratem z PUFA n-3 jest ograniczona, stąd należy możliwie jak najszybciej rozważyć zastosowanie wolanesorsenu (Waylivra®; **Rozdział 8.9.3**), olezarsenu lub innych innowacyjnych leków, jeśli będą dostępne i refundowane – co powinno nastąpić już w 2026/2027 r. Wolanesorsen (285 mg/tydzień podawany podskórnie; po 3 miesiącach, w przypadku wystarczającego spadku stężenia triglicerydów, można go podawać co 2 tygodnie) powinien być rozważany u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią (>750 mg/dL, >8,5 mmol/L) z powodu FCS, w celu obniżenia triglicerydów i zmniejszenia ryzyka OZT (IIa B). Z praktycznego punktu widzenia dla pacjentów z genetycznie potwierdzonym FCS dostępny w Polsce jest już także olezarsen (Tryngolza®), w dawce 80 mg podawany podskórnie raz w miesiącu, który w niniejszych Wytycznych ma rekomendacje stosowania, jako uzupełnienie diety, u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (IIa B; zgodnie z rejestracją EMA z września 2025 r.). Oba leki mogą być w Polsce dostępne w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Praktyczne podsumowanie postępowania w hipertriglicerydemii przedstawiono w **Tabeli 29 i 30, Rycina 23** przedstawia graficzne podsumowanie wytycznych leczenia HTG/SHTG, a **Rycina 24** potencjał dostępnych

Uncorrected Proof

leków obniżających stężenie triglicerydów oraz będących w trakcie zaawansowanych badań klinicznych (opisanych w niniejszych wytycznych) [15].

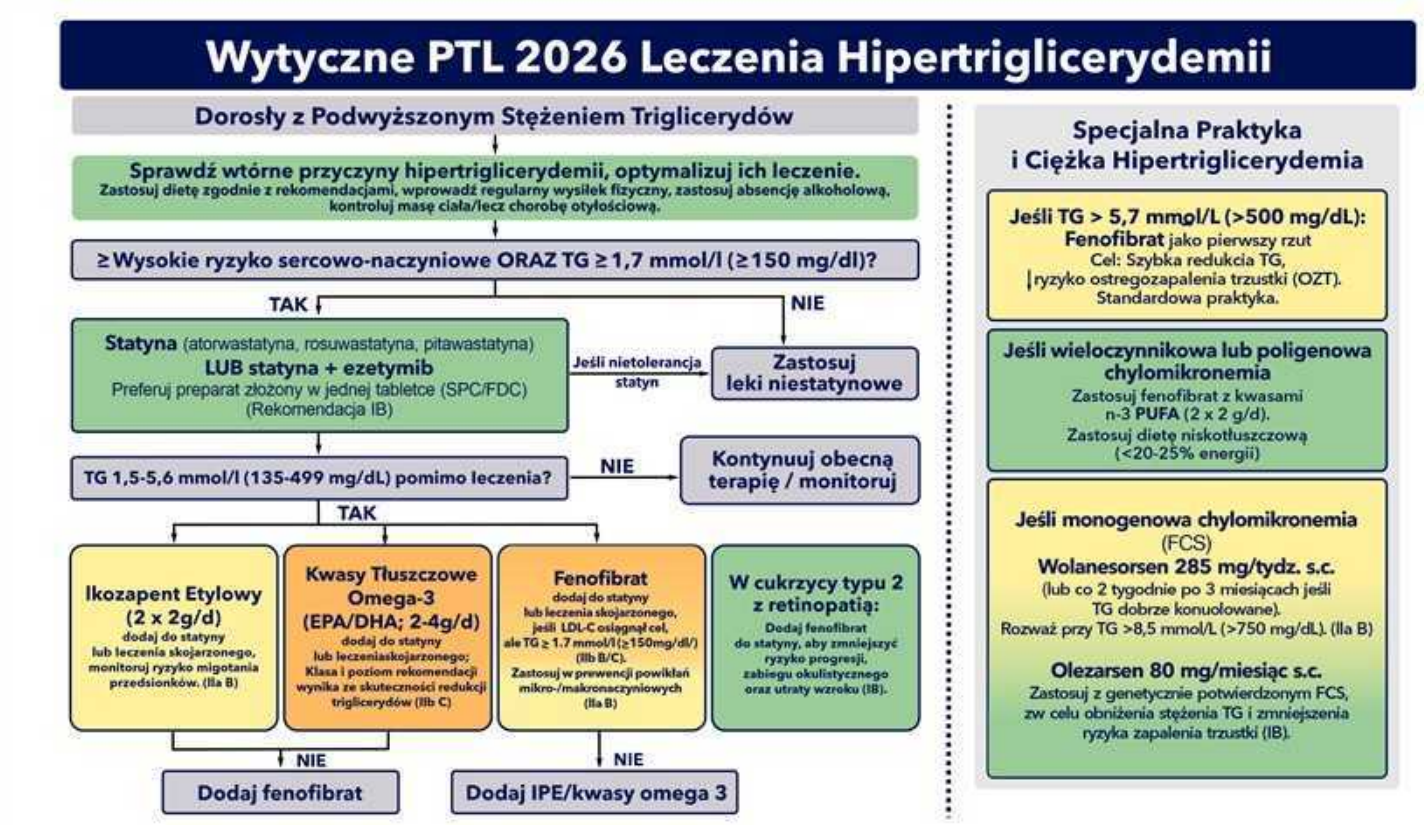
Tabela 29. Wytyczne 2026 leczenia hipertriglicerydemii.

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Leczenie statynami lub statyną z ezetymibem jest zalecane jako postępowanie pierwszego rzutu w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z grupy wysokiego ryzyka z hipertriglicerydemią (TG ≥1,7 mmol/l / ≥150 mg/dl).	I	B
U pacjentów z grupy co najmniej wysokiego ryzyka z TG ≥1,5 mmol/l (≥135 mg/dl) pomimo leczenia statynami (statyną z ezetymibem) należy rozważyć zastosowanie ikozapentu etylowego* (2 x 2 g/dobę) w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.	IIa	B
U pacjentów z grupy co najmniej wysokiego ryzyka z TG ≥1.7 mmol/l (≥150 mg/dl) pomimo leczenia statynami można rozważyć zastosowanie kwasów omega-3** (2 do 4 g/dobę) w skojarzeniu ze statyną lub statyną i ezetymibem.	IIb	C
U pacjentów w prewencji pierwotnej, którzy osiągnęli docelowe stężenie LDL-C przy utrzymującym się stężeniu TG ≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl), można rozważyć zastosowanie fenofibratu w skojarzeniu ze statynami.	IIb	B
U pacjentów z grupy co najmniej wysokiego ryzyka, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C przy utrzymującym się stężeniu TG ≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl), należy rozważyć zastosowanie fenofibratu w skojarzeniu ze statynami lub leczeniem skojarzonym.	IIb	C
U pacjentów należących do grupy co najmniej wysokiego ryzyka oraz zagrożonych wystąpieniem powikłań mikro- i makronaczyniowych, którzy osiągnęli docelowy poziom LDL-C przy utrzymującym się stężeniu TG ≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl), należy rozważyć zastosowanie fenofibratu w skojarzeniu ze statynami lub leczeniem skojarzonym.	IIa	B
U pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną retinopatią zaleca się włączenie fenofibratu jako dodatku do leczenia statynami w celu zmniejszenia ryzyka progresji retinopatii, konieczności przeprowadzenia zabiegu okulistycznego oraz utraty wzroku.	I	B
Należy rozważyć stosowanie wolanesorsenu (285 mg/tydzień podskórnie***) u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią (>750 mg/dl, >8,5 mmol/l) w przebiegu zespołu chylomikronemii rodzinnej, w celu obniżenia stężenia triglicerydów i zmniejszenia ryzyka zapalenia trzustki.	IIa	B
Należy rozważyć stosowanie olezarsenu (80 mg/miesiąc podskórnie) u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią w przebiegu potwierdzonego genetycznie zespołu chylomikronemii rodzinnej, w celu obniżenia stężenia triglicerydów i zmniejszenia ryzyka zapalenia trzustki.	I	B

**Prawdopodobnie dostępny w Polsce do końca 2026 r.; należy pamiętać o ryzyku wystąpienia migotania przedsionków. **W przypadku mieszanych preparatów kwasów omega-3 (EPA/DHA) - klasa i poziom rekomendacji wynika z dostępnych danych wskazujących na skuteczność redukcji triglicerydów oraz osiągania celów terapeutycznych; ***Zalecana dawka początkowa wynosi 285 mg (1,5 ml) w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień przez 3 miesiące. Po 3 miesiącach częstość przyjmowania dawek należy zmniejszyć do 285 mg raz na dwa tygodnie.*

Uncorrected Proof

Rycina 23. Rekomendacje 2026 leczenia hipertriglicerydemii umiarkowanej do bardzo ciężkiej oraz chorych z rozpoznaniem FCS.



Uncorrected Proof

Rycina 24. Potencjał dostępnych leków obniżających stężenie triglicerydów oraz będących w trakcie zaawansowanych badań klinicznych (opisanych w niniejszych wytycznych). Zgoda na przedruk nie jest wymagana.

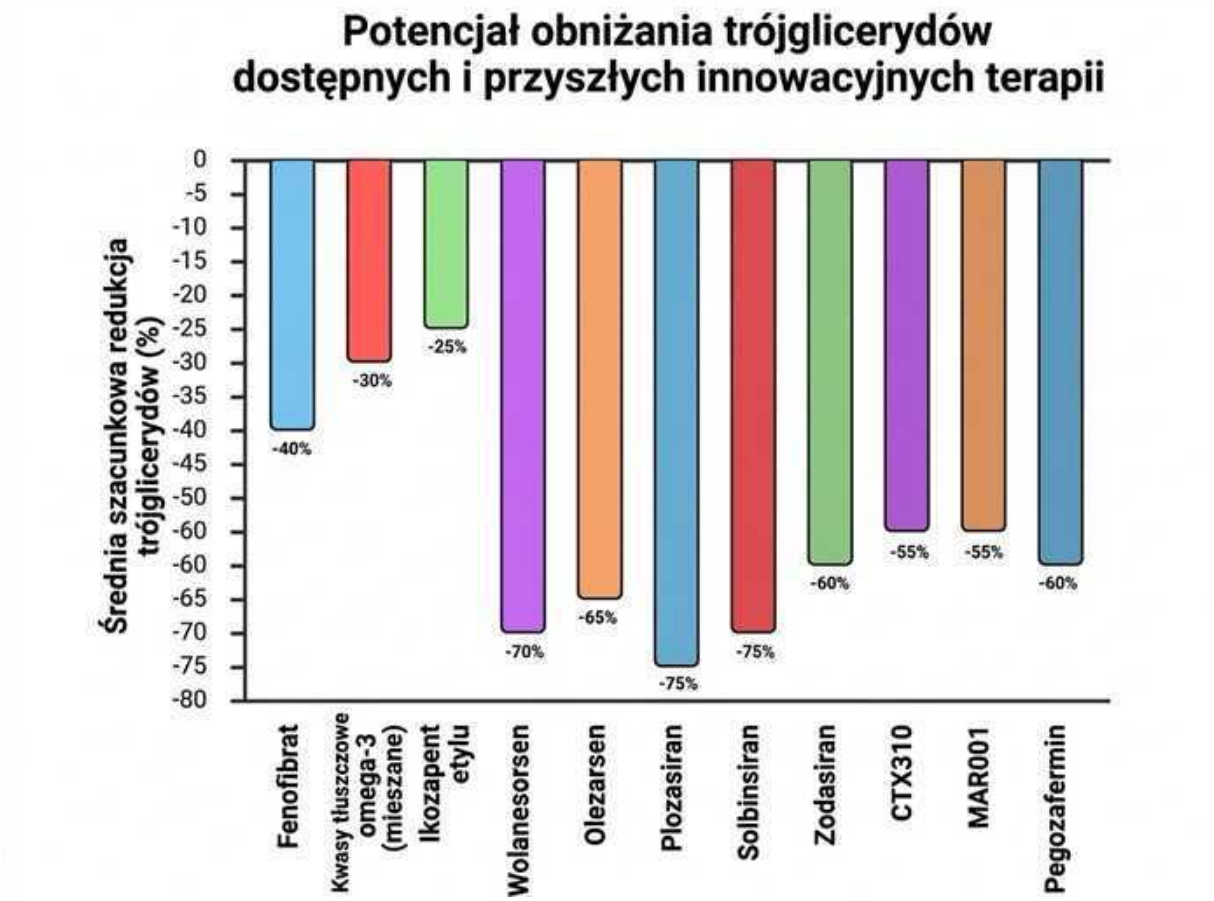


Tabela 30. Podsumowanie postępowania w hipertriglicerydemii.

	Umiarkowana do ciężkiej HTG: zwiększone VLDL-TG	**Bardzo ciężka: obecne chylomikrony i zwiększone VLDL-TG**
Stężenie TG	150-885 mg/dl (1,7-10 mmol/L)	> 885 mg/dl (> 10 mmol/L)
Główny cel terapii	Docelowe stężenie LDL-C w celu redukcji rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego.	Redukcja/ Docelowe stężenie TG w celu zmniejszenia ryzyka OZT.
Drugorzędowy (równoważny) cel terapii	Docelowe stężenie nie-HDL-C oraz apolipoproteiny B. Zmniejszenie ryzyka OZT.	Docelowy LDL-C i nie-HDL-C/apoB, jeśli ryzyko OZT zmniejszone
Leczenie niefarmakologiczne	• Abstynencja alkoholowa • Redukcja masy ciała, jeśli otyłość • Redukcja spożycia węglowodanów dotyczy w szczególności fruktozy i sacharozy • Zwiększenie aktywności fizycznej	• Abstynencja alkoholowa • Restrykcyjna dieta ubogotłuszczowa (10-15% ogółu energii) (patrz Tabela 28). • Olej MCT jako źródło kwasów tłuszczowych niewymagających transportu przez chylomikrony • Redukcja masy ciała, jeśli otyłość

Uncorrected Proof

	• Dieta ubogotłuszczowa (30-35% dla umiarkowanej HTG oraz 20-25% dla ciężkiej HTG ogółu energii) + zastępowanie tłuszczów nasyconych tłuszczami nienasyconymi (szczególnie wielonienasyconymi)	• Redukcja spożycia węglowodanów ogółem, w szczególności fruktozy i sacharozy • Zwiększenie aktywności fizycznej
Leczenie farmakologiczne	• Statyna (atorwastatyna, rosuwastatyna, pitawastatyna) lub leczenie skojarzone • Zacząć od fenofibratu jeśli TG >500 mg/dl (5,7 mmol/L), w celu zmniejszenia ryzyka OZW • Dołączyć PUFA n-3 (2-4 g/dobę), jeśli duże ryzyko sercowo-naczyniowe • Rozważyć dołączenie fibratu, jeśli osiągnięto docelowy LDL-C w prewencji pierwotnej i\ u pacjentów z dużym ryzykiem.	• Wolanesorsen u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią (>750 mg/dl, >8,5 mmol/l) w przebiegu FCS • Olezarsenu u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią w przebiegu potwierdzonego genetycznie FCS • Fibrat (fenofibrat) + PUFA n-3 (ograniczona efektywność w FCS)
Badanie genetyczne	• HTG wieloczynnikowa i/lub poligenowa. Brak wskazań do badań genetycznych.	• HTG bardzo prawdopodobnie monogenowa. Testy genetyczne wskazane u dzieci i młodzieży. Zalecany test zimnej flotacji.

9. Zaburzenia lipidowe a czynniki i modyfikatory ryzyka sercowo-naczyniowego. Wytyczne postępowania (2026).

9.1. Wytyczne dotyczące znaczenia wysiłku fizycznego w leczeniu zaburzeń lipidowych.

Regularna aktywność fizyczna jest nieodłącznym elementem prewencji i leczenia dyslipidemii oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Wpływa ona korzystnie na profil lipidowy, prowadząc do obniżenia stężenia triglicerydów, wzrostu HDL-C oraz – w nieznacznym stopniu – redukcji LDL-C, a także poprawy innych czynników ryzyka, takich jak masa ciała, insulinooporność, markery zapalenia czy ciśnienie tętnicze [495-497]. Dotychczasowe zalecenia ESC [82], AHA [496], *Endocrine Society* [495] oraz National Lipid Association (NLA) [497] wskazują, że dorośli powinni wykonywać co najmniej 150–300 minut tygodniowo umiarkowanej lub 75–150 minut tygodniowo intensywnej aktywności aerobowej, uzupełnionej ćwiczeniami oporowymi minimum dwa razy w tygodniu. Przekroczenie tych wartości (np. >300 minut tygodniowo) wiąże się z dalszą poprawą parametrów lipidowych i redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego [495-498].

Uncorrected Proof

9.1.1. Liczba kroków czy czas wysiłku?

Obecne wytyczne opierają się głównie na czasie trwania aktywności fizycznej, a nie na liczbie kroków, co obecnie jest bardzo proste do pomiaru, najczęściej automatyczne w dostępnych urządzeniach, nierzadko nieświadomie dla pacjenta. Jednak najnowsze dane obserwacyjne wskazują, że zarówno liczba kroków (6000–10 000 dziennie), jak i czas trwania umiarkowanej lub intensywnej aktywności wykazują podobne powiązania z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego i poprawą profilu lipidowego [499]. Liczba kroków może być alternatywnym, intuicyjnym wskaźnikiem dla pacjentów. Ponadto, dane naukowe stanowią silny argument za uwzględnieniem liczby kroków jako równorzędnego, intuicyjnego i łatwo mierzalnego wskaźnika aktywności fizycznej.

Należy podkreślić, że przeciętny dorosły wykonuje średnio od 3 000 do 4 000 kroków dziennie (około 2,5 km), a liczba poniżej 5 000 kroków jest uznawana za siedzący tryb życia (niektóre badania wskazują niższy próg, np. < 4000-4300 [500]). Na podstawie tych wyników, zgodnych z metaanalizą Banacha i wsp. która wykazała już korzyści zdrowotne dla liczby kroków 4000 i więcej, zasadne wydaje się rozważenie rewizji definicji siedzącego trybu życia do <4 000 kroków/dzień [500,501]. Metaanaliza Ding *i wsp.* zwróciła uwagę na kluczowe zagadnienia dotyczące wpływu aktywności fizycznej na zdrowie. Autorzy przeanalizowali najważniejsze punkty końcowe, takie jak śmiertelność ogólna, zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów, a także ryzyko otępienia, objawy depresyjne, sprawność fizyczną i upadki [502]. Podjęto również próbę porównania efektów aktywności fizycznej mierzonej różnymi urządzeniami (akcelerometr vs. krokomierz), co często wskazywane jest jako ograniczenie podobnych badań. Ostatecznie nie określono jednak, która metoda jest lepsza. Autorzy porównali osoby prowadzące w dużej mierze siedzący tryb życia, wykonujące średnio około 2 000 kroków dziennie z osobami osiągającymi średnio 7 000 kroków dziennie. Wykonywanie 7000 kroków dziennie wiązało się z 47% niższym ryzykiem zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (HR 0,53, 95%CI 0,46–0,60), 25% niższym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia (0,75, 0,67–0,85), 47% niższym ryzykiem zgonu z powodu chorób układu krążenia (0,53, 0,37–0,77), nieistotne statystycznie 6% niższym ryzykiem zachorowania na nowotwór oraz 37% niższym ryzykiem zgonu z powodu nowotworu (0,63, 0,55–0,72), 14% niższym ryzykiem cukrzycy typu 2 (0,86, 0,74–0,99), 38% niższym ryzykiem demencji (0,62, 0,53–0,73), 22% niższym ryzykiem wystąpienia objawów depresji (0,78, 0,73–0,83) a także 28% niższym ryzykiem upadków (0,72, 0,65–0,81) [502]. Wspomniana metaanaliza autorstwa Banacha i wsp. (2023) [501] wnosi istotne odpowiedzi na dotychczas

Uncorrected Proof

nierozstrzygnięte pytania. Wykazano, że już średnia liczba 3967 kroków dziennie wiąże się z wyraźnym spadkiem ogólnej śmiertelności, a wartość około 2337 kroków (IQR 1596–4000) istotnie redukuje ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Co więcej, każde dodatkowe 1000 kroków przekładało się na 15% niższe ryzyko zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (HR 0,85; 95%CI: 0,81–0,91; p<0,001), a każdy wzrost o 500 kroków wiązał się z 7% redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej (0,93; 95% CI: 0,91–0,95; p<0,001). Analiza pozwoliła również określić optymalny zakres aktywności, który wynosi osób młodych - 7–13 tys. kroków dziennie – dla tego zakresu aktywności ryzyko zgonu spadało aż o połowę w porównaniu z rówieśnikami o podobnym stanie zdrowia, którzy nie podejmowali regularnego wysiłku. U osób po 60. roku życia największe korzyści obserwowano przy przedziale 6–10 tys. kroków dziennie [501]. Na podstawie tych danych oraz innych dostępnych badań wskazujących na silne powiązanie liczby kroków z efektami zdrowotnymi [503], należy podkreślić, że – podobnie jak w najnowszych rekomendacjach *International Lipid Expert Panel* (ILEP) dotyczących prostych wskazówek dla zdrowego serca (ILEP-SMILE) [12], obejmujących liczbę kroków jako element zaleceń - co najmniej 4 000 kroków dziennie, najlepiej 6–13 000 w zależności od wieku, a im więcej tym lepiej, aż do 20 000 kroków/dzień - dzienna liczba kroków powinna być częścią wszystkich przyszłych wytycznych [204].

Istotnym kierunkiem dalszych badań pozostaje ocena różnic w efektach marszu pomiędzy populacją osób zdrowych a pacjentami obciążonymi chorobami przewlekłymi, takimi jak cukrzyca, schorzenia sercowo-naczyniowe czy nowotwory. Dotychczasowe analizy obejmowały grupy chorych z różnorodnymi jednostkami chorobowymi, jednak brak odrębnych porównań z osobami bez obciążeń zdrowotnych ogranicza możliwość precyzyjnego określenia wpływu aktywności fizycznej w zależności od stanu klinicznego. W literaturze wielokrotnie wskazywano na występowanie swoistego plateau korzyści zdrowotnych przy poziomie około 16 tys. kroków dziennie. Nadal jednak pozostaje otwarte pytanie, czy bardzo wysoka aktywność – przekraczająca 20 tys. kroków na dobę – wiąże się z dalszymi korzyściami, czy też może generować potencjalne zagrożenia. W metaanalizie Ding i wsp. zakres analiz ograniczono do wartości około 12 tys. kroków dziennie [502], natomiast Banach i wsp. pokazali, że korzyści zdrowotne obserwowano nawet przy liczbie kroków sięgającej 20 tysięcy dziennie [501], co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że coraz większa liczba osób osiąga poziomy 20–30 tys. kroków. Z tego względu kluczowe jest ustalenie, czy obowiązuje zasada „więcej znaczy lepiej", czy też nadmierna liczba kroków może prowadzić do efektów niekorzystnych dla zdrowia. Temat ten był ostatnio szczegółowo poruszony w konsensusie

Uncorrected Proof

eksperckim *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC) oraz ACC, w którym autorzy oceniali wpływ indywidualnie ekstremalnego wysiłku fizycznego na zdrowie u sportowców z grupy Masters (definiowanych jako osoby ≥35 lat, których nawyki związane z ćwiczeniami konsekwentnie wykraczają poza zalecenia dotyczące aktywności fizycznej), wskazując, że w tej populacji, w wyniku ekstremalnie intensywnego wysiłku, mogą stosunkowo często występować nieprawidłowości sercowo-naczyniowe, takie jak arytmie przedsionkowe (migotania: 2,5 - 4x częściej), komorowe (od 7-34%), bradyarytmie, kardiomiopatia arytmogenna indukowana wysiłkiem fizycznym, miażdżyca tętnic wieńcowych, poszerzenie aorty (umiarkowane 40-45 mm - u 20% maratończyków i wioślarzy) i zwłóknienie mięśnia sercowego (3-50%), w porównaniu z ich mniej aktywnymi rówieśnikami [504].

Podsumowując, liczba kroków jest wiarygodnym i praktycznym sposobem monitorowania aktywności, szczególnie w dobie powszechnego użycia urządzeń typu zegarki, aplikacje w komórkach, krokomierze. Liczba kroków powinna być traktowana jako alternatywa lub uzupełnienie tradycyjnych zaleceń opartych na czasie trwania wysiłku, zwłaszcza u osób, które preferują prostsze metody monitorowania [503,505-507]. Jednocześnie, metoda pomiaru aktywności fizycznej powinna opierać się na obiektywnych narzędziach, takich jak akcelerometry, smartwatche czy opaski fitness, które zapewniają wiarygodny pomiar liczby kroków i kadencji (tempa aktywności). W przypadku braku dostępu do urządzeń, możliwe jest stosowanie prostych kwestionariuszy, jednak pomiar liczby kroków jest obecnie uznawany za najbardziej precyzyjny i powtarzalny [496,507] (**Tabela 31**).

9.1.2. Czas wysiłku a może tempo (kadencja/szybkość)?

Kolejnym ważnym aspektem jest kadencja (tempo chodzenia) – wyższa kadencja (np. >100 kroków/min) wiąże się z większymi korzyściami metabolicznymi i redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od całkowitej liczby kroków [508,509]. W praktyce klinicznej zaleca się więc nie tylko zwiększanie liczby kroków, ale także promowanie szybszego tempa marszu, co przekłada się na wyższą intensywność wysiłku. We wspomnianej metaanalizie Ding i wsp. próbowali także ocenić wpływ kadencji kroków (szczytowa 30-minutowa kadencja) na korzyści zdrowotne, lecz wyniki okazały się niejednoznaczne [502]. Kadencja jest istotnym czynnikiem w szybkości biegu, ale nie jedynym – poprawa tempa wymaga optymalizacji zarówno kadencji, jak i długości kroku oraz innych parametrów. Dowody wskazują również, że zmienność intensywności wysiłku (tzw. *pacing*) wiąże się z korzystnymi efektami zdrowotnymi, nawet u dzieci i młodzieży [502]. W kontekście pytania,

Uncorrected Proof

czy ważniejszy jest czas trwania wysiłku czy tempo (kadencja/szybkość), należy podkreślić, że zarówno czas trwania, jak i wyższa intensywność (tempo, kadencja) aktywności fizycznej wiążą się z większą poprawą parametrów lipidowych, zwłaszcza wzrostem HDL-C (umiarkowany wysiłek – wzrost ok. 10%, intensywny – 2-21%, oporowy + aerobowy – 5-23%), zmniejszeniem stężenia triglicerydów (umiarkowany wysiłek – redukcja do 18-25%, intensywny – 2-20%, oporowy + aerobowy – 8-42%) i redukcją LDL-C (umiarkowany wysiłek – redukcja 10-11%, intensywny – 6-21%, oporowy + aerobowy – do 4-34%) [496,510]. Wyższa intensywność wysiłku może być szczególnie istotna dla redukcji LDL-C, natomiast dłuższy czas trwania sprzyja redukcji triglicerydów i masy ciała (co docelowo także przekłada się na istotną redukcję cholesterolu LDL) [496,510]. Zaleca się więc, aby aktywność była zarówno odpowiednio długa, jak i wykonywana z umiarkowaną lub wyższą intensywnością – stąd rekomendacja zmiany tempa w trakcie wysiłku (**Tabela 31**).

Warto zaznaczyć, że wciąż brakuje jednoznacznych danych porównujących bezpośrednio efekty liczby kroków versus czasu trwania oraz czasu versus tempa w kontekście zmian parametrów lipidowych [499]. Obie strategie – zwiększanie liczby kroków oraz wydłużanie czasu lub zwiększanie intensywności wysiłku – są korzystne, a wybór powinien być dostosowany do możliwości i preferencji pacjenta. Podsumowując, niniejsze Wytyczne rekomendują, że podstawowym parametrem jest czas trwania umiarkowanej lub intensywnej aktywności fizycznej, natomiast liczba kroków powinna być alternatywnym wskaźnikiem, a zarówno dłuższy czas trwania, jak i wyższa intensywność (tempo/kadencja) wysiłku mają istotne znaczenie dla poprawy profilu lipidowego i prewencji rozwoju oraz wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz powikłań chorób cywilizacyjnych, a także mniejszego ryzyka zgonu ze względu na przyczynę oraz przyczynowych [496,505-510].

Tabela 31. Wytyczne 2026 dotyczące wysiłku fizycznego. Zmodyfikowano na podstawie [204].

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Regularny wysiłek fizyczny jest kluczowym elementem zdrowego stylu życia oraz profilaktyki i leczenia zaburzeń lipidowych. Systematyczny – najlepiej codzienny – wysiłek fizyczny poprawia profil lipidowy, istotnie zmniejsza śmiertelność ogólną i przyczynową oraz ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i ryzyko chorób cywilizacyjnych.	I	B
Zaleca się, aby dorośli w każdym wieku podejmowali co najmniej 150–300 minut indywidualnej aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności[1] tygodniowo lub 75–150 minut o dużej intensywności[2], najlepiej w równoważnym połączeniu obu form, w celu zmniejszenia śmiertelności ogólnej i przyczynowej oraz ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób cywilizacyjnych.	I	B
Zaleca się, aby dorośli rozpoczęli regularne ćwiczenia – najlepiej codziennie – możliwie jak najwcześniej w dorosłym życiu, aby skutecznie inwestować w swoje zdrowie i zapobiegać wystąpieniu chorób cywilizacyjnych.	I	B

Uncorrected Proof

Oprócz regularnej aktywności fizycznej zaleca się optymalne zarządzanie wszystkimi innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy użyciu algorytmu ILEP-SMILE lub 10-tki dla Serca, aby zapobiegać powstaniu miażdżycy lub progresji blaszki miażdżycowej.	**I**	**C**
Zaleca się, aby dorośli, którzy nie są w stanie wykonywać 150 minut ćwiczeń o umiarkowanej intensywności tygodniowo, pozostawali tak aktywni, jak pozwalają im na to możliwości i stan zdrowia, podejmując stopniowe próby zwiększania poziomu aktywności fizycznej.	**I**	**B**
Należy rozważyć wykonywanie co najmniej 4 000 kroków dziennie, z preferencją 7 000–13 000 kroków w zależności od wieku (im więcej, tym lepiej, aż do średnio 20 000 kroków dziennie), jako alternatywy dla minut aktywności, w celu zmniejszenia śmiertelności ogólnej i przyczynowej oraz ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób cywilizacyjnych.	**IIa**	**B**
Zaleca się codzienne zróżnicowanie tempa (kadencji[3]) podczas chodzenia, aby skutecznie stymulować układ sercowo-naczyniowy.	**I**	**B**
Siedzący tryb życia oznacza spędzanie większości dnia w pozycji siedzącej lub leżącej przy minimalnej lub braku aktywności fizycznej. Należy go definiować jako spędzanie ≥6 godzin dziennie spędzonych na czynnościach siedzących[4] lub wykonywanie mniej niż 4 000 kroków w ciągu doby.	**IIa**	**B**
Zaleca się ograniczenie czasu siedzącego trybu życia poprzez podejmowanie co najmniej lekkiej aktywności w ciągu dnia, aby zmniejszyć śmiertelność ogólną, sercowo-naczyniową i przyczynową oraz ryzyko chorobowości.	**I**	**B**
Metoda pomiaru aktywności fizycznej powinna opierać się na obiektywnych narzędziach, takich jak akcelerometry, smartwatche czy opaski fitness, które zapewniają wiarygodny pomiar liczby kroków i kadencji (tempa/prędkości).	**I**	**C**

1. Chodzenie w umiarkowanym tempie (4,1–6 km/h), wolna jazda na rowerze (do 15 km/h), czynności takie jak malowanie, dekorowanie, odkurzanie, prace w ogrodzie, gra w tenisa deblowego, taniec towarzyski czy aerobik w wodzie; oddech jest przyspieszony, ale nadal umożliwia mówienie pełnymi zdaniami (wymaga indywidualizacji). 2. Chodzenie w szybkim tempie (> 6 km/h), jogging lub bieganie, jazda na rowerze z prędkością powyżej 15 km/h, pływanie na dystansie (np. długości basenu) lub gra w tenisa; oddech jest bardzo nasilony i uniemożliwia komfortowe prowadzenie rozmowy (wymaga indywidualizacji). 3. Kadencja 100–120 kroków na minutę jest ogólnie uznawana za zdrowy próg dla umiarkowanego wysiłku, natomiast kadencja > 120 kroków na minutę wskazuje na aktywność o dużej intensywności. 4. Np. oglądanie telewizji, korzystanie z komputera lub praca przy biurku.

9.2. Wytyczne postępowanie z podwyższonym stężeniem Lp(a).

9.2.1. Budowa, właściwości, dziedziczenie

Lp(a) należy do najbardziej złożonych i najmniej poznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, pomimo jej odkrycia 63 lata temu (1963). Lp(a) wykazuje właściwości prozapalne, proaterogenne oraz potencjalnie prozakrzepowe, a jej podwyższone stężenie wiąże się z rozwojem choroby wieńcowej, stenozy aortalnej, choroby tętnic obwodowych, niewydolności serca, udaru mózgu oraz zwiększoną śmiertelnością całkowitej i sercowo-naczyniową [511]. Pomimo intensywnych badań, wiele mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za właściwości Lp(a) pozostaje niewyjaśnionych, a jej regulacja biologiczna jest znacznie bardziej złożona niż początkowo sądzono [512].

Lp(a) jest cząsteczką podobną do lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL), w której apolipoproteina B (apoB) jest kowalencyjnie związana z apolipoproteiną(a) [apo(a)]. Apo(a) zawiera powtarzające się, glikozylowane domeny typu kringle, będące trójpętlowymi strukturami białkowymi stabilizowanymi mostkami dwusiarczkowymi [155]. Apo(a) jest

Uncorrected Proof

białkiem o złożonej, modułowej budowie, składającym się z pojedynczej domeny typu kringle V (KV), niereaktywnej domeny podobnej do proteazy serynowej oraz dziesięciu podtypów domeny Kringle IV (KIV1–KIV10). Kluczowe znaczenie dla heterogenności apo(a) ma podtyp KIV2, którego liczba powtórzeń wykazuje dużą zmienność osobniczą (od <3 do >50 kopii), co bezpośrednio przekłada się na wielkość izoform apo(a) oraz stężenie lipoproteiny(a) w osoczu (4,5). Zmienność liczby powtórzeń KIV2 wpływa na stężenie Lp(a), które w około od 70 do 90% jest uwarunkowane genetycznie i zależne od wariantu genu *LPA* kodującego apo(a). Mniejsza liczba powtórzeń KIV2 (≤22) prowadzi do powstawania małych izoform apo(a), charakteryzujących się większą sekrecją i wyższym stężeniem Lp(a), natomiast duże izoformy, wynikające z większej liczby powtórzeń, są częściej zatrzymywane i degradowane wewnątrzkomórkowo, co skutkuje niższymi poziomami Lp(a) w krążeniu [155].

Stężenie lipoproteiny(a) jest dziedziczone autosomalnie, a każda osoba dziedziczy dwa allele genu *LPA* (po jednym od każdego z rodziców); ze względu na kodominującą ekspresję genu u większości osób (~80%) w osoczu obecne są dwie izoformy apo(a), których wielkość i udział ilościowy determinują stężenie Lp(a) [155]. U osób niespokrewnionych izoformy apo(a) o tej samej wielkości mogą być związane nawet z 200-krotnie różnymi stężeniami Lp(a), podczas gdy w obrębie rodzin, u nosicieli alleli identycznych z pochodzenia, zmienność ta jest ograniczona i zwykle nie przekracza trzykrotności [513,514]. Stężenie Lp(a) jest dodatkowo modyfikowane przez funkcjonalne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) w obrębie locus genu *LPA*, których wpływ na fenotyp Lp(a) może być niezależny od wielkości izoformy i zróżnicowany populacyjnie [515]. U osób pochodzenia europejskiego warianty rs3798220 oraz rs10455872 są związane z wyższymi stężeniami Lp(a), mniejszymi izoformami apo(a) oraz zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej. Z kolei inne warianty, takie jak rs9457951, częściej występujące u osób pochodzenia afrykańskiego, podnoszą stężenie Lp(a) poprzez mechanizmy niezależne od wielkości izoformy apo(a). Wpływ poszczególnych wariantów *LPA* na fenotyp Lp(a) może być zależny od tła genetycznego i różnić się między populacjami [516,517]. Poza wariantami zwiększającymi stężenie Lp(a) opisano również allele genu *LPA* o działaniu obniżającym, w tym mutacje typu *loss-of-function* (LOS) oraz warianty zaburzające prawidłowy proces *splicingu* (procesu składania kodujących eksonów w dojrzały transkrypt gotowy do translacji) pre-mRNA. Do najlepiej znanych należą warianty splicingowe w regionie *LPA* KIV-2, takie jak 4925G>A oraz 4733G>A, które prowadzą do powstawania nieprawidłowych transkryptów i w konsekwencji do istotnego ograniczenia syntezy funkcjonalnej apo(a). Choć warianty te występują rzadko w populacji ogólnej, w populacji europejskiej odpowiadają za znaczną część alleli typu *null* i stanowią istotny mechanizm

Uncorrected Proof

genetyczny prowadzący do bardzo niskich stężeń Lp(a) [515,517]. Wpływ innych loci genetycznych poza genem *LPA* na stężenie Lp(a) jest niewielki; przykładowo allel APOE ε2 wiąże się z nieco niższymi wartościami Lp(a), a warianty w genach takich jak APOH (odpowiedzialnego za kodowanie apo H, zwanej też beta-2-glikoproteiną I [β_2-GPI] - białko osocza odgrywającego istotną rolę w procesach krzepnięcia krwi, metabolizmie lipidów oraz w odpowiedzi immunologicznej) czy PCSK9 wykazują jedynie marginalne znaczenie [518,519].

9.2.2. Częstość występowania, diagnostyka, zmienność

Szacuje się, że na świecie podwyższone stężenie Lp(a) (≥50 mg/dl lub ≥125 nmol/l) występuje u ponad 1,5 miliarda osób. W populacjach europejskich odsetek osób z podwyższonym Lp(a) wynosi około 20%, co przekłada się na istotny udział Lp(a) w całkowitym ryzyku sercowo-naczyniowym, szczególnie u osób z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem [155]. Dane z polskich rejestrów klinicznych potwierdzają, że Polska nie stanowi wyjątku, a częstość podwyższonego Lp(a) jest porównywalna i również dotyczy około 20% populacji (nawet 6 milionów osób dorosłych) [58,72,520].

Lp(a) i LDL zawierają po jednej cząsteczce apoB, co umożliwia bezpośrednie porównanie ich potencjału aterogennego [155]. Analizy genetyczne i epidemiologiczne, w tym dane z UK Biobank, wskazują, że pojedyncza cząsteczka Lp(a) wiąże się z ponad sześciokrotnie wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż pojedyncza cząsteczka LDL, choć całkowity wpływ LDL pozostaje większy ze względu na jego istotnie wyższe stężenie w populacji [521-523]. Dla przykładu, znacznie podwyższone stężenie Lp(a) to około 250 nmol/l (ok. 100 mg/dl), natomiast niepoddawane leczeniu stężenie apoB wynosi około 100 mg/dl, czyli 1949 nmol/l (aby przeliczyć stężenie apoB z mg/dl na nmol/l, należy pomnożyć wartość przez 19,49, przyjmując masę cząsteczkową apoB-100 wynoszącą 513 kDa), a stężenie LDL-C wynosi 130 mg/dl (3,36 mmol/l), co odpowiada wartościom rzędu 2 360 000–3 320 000 nmol/l. Przeliczając na wspólną jednostkę cząstek LDL (LDL-P), zakładając, że 1800 cząsteczek cholesterolu przypada na jedną LDL-P otrzymujemy stężenie LDL-P 1900 nmol/L. Zatem, mimo że pojedyncze cząsteczki Lp(a) mogą wykazywać większy potencjał aterogenny w przeliczeniu na cząsteczkę, to znaczna przewaga liczebna cząsteczek apoB (10x i więcej) oraz cząsteczek i cząstek cholesterolu LDL-P (odpowiednio >10 tys. razy oraz 8x większe dla danego przykładu; najczęściej od 20 do >100 razy więcej) przyczynia się – zarówno w skali indywidualnej, jak i populacyjnej – do wyższego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [523].

Uncorrected Proof

Ekspozycja na podwyższone stężenie Lp(a) rozpoczyna się bardzo wcześnie w życiu (stężenia u dzieci odpowiadające stężeniom osób dorosłych oraz rodziców obserwuje się już w 18-24 miesiącu życia) i przede wszystkim wydaje się sprzyjać progresji miażdżycy u pacjentów z rozpoczętym procesem miażdżycy i w jej zaawansowanych stadiach, podczas gdy LDL-C odgrywa istotną rolę na wszystkich etapach aterogenezy [524,525]. Z drugiej strony, należy podkreślić, że podwyższone Lp(a) przy obecności klasycznych czynników ryzyka i progresji miażdżycy u osób w prewencji pierwotnej jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka przedwczesnych incydentów sercowo-naczyniowych. Meta-analiza prawie 9 milionów pacjentów wykazała, że Lp(a) ≥50 mg/dL (≥125 nmol/L) jest niezależnym czynnikiem ryzyka przedwczesnej ASCVD, zwiększając to ryzyko nawet czterokrotnie (OR 3.93, 95%CI 1.70–9.26; p<0.001) [526].

Oznaczanie stężenia Lp(a) jest utrudnione ze względu na znaczną zmienność wielkości izoform apo(a), co może wpływać na dokładność testów immunochemicznych [36] (patrz **Rozdział 5.9**). Zaleca się stosowanie metod niewrażliwych na zmienność izoform apo(a), swoiście oznaczających cząsteczki Lp(a), z raportowaniem wyników w jednostkach molowych (nmol/l) oraz kalibracją opartą na międzynarodowych materiałach referencyjnych [527]. Pomimo dostępności wielu metod oznaczania Lp(a), pełna standaryzacja pomiarów pozostaje ograniczona z uwagi na różnice w reaktywności przeciwciał wobec poszczególnych fenotypów apo(a) [36,527]. Preferowane jest oznaczanie Lp(a) w jednostkach molowych (nmol/l); jednak w praktyce klinicznej dopuszczalne są również pomiary w jednostkach masowych (mg/dl) [155,528]. Nie zaleca się przeliczania wartości pomiędzy mg/dl a nmol/l, ponieważ brak jest uniwersalnego współczynnika konwersji, a wynik zależy od zastosowanej metody analitycznej oraz rozkładu izoform apo(a) [155]. Stąd też autorzy niniejszy Wytycznych pozostają spójni wytycznym PTK/PTL 2024 i wielu innym rekomendacjom pozostawiając wartości ≥125 nmol/l (≥50 mg/dl), w przeciwieństwie do update wytycznych ESC/EAS 2025, które swoje rekomendacje punktów odcięcia (≥50 mg/dl/≥105 nmol/l) oparło na jednym badaniu, w którym dla wszystkich uczestników stosowano ten sam test, co jest wciąż rzadkością w codziennej praktyce klinicznej [86]. Pomimo ograniczeń metodologicznych, obecnie dostępne testy umożliwiają rozróżnienie osób z niskim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z wystarczającą precyzją, dlatego oznaczanie stężenia Lp(a), niezależnie od zastosowanej metody, jest zalecane i preferowane względem jego braku, szczególnie u osób z podwyższonym wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym [155].

Badanie stężenia Lp(a) pozostaje nadal bardzo rzadko wykonywane w rutynowej praktyce klinicznej; szacuje się, że globalny odsetek osób z oznaczonym Lp(a) wynosi jedynie około 1–

Uncorrected Proof

2%, przy istotnych różnicach pomiędzy poszczególnymi krajami [529]. Niska wykrywalność Lp(a) stanowi istotną barierę w prawidłowej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i wdrażaniu strategii prewencyjnych. W Polsce pojawia się jednak realna możliwość zmiany tego niekorzystnego trendu poprzez wdrożenie rozwiązań systemowych umożliwiających szeroki dostęp do badań przesiewowych. Od maja 2025 r. uruchomiono nowy ogólnopolski program profilaktyczny „Moje Zdrowie", skierowany do osób dorosłych od 20. roku życia. W ramach programu osoby w wieku 20–49 lat mogą wykonać badania co 5 lat, a osoby w wieku 50 lat i więcej - co 3 lata. Program obejmuje bezpłatne badania profilaktyczne ukierunkowane na wczesne wykrywanie chorób przewlekłych oraz promocję zdrowego stylu życia. Jednym z badań dostępnych w programie jest oznaczenie stężenia Lp(a) [8]. Włączenie oznaczenia Lp(a) do programu „Moje Zdrowie" umożliwia *de facto* uniwersalny skrining w Polsce z wczesną identyfikacją osób o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym, diagnostykę kaskadową oraz pozwala na szybkie wdrożenie działań profilaktycznych, zmian stylu życia oraz odpowiedniego postępowania w przypadku współistniejących zaburzeń lipidowych [8]. Do 22 kwietnia 2026 roku liczba wypełnionych ankiet w programie wyniosła ponad 3,6 mln., najwięcej w przedziale wiekowym 30-39 lat dla kobiet (12.6%) oraz 40-49 lat dla mężczyzn (7.4%), z czego liczba zleconych badań Lp(a) wyniosła ponad 1.6 mln [530].

Chociaż Lp(a) jest uznawana za parametr w dużej mierze (70-90%) uwarunkowany genetycznie, coraz więcej badań potwierdza istotną zmienność jej stężenia w czasie (*visit-to-visit variability*). W badaniu STAR-Lp(a), rejestrze PMMHRI-Lp(a) oraz w innych dużych kohortach obserwowano, że u nawet 40–65% pacjentów dochodzi do zmian Lp(a) ≥20%, często prowadzących do reklasyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u osób z wartościami granicznymi („*gray zone*") [58,59,531-533]. Podobne wahania odnotowano w populacjach klinicznie stabilnych, w badaniach obserwacyjnych oraz w grupach placebo w badaniach interwencyjnych, przy czym większą zmienność częściej obserwowano u kobiet, osób rasy czarnej oraz pacjentów z wyższym wyjściowym Lp(a) [58,59,531-533]. Dane te podważają koncepcję wystarczalności pojedynczego oznaczenia Lp(a) u wszystkich pacjentów i sugerują, że w wybranych grupach klinicznych, zwłaszcza z tzw. szarej strefy, powtórny pomiar może istotnie poprawić precyzję stratyfikacji ryzyka.

W świetle powyższych danych dotyczących dostępności badań oraz zmienności stężenia Lp(a), kluczowe staje się określenie optymalnej strategii oznaczania tego parametru w praktyce klinicznej. W aktualnych stanowiskach eksperckich rekomenduje się oznaczenie stężenia Lp(a) co najmniej raz w życiu u każdej osoby dorosłej, szczególnie w ramach oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego [86,123,534]. Szczególne wskazania obejmują osoby z

Uncorrected Proof

przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie osobistym lub rodzinnym, z rodzinną hipercholesterolemią, nieproporcjonalnie wysokim ryzykiem w stosunku do klasycznych czynników ryzyka oraz pacjentów z granicznym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których wynik Lp(a) może wpłynąć na decyzje terapeutyczne [155]. Choć tradycyjnie pojedyncze oznaczenie Lp(a) uznawano za wystarczające ze względu na jej genetyczne uwarunkowanie, rosnąca liczba danych wskazuje, że u części pacjentów - zwłaszcza z wartościami granicznymi lub w szarej strefie, w niektórych chorobach przewlekłych, przyjmujących określone grupy leków, w długoterminowej obserwacji należy rozważyć więcej niż jeden pomiar Lp(a) (**Tabela 32**).

Tabela 32. Niegenetyczne czynniki wpływające na stężenie Lp(a), przy występowaniu których należy rozważyć więcej niż jeden pomiar Lp(a). Zmodyfikowano i uzupełniono na podstawie [155,535-540].

Czynnik ryzyka/choroba/interwencja	**Wpływ na Lp(a)**	**Uwagi/rekomendacje**
Związane ze zmianą stylu życia		
Obniżenie stężenia nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA)	↑ **do 15%**	Nie rekomenduje się zmiany zaleceń dietetycznych mających na celu redukcję SFA.
Dieta niskowęglowodanowa/ketogeniczna	↓ **15-25%**	Nie zaleca się stosowania diety ketogenicznej w celu obniżenia stężenia Lp(a).
Produkty naturalne (nutraceutyki, składniki diety), w tym: L-karnityna (1-4 g/d), CoQ10 (120-300 mg/d), błonnik (15 g/d) oraz *Ginkgo biloba* (240 mg/d)	↓ **30%**	W zależności od wyjściowego stężenia Lp(a). Dane ograniczone, wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.
Zaburzenia hormonalne		
Nadczynność tarczycy	↓ **do 25%** w trakcie leczenia tyreostatykiem lub jodem radioaktywnym	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Niedoczynność tarczycy	↑; ↓ **do 20%** w przypadku terapii zastępczej.	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Hormon wzrostu	↑ **2x** w trakcie leczenia	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Ciąża	↑ **2x**	Zaleca się oznaczenie i monitorowanie stanu matki ze względu na zwiększone ryzyko poronienia, nawracającej utraty ciąży i/lub wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu.
Menopauza	↑ **do 40%** (w zależności od wyjściowego stężenia)	Średnie stężenie Lp(a) ↑ u kobiet po 50 rż i utrzymuje się podwyższone (10-20%) w okresie postmenopauzalnym (szczególnie dla kobiet w szarej strefie, z których nawet 50-

Uncorrected Proof

		60% osiąga Lp(a) >125 nmol/l). Menopauza nie zmienia ryzyka incydentów ASCVD związanego z Lp(a).
Pomenopauzalna hormonalna terapia zastępcza (np. z zastosowaniem tibolonu czy raloksifenu)	**↓ do 30%**	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Przewlekłe choroby współistniejące		
Przewlekła choroba nerek	**↑ <2x**	Zaleca się optymalizację leczenia.
Zespół nerczycowy	**↑ 3-5x**	Zaleca się optymalizację leczenia.
Dializoterapia	**↑ 2x**	Zaleca się optymalizację leczenia.
Przewlekła choroba wątroby	↓	Zaleca się optymalizację leczenia.
Przewlekłe choroby zapalne	↑ (najczęściej)	Ryzyko sercowo-naczyniowe wynikające ze wzrostu Lp(a) może być ↑. Lp(a) nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka ↑ hsCRP
Interwencje farmakologiczne		
Tocilizumab	**↓ do 40%**	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Tamoksifen	↓	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Inhibitory proteazy i/lub terapia antyretrowirusowa	↑	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Statyny	**↑ 6-10%**	Nieistotny klinicznie. Nie zaleca się modyfikacji terapii.

Tabela 33. Rekomendacje dotycząc badania lipoproteiny(a).

Stężenie Lp(a) należy oznaczyć co najmniej raz w życiu u każdej dorosłej osoby.	**I**	**B**
Więcej niż jeden pomiar Lp(a) należy rozważyć u osób ze stężeniem Lp(a) z tzw. szarej strefy 75-125 nmol/l, z wartościami granicznymi punktów odcięcia dla grup ryzyka i/lub z czynnikami ryzyka/chorobami, które mogą istotnie wpływać na stężenie Lp(a).	**IIa**	**B**
Oznaczanie stężenia Lp(a) należy rozważyć możliwie jak najwcześniej, nawet u osób poniżej 18 r.ż., w celu oceny ryzyka, wykonania diagnostyki kaskadowej, monitorowania i modyfikacji stylu życia.	**IIa**	**C**
Pomiar Lp(a) należy rozważyć u wszystkich pacjentów z przedwczesnym wystąpieniem choroby sercowo-naczyniowej, brakiem oczekiwanego efektu leczenia statyną, a także w przypadku osób o ryzyku granicznym między umiarkowanym i dużym, w celu lepszej stratyfikacji ryzyka.	**IIa**	**B**
Pomiar Lp(a) należy rozważyć u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u chorych z rodzinną hipercholesterolemią, a także u kobiet w ciąży jako ocena ryzyka poronienia, przy nawracających utratach ciąży oraz ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego	**IIa**	**B**
Wyniki oznaczeń stężenia Lp(a) należy wyrażać w nmol/l (liczba cząstek Lp(a)).	**I**	**B**
Jeśli pierwsze badanie Lp(a) było wykonane testem z wynikiem w mg/dl, zaleca się, by ponowny pomiar wykonać przy użyciu testu, który	**I**	**B**

Uncorrected Proof

podaje wynik w nmol/l (określa liczbę cząsteczek Lp(a)) w celu lepszej stratyfikacji ryzyka.		
Należy rozważyć kaskadowe badania przesiewowe krewnych osób z wysokim stężeniem Lp(a).	**IIa**	**B**
W przypadku dostępności można rozważyć badanie izoform apo(a) oraz badania genetycznego, co może ułatwić oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego, zmienność stężenia oraz odpowiedź na zastosowane leczenie.	**IIb**	**C**

9.2.3. Lp(a) jako modyfikator ryzyka sercowo-naczyniowego

Zależność między stężeniem Lp(a), a ryzykiem sercowo-naczyniowym ma charakter ciągły, co oznacza, że wraz ze wzrostem stężenia Lp(a) stopniowo rośnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [86,541]. Wydaje się, że jest to jednak spore uproszczenie, ponieważ dostępne badania wskazują, że związek liniowy istnieje przede wszystkim u osób z istotną progresją miażdżycy, rozpoznaną miażdżycową chorobą serca i/lub powyżej 60 rż. W prewencji pierwotnej, u osób o niskim ryzyku sercowo-naczyniowym, Lp(a) nie wydaje się być niezależnym czynnikiem progresji miażdżycy, gdzie kluczową rolę pełnią klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych – nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, otyłość czy cukrzyca [542,543]. Jednocześnie bezwzględny wpływ Lp(a) na ryzyko kliniczne jest w istotnym stopniu modyfikowany przez całkowity profil ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmujący obecność tradycyjnych czynników ryzyka. W praktyce klinicznej oznacza to, że osoby z podobnie podwyższonym stężeniem Lp(a) mogą charakteryzować się znacząco odmiennym ryzykiem bezwzględnym, w zależności od współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [534]. Z tego względu oznaczenie stężenia Lp(a) stanowi istotny element kompleksowej oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, a jego nieuwzględnienie może prowadzić do istotnego niedoszacowania ryzyka u części pacjentów.

Należy podkreślić, że podwyższone stężenie Lp(a) nie jest odrębną jednostką chorobową, lecz genetycznie uwarunkowanym czynnikiem modyfikującym ryzyko sercowo-naczyniowe, którego znaczenie kliniczne zależy od całkowitego profilu ryzyka pacjenta. Pomimo braku obecnie dostępnych terapii swoiście obniżających Lp(a), wczesna i intensywna modyfikacja klasycznych czynników ryzyka wciąż pozostaje kluczową i skuteczną strategią ograniczania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [86,155]. Wartości poniżej 75 nmol (30 mg/dl) uznaje się za prawidłowe, zakres 75–125 nmol/l (30-50 mg/dl) traktowany jest jako tzw. szara strefa („*grey zone*”), pierwotnie związana z ryzykiem umiarkowanym, obecnie wydaje się jednak, że nie wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast zwiększa ryzyko zmienności między pomiarami i stanowi wskazanie do kolejnego oznaczenia

Uncorrected Proof

Lp(a). Stężenia >125 do 450 nmol/l (50-180 mg/dl) są uznawane za podwyższone i jednoznacznie traktowane jako czynnik modyfikujący (zwiększający) ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Natomiast wartości wyższe od 450 nmol/l (>180 mg/dl) określa się jako bardzo wysokie, wiążą się one z bardzo dużym wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, często już w młodszym wieku, i są uznawane za ekwiwalent ryzyka obserwowanego w heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii [86,155,191]. Lp(a) jako modyfikator ryzyka znajduje się także obecnie w programie B101 (**Tabela 22**) ze wskazaniem u pacjentów z LDL-C ≥55 mg/dl oraz z przebytym zawałem serca i udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego, oraz dodatkowym jednym czynnikiem ryzyka – Lp(a) >50 mg/dl (125 nmol/l). Jak wspomniano powyżej, ze względu na różnorodność testów stosowanych w codziennej praktyce w Polsce, autorzy niniejszych Wytycznych nie mogą przyjąć progów dla Lp(a) rekomendowanych przez najnowsze wytyczne ESC/EAS 2025, które są oparte na jednym badaniu, w którym wszyscy pacjenci byli badani tym samym testem [86]. Nie zmienia to faktu, że testy niezależne od izoform przedstawiające liczbę cząsteczek Lp(a) mają najwyższą rekomendację w polskich Wytycznych 2026 (**Tabela 34**).

Tabela 34. Klasyfikacja stężenia Lp(a) w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego.

Stężenie Lp(a)	Wartości w mg/dl	Kategoria ryzyka	Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe
<75 nmol/l	<30 mg/dl	Niskie/Brak ryzyka	Brak
75–125 nmol/l	30 - 50 mg/dl	Szara strefa („*grey zone*”)	Brak (konieczność powtórzenia badania)
>125-450 nmol/l	50 - 180 mg/dl	Wysokie ryzyko (modyfikator ryzyka)	+ 1 do kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego
>450 nmol/l	>180 mg/dl	Bardzo wysokie ryzyko (silny modyfikator ryzyka; *FH-like*)	Co najmniej wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe

W celu wsparcia indywidualnej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z podwyższonym stężeniem Lp(a) oraz potencjalnych korzyści z jego redukcji, dostępny jest poglądowy internetowy kalkulator rekomendowany przez Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS), umożliwiający oszacowanie wpływu Lp(a) na ryzyko ASCVD do 80 roku życia. Kalkulator ten dostępny jest pod adresem: http://www.eas-

Uncorrected Proof

society.org/LPA_risk_and_benefit_algorithm (86). Warto zwrócić uwagę, że podstawy opracowania niniejszego kalkulatora, z metodologią, zastosowanymi danymi oraz sposobem wyliczenia algorytmu nie zostały dotychczas oficjalnie opublikowane, stąd kalkulator należy stosować do celów poglądowych i nie powinien on zastąpić kalkulatorów ryzyka SCORE2 czy kalkulatorów oceniających ryzyko długoletnie (np. PREVENT dla populacji amerykańskiej czy LIFE-CVD2 dla populacji europejskiej (https://www.u-prevent.com/calculators/lifeCvd2).

9.2.4. Rekomendacje postępowania terapeutycznego

Przy braku docelowych leków na podwyższone stężenie Lp(a) (pierwszy będzie dostępny w 2027 r.), podstawowym celem postępowania w tej grupie pacjentów jest redukcja globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Znaczenie kliniczne Lp(a) należy zawsze interpretować w kontekście bezwzględnego ryzyka ASCVD, uwzględniającego wiek, płeć oraz obecność innych czynników ryzyka, ponieważ identyczne stężenia Lp(a) mogą wiązać się z bardzo różnym ryzykiem klinicznym [86,155].

Postępowanie niefarmakologiczne obejmuje przede wszystkim edukację pacjenta dotyczącą roli Lp(a) jako czynnika ryzyka o podłożu genetycznym oraz konieczności długoterminowej kontroli pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka. W ramach edukacji ważne jest to by informować pacjenta o konieczności diagnostyki kaskadowej w przypadku podwyższonego stężenia, ponieważ podwyższone wartości u rodziców czy dziadków dają wciąż szansę na uniknięcie choroby lub jej powikłania [155]. Choć interwencje dotyczące stylu życia nie prowadzą do istotnego obniżenia stężenia Lp(a), pozostają kluczowe dla ograniczenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i powinny być konsekwentnie promowane [86,155]. Stosowanie algorytmu ILEP-SMILE (12 podpowiedzi jak mieć zdrowe serce) czy 10-tki dla Serca jest rekomendowane jako praktyczny schemat postępowania u pacjentów z podwyższonym Lp(a) [12,530].

U pacjentów z podwyższonym stężeniem Lp(a) szczególny nacisk należy położyć na intensyfikację leczenia klasycznych czynników ryzyka, zwłaszcza na osiąganie docelowych wartości LDL-C adekwatnych do kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego. Wynika to z faktu, że leczenie hipolipemizujące obniżając LDL-C, zmniejsza także stężenie apoB, co jest elementem cząsteczki Lp(a), więc w konsekwencji zmniejsza się także stężenie Lp(a) i ryzyko sercowo-naczyniowe [187]. Równocześnie konieczna jest optymalna kontrola ciśnienia tętniczego, glikemii oraz masy ciała, przy czym interwencje terapeutyczne powinny być wdrażane możliwie wcześnie, aby ograniczyć kumulatywną ekspozycję naczyń na czynniki aterogenne [1].

Uncorrected Proof

W aktualnej praktyce klinicznej stosowane są również terapie (choć nie celowane), które pośrednio wpływają na stężenie Lp(a). Wyniki metaanalizy obejmującej 35 randomizowanych badań klinicznych nie wykazały istotnego wpływu statyn na stężenie Lp(a). W analizach uzupełniających nie stwierdzono również istotnych różnic zależnych ani od typu statyny, ani od intensywności leczenia; obserwowany w pojedynczych badaniach niewielki wzrost Lp(a) przy rosuwastatynie nie został potwierdzony w większych analizach i nie ma znaczenia klinicznego [155,544,545]. Dane obserwacyjne z dużej bazy US Family Heart Database, obejmującej 273,770 pacjentów z rozpoznaną ASCVD, z których 41,687 doświadczyło kolejnego incydentu, wykazały ciągłą zależność między stężeniem Lp(a) a ryzykiem nawrotowych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano również, że intensywne leczenie obniżające LDL-C modyfikuje to ryzyko, terapie o dużej sile działania (statyny o wysokiej intensywności, w skojarzeniu z ezetymibem lub kwasem bempediowym) wiązały się z mniejszym nasileniem niekorzystnego efektu Lp(a) ≥180 nmol/l w porównaniu z brakiem leczenia lub terapią o niskiej bądź umiarkowanej intensywności, a najsilniejszy efekt ochronny obserwowano u pacjentów otrzymujących inhibitory PCSK9 [546]. Pomimo braku istotnego działania obniżającego Lp(a), statyny pozostają podstawą terapii ze względu na udokumentowaną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżanie stężenia LDL-C. Ezetymib wykazuje działanie neutralne lub może w niewielkim stopniu zmniejszać stężenie Lp(a), podobnie neutralny wpływ na kwas bempediowy [155]. Inhibitory PCSK9 oraz inklisiran mogą dodatkowo prowadzić do umiarkowanego (20-35%) zmniejszenia stężenia Lp(a), przy jednoczesnej istotnej redukcji LDL-C. U wybranych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz skrajnie podwyższonym stężeniem Lp(a) rozważana może być afereza lipoprotein, zgodnie z obowiązującymi wskazaniami [155] (**Tabela 35**). Rekomendacje dotyczące postępowania u chorych z podwyższonym stężeniem Lp(a) przedstawiają **Tabele 36** oraz **37**.

Tabela 35. Wpływ aktualnie dostępnych terapii hipolipemizujących na poziom Lp(a).

Interwencja	**Wpływ na poziom Lp(a)**
Statyny	możliwy ↑ o 6–10%[1]
Ezetymib	↓ do 7%
Statyna plus ezetymib	brak wpływu[2]
Kwas bempediowy	brak wpływu
Obicetrapib	↓ 38% (35-56%)[3]

Uncorrected Proof

Obicetrapib + ezetymib SPC	↓ 63%[4]
Alirokumab	↓ 25-35%
Ewolokumab	↓ 25-35%
Inclisiran	↓ 20-25%
Enlicytyd	↓ 25-30%
Laroprowstat	↓ 19-22%[5]
Niacyna	↓ 30-40%
Afereza Lp(a)	↓ 25-40%

[1] – wzrost nieistotny klinicznie, [2] na podstawie [547], [3]w zależności od wyjściowego stężenia Lp(a), [4] ograniczone dane na podstawie [392], [5]ograniczone dane na podstawie [404,405].

Tabela 36. Rekomendacje dotyczące postępowania z podwyższonymi stężeniami Lp(a). Zmodyfikowana na podstawie [155,191,423,534].

Rekomendacje:	Klasa	Poziom
W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia Lp(a) >125 nmol/l zaleca się u każdego chorego ponowną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, a następnie odpowiednią modyfikację leczenie.	I	C
W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia Lp(a) >450 nmol/l zaleca się każdego chorego zaliczyć do grupy co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z odpowiednią modyfikacją leczenia.	I	C
W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia Lp(a) >125 nmol/l u pacjenta w prewencji pierwotnej, w celu właściwiej stratyfikacji ryzyka, należy rozważyć wykonanie tomografii komputerowej tętnic wieńcowych z oceną wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych.	IIa	B
W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia Lp(a) >125 nmol/l u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka można rozważyć zamianę monoterapii statynami na leczenie skojarzone statyny w mniejszej dawce i ezetymibu, leczenie potrójne z kwasem bempediowym lub z modulatorami białka PCSK9[1] (w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego oraz celu terapeutycznego).	IIb	C
U pacjentów w prewencji pierwotnej z grupy co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z podwyższonym stężeniem Lp(a) (>125 nmol/l/ >50 mg/dl) należy rozważyć zastosowanie kwasu acetylosalicylowego.	IIa	B
Aferezę lipoprotein należy rozważyć u pacjentów z heFH, u których stwierdzono stężenie Lp(a) ≥150 nmol/l (≥60 mg/dl) oraz udokumentowaną chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych.	IIa	B
Aferezę lipoprotein należy rozważyć u pacjentów z postępującą chorobą sercowo-naczyniową potwierdzoną klinicznie lub obrazowo, pomimo optymalnej kontroli wszystkich pozostałych czynników ryzyka i stężenia Lp(a) ≥150 nmol/l (≥60 mg/dl).	IIa	B

[1]patrz program B101.

Uncorrected Proof

Tabela 37. Praktyczne rekomendacje postpowania u pacjentów różnych grup ryzyka z podwyższonym stężeniem Lp(a) >50 mg/dl (125 nmol/l).

Grupy pacjentów	Sugerowane postępowanie
Pacjent w wieku 20-39 lat z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, dotychczas nieleczony.	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Diagnostyka kaskadowa występowania podwyższonego stężenia Lp(a) u rodzeństwa, rodziców i dziadków.
Pacjent w wieku >40 lat z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, dotychczas nieleczony.	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, rozważenie włączenia małej dawki statyny. Diagnostyka kaskadowa występowania podwyższonego stężenia Lp(a) w rodzinie.
Pacjent w wieku >40 lat z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, dotychczas nieleczony, i Lp(a) >450 nmol/l (>180 mg/dl)	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, włączenia odpowiednio intensywnego leczenia (preferowane leczenie skojarzone SPC). Diagnostyka kaskadowa występowania podwyższonego stężenia Lp(a) w rodzinie.
Pacjent w wieku >40 lat z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, dotychczas nieleczony.	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, włączenia leczenia hipolipemizującego mającego na celu osiągnięcie celu LDLC <70 mg/dl (<1.8 mmol/l). Diagnostyka kaskadowa występowania podwyższonego stężenia Lp(a) w rodzinie.
Pacjent w grupie wysokiego ryzyka leczony statyną.	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, intensyfikacja leczenia hipolipemizującego zgodnie z rekomendacjami (osiągnięcie celu <55 mg/dl / <1.4 mmol/l; preferowane leczenie skojarzone SPC). Diagnostyka kaskadowa występowania podwyższonego stężenia Lp(a) w rodzinie.
Pacjent w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego[1] leczony maksymalną dawką statyny.	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, natychmiastowa terapia skojarzona maksymalnej dawki statyny z ezetymibem (preferowane leczenie skojarzone SPC) w celu osiągnięcia celu LDL-C <40 mg/dl (<1 mmol/l), rozważenie włączenia modulatorów białka PCSK9[3]. Diagnostyka kaskadowa występowania podwyższonego stężenia Lp(a) w rodzinie.
Pacjent z postępującą chorobą sercowo-naczyniową potwierdzoną klinicznie lub	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego,

Uncorrected Proof

obrazowo, pomimo optymalnej kontroli wszystkich pozostałych czynników ryzyka i utrzymującego się stężenia Lp(a) ≥150 nmol/l (≥60 mg/dl) (niezależnie od poziomu LDL-C).	natychmiastowa terapia skojarzona maksymalnej dawki statyny z ezetymibem, rozważenie włączenia modulatorów białka PCSK9[3], rozważenie aferezy Lp(a). Diagnostyka kaskadowa występowania podwyższonego stężenia Lp(a) w rodzinie.

[1]zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej; [2]w ramach programu lekowego B101 lub RDTL.

Lp(a) a aspiryna/leczenie przeciwpłytkowe

Kwas acetylosalicylowy (ASA) pozostaje leczeniem standardowym w prewencji wtórnej zdarzeń miażdżycowych. W prewencji pierwotnej, w populacji ogólnej, nie wykazano jednoznacznej korzyści klinicznej ze stosowania ASA, a metaanalizy randomizowanych badań klinicznych wskazują jedynie na niewielką redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, przy jednoczesnym wzroście ryzyka krwawień [548,549]. Stąd w prewencji pierwotnej rekomendacja stosowania kwasy acetylosalicylowego jest wyłącznie u osób co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz niskiego ryzyka krwawień (IIb) [82].

Dostępne dane z *analiz post hoc* oraz badań obserwacyjnych sugerują jednak, że osoby z podwyższonym stężeniem Lp(a) (>50 mg/dl) mogą stanowić szczególną podgrupę pacjentów, u których stosowanie ASA w prewencji pierwotnej może wiązać się z istotną redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, bez istotnego ryzyka wzrostu krwawień oraz z istotną całkowitą korzyścią netto (*net benefit*). W badaniach ASPREE i MESA wykazano, że u pacjentów bez rozpoznanej ASCVD, ale z Lp(a) >50 mg/dl, leczenie ASA wiązało się z obniżeniem ryzyka zdarzeń do poziomu zbliżonego do obserwowanego u osób z niższym Lp(a) [550,551]. Obserwacje te są spójne z wcześniejszymi analizami genetycznymi u nosicieli wariantu rs3798220 genu *LPA* [552]. Podobne wnioski płyną z analizy NHANES III, w której regularne stosowanie ASA wiązało się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności sercowo-naczyniowej wyłącznie u osób z podwyższonym Lp(a), bez takiego efektu w grupie z prawidłowym stężeniem Lp(a) [553]. Na tej podstawie eksperci PTL już w ubiegłym roku rekomendowali stosowanie ASA (klasa IIa) u pacjentów z co najmniej wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz podwyższonym stężeniem Lp(a) >50 mg/dL (>125 nmol/l), po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia, jako element strategii redukcji globalnego ryzyka ASCVD. ASA nie jest zalecana w prewencji pierwotnej u osób z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od stężenia Lp(a) [423] (**Tabela 36**).

Uncorrected Proof

Celowane leczenie obniżające stężenie Lp(a)

Obecnie rozwijanych jest kilka terapii opartych na RNA, ukierunkowanych na obniżanie stężenia Lp(a). Sukces badań 2 i 3 fazy dla pelakarsenu (obniżenie Lp(a) o ok. 75%), pierwszego oligonukleotydu antysensownego (ASO), umożliwił rozwój kolejnych terapii z grupy siRNA, takich jak olpasiran, zerlasiran czy lepodisiran, a także terapii doustnej jako muvalaplin [71,155]. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu syntezy apo(a), co prowadzi do istotnego zmniejszenia stężenia Lp(a), sięgającego około 80% dla pelakarsenu oraz nawet 98% dla leków siRNA, przy korzystnych profilach bezpieczeństwa [71,512].

Pelakarsen (80 mg podskórnie raz na miesiąc), obecnie oceniany w badaniu III fazy Lp(a)HORIZON, którego celem jest ocena wpływu leczenia na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (NCT04023552; n=8323 pacjentów z CVD i Lp(a) ≥70 mg/dl/149 nmol/l; minimalny follow-up 2,5 roku), a ogłoszenie wyników badania planowane jest na jesień 2026 roku [71,554]. Równolegle lek ten jest badany w randomizowanym badaniu II fazy u chorych z łagodną do umiarkowanej stenozą aortalną i podwyższonym Lp(a), mającym na celu ocenę wpływu na progresję zwężenia zastawki aortalnej (NCT05646381) [555]. Trwają ponadto kolejne badania III fazy rozszerzające ocenę kliniczną pelakarsenu. Badanie NCT06813911 ocenia skuteczność i bezpieczeństwo pelakarsenu u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i podwyższonym Lp(a), leczonych jednocześnie inklisiranem, co ma pozwolić na ocenę efektu terapii skojarzonej ukierunkowanej równocześnie na Lp(a) i LDL-C [556]. Z kolei badanie NCT06267560 koncentruje się na ocenie wpływu pelakarsenu na stężenie Lp(a) w populacjach niedostatecznie reprezentowanych w dotychczasowych badaniach klinicznych, w tym u osób pochodzenia afroamerykańskiego i latynoskiego, podkreślając znaczenie zmienności genetycznej i populacyjnej w odpowiedzi na terapię [557] (**Tabela 38**).

4 września 2026 r. wstępnie ogłoszono wyniki badania Lp(a)HORIZON, wskazując, że leczenie pelakarsenem nie wpłynęło na istotną redukcję głównego punktu końcowego badania. Należy poczekać na ostateczne szczegółowe wyniki, które będą przedstawione na kongresie AHA 2026 w Chicago, ale jasno należy podkreślić, że te informacje niewiele zmieniają w kontekście badań nad rolą Lp(a) jako modyfikatora ryzyka sercowo-naczyniowego i kontynuują prace nad znalezieniem grupy pacjentów, która może odnieść największe korzyści. Warto jednak zwrócić uwagę na kilka ważnych elementów, które *de facto* nie dotyczą tylko Lp(a) i pelakarsenu, ale także innych badanych leków i innych celów terapii (TG, hsCRP). Badania Lp(a)HORIZON [554] mogło obejmować jednych z najbardziej optymalnie leczonych pacjentów spośród niedawnych badań nad wynikami sercowo-naczyniowymi – wyjściowe

Uncorrected Proof

LDL-C wynosiło około 65 mg/dL (a zakładając stężenie Lp(a) [patrz wzór z modyfikacją Dahlena – **Rozdział 5.4**] w rzeczywistości było ok. 45 mg/dl). Mając tak optymalnie leczonych pacjentów, pojawia się pytanie czy można wykazać znaczący dodatkowy efekt z obniżenia kolejnej cząsteczki zawierającej apoB, gdy wyjściowe obciążenie LDL zostało tak zredukowane? Należy też zwrócić uwagę, że Lp(a) w badaniu było mierzone w mg/dl, a nie molarnie, co mogło zaburzyć ostateczne wyniki, wiemy bowiem doskonale, że pacjent ze stężeniem Lp(a) 80 mg/dl – może mieć zupełnie inne stężenia molarne badając Lp(a) w testach niezależnych od izoform oceniających liczbę cząsteczek (**Rozdział 5.9**). Dostępne badania, w tym także niniejsze Wytyczne wskazują także na rolę aspiryny u chorych z podwyższonym, stężeniem Lp(a) ze względu na jej właściwości prozakrzepowe [423]. W badaniu Lp(a)HORIZON, ze względu na kryteria włączania, prawie każdy pacjent otrzymywał terapię przeciwpłytkową, co również mogło wpłynąć na ostateczny wynik. To tylko kilka elementów, które ostatecznie mogły wpłynąć na wynik badania.

Olpasiran**,** podawany podskórnie co 12 tygodni, wykazuje długotrwałe działanie obniżające stężenie Lp(a) nawet rzędu 90% i więcej. Wyniki badania II fazy OCEAN(a)-DOSE wykazały, że u pacjentów otrzymujących dawki ≥75 mg utrzymywała się redukcja stężenia Lp(a) rzędu 40–50% nawet do około 12 miesięcy od podania ostatniej dawki leku [558]. Obecnie olpasiran jest oceniany w badaniu klinicznym III fazy OCEAN(a)-OUTCOMES (NCT05581303; pacjenci w wieku od 18 do ≤85 lat, ze stężeniem Lp(a) ≥200 nmol/l oraz z wywiadem ASCVD), którego wyniki, spodziewane w 2027 roku, mają dostarczyć kluczowych danych dotyczących wpływu istotnego obniżenia Lp(a) na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych [559]. Równolegle prowadzone są dwa kolejne badania kliniczne z zastosowaniem olpasiranu. Pierwsze z nich dotyczy prewencji pierwotnej (OCEAN(a)-PreEVENT; NCT07136012), ma ono szczególne znaczenie kliniczne, ponieważ większość osób z podwyższonym stężeniem Lp(a) jest identyfikowana przed wystąpieniem pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego [560]. Drugim projektem jest badanie OCEAN(a)-CCTA (NCT07293260), którego celem jest ocena wpływu olpasiranu na zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych z wykorzystaniem tomografii komputerowej tętnic wieńcowych (CCTA) [561] (**Tabela 38**).

Lepodisiran ukończył badania kliniczne I fazy oraz badanie II fazy ALPACA (NCT05565742), w którym wykazano bardzo silną i długotrwałą redukcję stężenia lipoproteiny(a). W badaniu tym pojedyncze podanie lepodisiranu prowadziło do zależnego od dawki obniżenia stężenia Lp(a) sięgającego około 90–95%, utrzymującego się przez wiele miesięcy, nawet do 12 miesięcy od pierwszej dawki, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa

Uncorrected Proof

[562-564]. Wyniki te potwierdziły potencjał lepodisiranu jako długo działającej terapii siRNA ukierunkowanej na hamowanie syntezy apo(a). Lepodisiran jest obecnie przedmiotem dużego badania III fazy ACCLAIM Lp(a) (NCT06292013), zaprojektowanego w celu oceny wpływu terapii obniżających Lp(a) na występowanie twardych punktów końcowych sercowo-naczyniowych. Planowana liczebność próby wynosi około 17,300 uczestników, a zakończenie projektu przewidywane jest na 2029 rok [565]. Badanie to pozwoli określić znaczenie redukcji Lp(a) zarówno u dorosłych pacjentów z już rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, jak i u osób w prewencji pierwotnej (≥55 roku życia), obciążonych wysokim ryzykiem pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego i Lp(a) ≥ 175 nmol/l (lepodisiran jest pierwszym lekiem obniżającym Lp(a) badanym w prewencji pierwotnej) [565] (**Tabela 38**).

Zerlasiran (SLN360) został dotychczas oceniony w badaniach klinicznych I [566] oraz II fazy (NCT05537571 - ALPACAR-360 [566]). Badania fazy 3 jeszcze się nie rozpoczęły i mogą się nie rozpocząć, ze względu na brak partnera dla firmy Silence Therapeutics. Wykazano w nich, że terapia tym lekiem może prowadzić do silnego i długotrwałego obniżenia stężenia Lp(a), przekraczającego 80% w trakcie 36-tygodniowej obserwacji, przy schematach dawkowania co 16 lub 24 tygodnie. Efekt redukcji utrzymywał się nawet do 60 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a profil bezpieczeństwa pozostawał korzystny [567]. Lepodisiran oraz zerlasiran wykazują działanie porównywalne z olpasiranem, umożliwiając redukcję stężenia Lp(a) przekraczającą 90% przy najwyższych dawkach, przy podobnym profilu tolerancji i bezpieczeństwa (**Tabela 38**).

Muwalaplin jest doustnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem syntezy Lp(a), którego mechanizm działania polega na selektywnym wiązaniu domen kringla IV typu 7 i 8 apo(a). Prowadzi to do zahamowania kowalencyjnego połączenia apo(a) z apoB, a tym samym do ograniczenia powstawania cząsteczek Lp(a) [568]. W badaniach klinicznych muwalaplin wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa oraz istotną skuteczność w obniżaniu stężenia Lp(a). Już w badaniu I fazy (NCT04472676) odnotowano dobrą tolerancję terapii oraz maksymalną redukcję Lp(a) rzędu 63–65% [569]. Wyniki te potwierdzono w badaniu II fazy KRAKEN (NCT05563246) z udziałem pacjentów z podwyższonym Lp(a) i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdzie po 12 tygodniach leczenia uzyskano wyraźny, zależny od dawki spadek Lp(a), sięgający ponad 80% przy wyższych dawkach, przy utrzymaniu dobrej tolerancji terapii [570]. Przy okazji badań nad tą cząsteczką zmodyfikowano testy do oznaczania Lp(a), ponieważ pierwotne testy zaniżały wyniki dla muwalaplinu (**Rozdział 5.9**). Immunochemiczna metoda oznaczania *intact* Lp(a) wykorzystuje dwa przeciwciała: przeciwko apoB100 i przeciwko apo(a), niewrażliwe na izoformy i pozwala na oznaczenie wyłącznie kompletnych

Uncorrected Proof

cząstek Lp(a) niezależnie od izoformy [161,162]. Aktualnie muwalaplin podawany w dawce 240 mg/dobę jest oceniany w randomizowanym badaniu III fazy (NCT07157774 – badanie MOVE-Lp(a)), którego celem jest potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego leczenia u pacjentów z podwyższonym stężeniem lipoproteiny(a) oraz wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Badanie obejmuje porównanie muwalaplinu z placebo, przy jednoczesnym stosowaniu standardowej terapii hipolipemizującej, i ma na celu ocenę trwałości redukcji stężenia Lp(a), profilu bezpieczeństwa oraz wpływu leczenia na wybrane punkty końcowe o znaczeniu klinicznym. Wyniki tego badania (2031 r.) będą kluczowe dla określenia miejsca muwalaplinu w przyszłych strategiach terapeutycznych ukierunkowanych na Lp(a) [571] (**Tabela 38**).

AZD4954 to kolejny doustny, drobnocząsteczkowy lek, którego celem jest istotne obniżanie stężenia Lp(a). Obecnie znajduje się we wczesnej fazie badań klinicznych (Faza 1 NCT06980428 [71]), którego celem jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki (PK) oraz farmakodynamiki (PD) po podaniu pojedynczych i wielokrotnych, wzrastających dawek leku AZD4954 u zdrowych uczestników z podwyższonym lub prawidłowym stężeniem Lp[a] oraz u uczestników z dyslipidemią. W kwietniu tego roku rozpoczęto kolejne niewielkie badanie (NCT07513571), mające na celu ocenę wpływu doustnego inhibitora PCSK9 - laroprowstatu (AZD0780) na farmakokinetykę AZD4954 oraz wpływu leku AZD4954 na farmakokinetykę laroprowstatu u zdrowych uczestników [572].

Warto także wspomnieć o ***YS2302018*** - doustnej, małej cząsteczce będącej inhibitorem (dystruptorem tworzenia) Lp(a), która znajduje się obecnie na etapie badań przedklinicznych, a także kolejnym siRNA - ***DII235,*** ocenianym obecnie w badaniu fazy 2b (NCT07235046). Badanie ma na celu ustalenie dawki oraz ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leku u dorosłych z potwierdzoną ASCVD i/lub cukrzycą typu 2, w wieku od 18 do 80 lat ze zwiększonym stężeniem Lp(a) ≥150 nmol/l [573] (**Tabela 38**).

CTX320™ - terapie oparte na CRISPR różnią się zasadniczo od ASO i siRNA, gdyż zamiast przejściowego hamowania ekspresji mRNA *LPA* umożliwiają potencjalnie trwałą inaktywację genu *LPA* na poziomie DNA w hepatocytach. Najbardziej zaawansowanym przykładem tej strategii jest CTX320 – eksperymentalna terapia CRISPR/Cas9 ukierunkowana na gen LPA w wątrobie w celu zmniejszenia produkcji apo(a) i stężenia Lp(a). Terapia wykorzystuje nanocząsteczki lipidowe do dostarczania mRNA Cas9 oraz RNA przewodnika bezpośrednio do hepatocytów, co stwarza możliwość uzyskania trwałego obniżenia stężenia Lp(a) po jednorazowym podaniu [574]. W modelach przedklinicznych wykazano, że CTX320 wywołuje wyraźny, zależny od dawki efekt obniżenia stężenia Lp(a). Przy dawkach 0,5; 1,5

Uncorrected Proof

oraz 3 mg/kg obserwowano redukcję odpowiednio o około 20%, 80% i 90% [574]. W innym badaniu pojedyncze podanie CTX320 w dawce 2 mg/kg doprowadziło do redukcji Lp(a) o około 94% już po 14 dniach, utrzymującej się co najmniej do 224 dnia obserwacji. CTX320 był dobrze tolerowany, a uzyskany efekt redukcji Lp(a) miał charakter długotrwały, co uzasadnia dalszy rozwój kliniczny tej terapii [574]. CTX320 ma być oceniane w badaniu klinicznym fazy I (ACTRN12623001095651) u pacjentów z podwyższonym stężeniem Lp(a) i z eskalacją dawki (na razie brak jest jednak informacji o rozpoczęciu rekrutacji do badania), którego wyniki mogą stanowić pierwszy krok w klinicznej ocenie bezpieczeństwa i efektywności edycji genu *LPA* u ludzi [575].

Tabela 38. Zestawienie wszystkich celowanych leków na obniżenie stężenia LDL-C będących w trakcie badań klinicznych.

Badanie	Charakterystyka pacjentów	Wpływ na Lp(a)	Pozostałe wyniki
Pelakarsen IONIS-APO(a)-L_{Rx}, AKCEA-APO(a)-L_{Rx}, TQJ230 (lek podskórny)			
Badanie fazy 2 NCT02160899	Lp(a) 50–175 nmol/l (kohorta A) ≥175 nmol/l (kohorta B) zdrowi uczestnicy (n=64)	–62.8% (A) –67.7% (B) w punkcie - dzień 85/99 – dawka podskórnie 100, 200 oraz 300 mg tygodniowo przez 4 tygodnie	LDL-C (A/B): –13.0%/–23.9% apoB (A/B): –11.3%/–18.5% OxPL–apo(a) (A/B): –26.6%/–36.7% OxPL–apoB (A/B): –35.2%/–42.5%
Badanie fazy 2 NCT03070782 (Badanie AKCEA-APO(a)-LRx)	Lp(a) ≥ 60 nmol/l – rozpoznana ASCVD (n=286)	–80%[a] po 6 miesiącach w dawce podskórnej 80 mg tygodniowo	OxPL-apo(a): –70%[a] OxPL-apoB: –88%[a]
Badanie fazy 2 Badanie Lp(a)FRONTIERS CAVS NCT05646381	Lp(a) ≥175 nmol/l, małe do umiarkowanego wapniejące zwężenie zastawki aortalnej (pelakarsen w dawce 80 mg) (n=502)	Zakończenie badania: Marzec 2030	
Badanie fazy 3: Lp(a)HORIZON NCT04023552	Lp(a) ≥70 mg/dl (≥149 nmol/l) rozpoznana ASCVD (n=8,323), minimalny follow-up 2,5 roku (pelakarsen w dawce 80 mg)	Zakończenie badania: Luty 2026 Planowane ogłoszenie wyników: Listopad 2026	
Badanie fazy 3: Badanie ADD-VANTAGE NCT06813911	Lp(a) ≥175 nmol/l, LDL-C >70 mg/dL, rozpoznana ASCVD, pacjenci leczeni inklisiranem (pelakarsen w dawce 80 mg) (n=340)	Zakończenie badania: Luty 2028	
Badanie fazy 3: NCT06267560	Lp(a) ≥125 nmol/l, pacjenci płci męskiej i żeńskiej, czarnoskórzy/Afroamerykanie oraz Latynosi w wieku od 18 do ≤ 80 lat z rozpoznaną ASCVD (pelakarsen w dawce 80 mg) (n=422)	Zakończenie badania: Marzec 2026	

Uncorrected Proof

Badanie	Charakterystyka pacjentów	Wpływ na Lp(a)	Pozostałe wyniki
Olpasiran AMG890 (siRNA, podskórny)			
Badanie fazy 2 OCEAN(a)-DOSE NCT04270760	Lp(a) >150 nmol/l, wywiad ASCVD (n=281)	–101.1% w 36 tygodniu podawany podskórnie w dawce 225 mg co 12 tygodni	LDL-C: –23.1% apoB: –17.6% OxPL-apoB: –92.3% hsCRP: brak wpływu
Badanie fazy 3: Badanie OCEAN(a)-Outcomes NCT05581303	Lp(a) ≥200 nmol/l (wiek 18+), zawał mięśnia sercowego i/lub PCI oraz ≥1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego (n=7,297)	Zakończenie badania: Marzec 2028	
Badanie fazy 3: OCEAN(a)-PreEvent NCT07136012	Lp(a) ≥ 200 nmol/l, wiek ≥50 lat w rozpoznaną miażdżycą lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (n=11,000)	Zakończenie badania: Październik 2031	
Badanie fazy 3: OCEAN(a)-CCTA NCT07293260	Lp(a) ≥200 nmol/l, wiek 35-80 lat, obrazowo potwierdzona choroba tętnic wieńcowych (co najmniej 1-naczyniowa) + wywiad MI/PCI (N=406)	Zakończenie badania: czerwiec 2028	
Lepodisiran LY3819469 (siRNA, podskórny)			
Badanie fazy 2 Badanie ALPACA NCT05565742	Lp(a) ≥175 nmol/l, wiek ≥40 lat, pacjenci leczeni optymalnie LLT (n=320)	–94.8% po 360 dniach dla dawki 400 mg podawanej podskórnie co 6 miesięcy	apoB: –15.5%
Badanie fazy 3: Badanie ACCLAIM-Lp(a) NCT06292013	Lp(a) ≥175 nmol/l, 18+ z rozpoznaną ASCVD lub pacjenci ≥55 lat wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (prewencja pierwotna) (n=17,300)	Zakończenie badania: marzec 2029	
Badanie fazy 3: Badanie ACCLAIM-CTA NCT07613294	Lp(a) ≥175 nmol/l, 45+ z rozpoznaną ASCVD lub wysokiego ryzyka pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego oraz z potwierdzoną obrazowo miażdżycą tętnic wieńcowych (n=252)	Zakończenie badania: grudzień 2029	
Zerlasiran SLN360 (siRNA, podskórny)			
Badanie fazy 2 Badanie ALPACAR-360 NCT05537571	Lp(a) ≥125 nmol/l, z rozpoznaną ASCVD (n=178)	–94.5% po 36 tygodniach dla dawki 450 mg podawanej podskórnie co 24 tygodnie	LDL-C: –25.1%; apoB: –15.0% (dla dawki 450 mg co 24 tygodnie)
DII235 / BW-20829 (siRNA, podskórny)			
Badanie fazy 2 NCT07235046	Lp(a) ≥150 nmol/l, 18-80 lat z rozpoznaną ASCVD i/lub cukrzycą typu 2	Zakończenie badania: kwiecień 2028	

Uncorrected Proof

Badanie	Charakterystyka pacjentów	Wpływ na Lp(a)	Pozostałe wyniki
	(n=234)		
Muvalaplin LY3473329 (lek doustny)			
Badanie fazy 2 Badanie KRAKEN NCT05563246	Lp(a) ≥175 nmol/l, wiek ≥40 lat z rozpoznaną ASCVD lub heFH lub DM2 (n=233)	–85.8% po 12 tygodniach w dawce doustnej 240 mg dziennie	apoB: –16.1%; hsCRP: –6.1%
Badanie fazy 3: Badanie MOVE-Lp(a) NCT07157774	Lp(a) ≥ 175 nmol/l, 18+ z rozpoznaną ASCVD lub w grupie bardzo wysokiego ryzyka ASCVD (n=10,450)	Zakończenie badania: marzec 2031	
AZD4954 (lek doustny)			
Badanie fazy 1 NCT06980428	Lp(a) ≥30 mg/dl zdrowi uczestnicy oraz osoby z dyslipidemią (LDL-C 70-<190 mg/dl) z Lp(a) ≥70 mg/dl (n=136)	Zakończenie badania: grudzień 2026	
Badanie fazy 1 NCT07513571	Zdrowi uczestnicy (n=31), ocena wpływ laroprowstatu (AZD0780) na farmakokinetykę AZD4954 oraz wpływ AZD4954 na farmakokinetykę AZD0780	Zakończenie badania: lipiec 2026	
YS2302018 (lek doustny)			
Doustny małocząsteczkowy lek w fazie rozwoju przedklinicznego			
CTX320 (jednorazowy lek dożylny)			
Badanie fazy 1 ACTRN 12623001095651p	Pacjenci ze podwyższonym Lp(a), w wieku 18-65 lat, z rozpoznaną ASCVD lub wapniejącym zwężeniem zastawki aortalnej, planowane dawki od 0.1 mg/kg do 0.8 mg/kg, czas obserwacji – 12 miesięcy (n=24)	Brak informacji o rozpoczęciu rekrutacji w badaniu.	

9.3. Rekomendacje postępowania u osób z podwyższonym stężeniem CRP

Rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe związane z zapaleniem odnosi się do utrzymującej się podwyższonej aktywności zapalnej, która może przyczyniać się do zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych pomimo współczesnej kontroli czynników ryzyka, w szczególności obniżenia poziomu LDL-C i zgodnej z wytycznymi prewencji wtórnej. Liczne dostępne dowody potwierdzają, że stan zapalny jest ścieżką przyczynową (choć sama ścieżka przyczynowości – *causality* wciąż budzi pewne wątpliwości) w ASCVD i klinicznie istotnym czynnikiem ryzyka rezydualnego, zwłaszcza u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową (CAD). Celem klinicznym jest identyfikacja pacjentów, u których celowanie w szlaki zapalne

Uncorrected Proof

może przynieść dodatkowe korzyści wykraczające poza optymalną terapię prewencyjną [170,576,577].

9.3.1. Kto odniesie największe korzyści (fenotypowanie pacjentów)

Prewencja wtórna: pacjenci po zawale mięśnia sercowego lub z udokumentowaną miażdżycową chorobą wieńcową stanowią grupę z najbardziej spójnymi dowodami na to, że strategie ukierunkowane na stan zapalny zmniejszają liczbę nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym u pacjentów z przewlekłą lub stabilną chorobą wieńcową oraz chorobą wielonaczyniową [170,578,579].

Fenotyp metaboliczno-zapalny: Otyłość (zwłaszcza trzewna), stan przedcukrzycowy, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny i przewlekła choroba nerek są związane z ogólnoustrojowym stanem zapalnym o niskim nasileniu i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym pomimo kontroli LDL-C (także z powodu aterogennej dyslipidemii), co przemawia za zintegrowaną redukcją ryzyka metabolicznego i lipidowego [170,580,581].

Prewencja pierwotna: wybrane przypadki, nie na poziomie populacyjnym. Wytyczne europejskie (2025) oraz amerykańskie (2026) dotyczące dyslipidemii oraz duże dane populacyjne wspierają selektywną ocenę białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP) w celu doprecyzowania klasyfikacji ryzyka (jako modyfikator ryzyka sercowo-naczyniowego) u osób z granicznym lub pośrednim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym u osób bez standardowych modyfikowalnych czynników ryzyka (*Standard Modifiable Risk Factor* [SMuRF]-less; palenia, nadciśnienia, hipercholesterolemii oraz cukrzycy), gdy klasyczna ocena ryzyka jest niepewna. W tym właśnie kontekście wprowadzono modyfikację grupy pacjentów bez klasycznych czynników ryzyka, ale z podwyższonym, stężeniem hsCRP, a stan taki nazwano: *„SMuRF-less but inflamed”* [83,86,191,582,583].

9.3.2. Jak identyfikować rezydualne ryzyko zapalne w praktyce.

Rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe związane z zapaleniem można pragmatycznie ocenić za pomocą białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP), najbardziej praktycznego i najlepiej zweryfikowanego biomarkera w badaniach nad ASCVD, chociaż którego przyczynowość (*causality*) z ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej nie została potwierdzona w badaniach randomizacji mendlowskiej (MR, *Menedlian randomization*) (**Rozdział 5.11**, **Tabela 13**). Jeśli jest stosowane, hs-CRP należy mierzyć w

Uncorrected Proof

stabilnym stanie klinicznym (z możliwym wykluczeniem innych przyczyn, które mogą odpowiadać za wzrost hsCRP), przy pragmatycznym progu ≥2 mg/l identyfikującym pacjentów z klinicznie istotną rezydualną aktywnością zapalną po wykluczeniu przejściowych reakcji ostrej fazy. Wydaje się więc zasadne, by **hsCRP mierzyć co najmniej 2-krotnie (w odstępie co najmniej 3 miesięcy)** i dopiero na tej podstawie decydować o ewentualnym postępowaniu. Ocena stanu zapalnego ściany tętnic za pomocą obrazowania, w tym fenotypowanie blaszki miażdżycowej za pomocą tomografii tętnic wieńcowych (CCTA) lub markery stanu zapalnego okołonaczyniowego (FAI, *Fatty Attenuation Index*), może doprecyzować ryzyko w wybranych złożonych przypadkach, ale brakuje dla nich ustandaryzowanych progów dla rutynowego podejmowania decyzji terapeutycznych i należy je traktować jako dodatek na poziomie eksperckim, a nie główny wyznacznik leczenia [86,576,584].

9.3.3. Rekomendacje postępowania: stopniowa, warstwowa redukcja ryzyka

Postępowanie w przypadku rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z zapaleniem powinno przebiegać według stopniowego, warstwowego podejścia, które priorytetyzuje uznane terapie modyfikujące chorobę przed rozważeniem ukierunkowanych strategii przeciwzapalnych. Prewencja podstawowa - w tym maksymalnie tolerowana terapia statynami, osiągnięcie celów LDL-C, kontrola ciśnienia tętniczego, modyfikacja stylu życia (regularny wysiłek fizyczny redukujący hsCRP [**Rozdział 9.1**] oraz dieta [**Rozdział 7.5** oraz **7.6**]) i terapia przeciwzakrzepowa, gdy jest wskazana — musi zostać w pełni zoptymalizowana, zanim stan zapalny zostanie określony jako „rezydualny". Obniżenie LDL-C pozostaje przyczynowe i obowiązkowe u pacjentów wysokiego ryzyka, nawet gdy markery stanu zapalnego pozostają podwyższone. U pacjentów z fenotypem metaboliczno-zapalnym (cukrzyca typu 2, otyłość, przewlekła choroba nerek) redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego powinna integrować terapie metaboliczne zgodne z wytycznymi, w tym inhibitory SGLT2 i agonistów receptora GLP-1, obok skutecznej terapii hipolipemizującej. U pacjentów nietolerujących statyn kwas bempediowy (który obniża stężenie hsCRP o około 20-25% - **Rozdział 8.4**) stanowi skuteczną opcję obniżania stężenie cholesterolu i powinien być stosowany jako część ustrukturyzowanej strategii optymalizacji leczenia hipolipemizującego. Nie można też zapominać o znaczeniu kwasów omega-3, przede wszystkim ikozapentu etylowego (IPE) u pacjentów z podwyższonym stężeniem triglicerydów (często obserwowanym w fenotypie metaboliczno-zapalnym), ponieważ IPE istotnie redukuje hsCRP nawet o 40% (**Rozdział 8.9.2**) [86,170,355,580,585,586].

Uncorrected Proof

9.3.4. Terapia przeciwzapalna: gdzie dowody są najsilniejsze?

Wśród dostępnych strategii przeciwzapalnych, kolchicyna w małych dawkach jest jedyną opcją popartą dowodami z badań z randomizacją dotyczącymi zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z miażdżycową chorobą wieńcową, zwłaszcza po zawale mięśnia sercowego lub w przewlekłych zespołach wieńcowych z nawracającymi zdarzeniami pomimo optymalnej terapii. Obecne wytyczne ESC wspierają jej selektywne stosowanie (w dawce 0,.5 mg/dobę u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi w celu redukcji zawału, udaru i konieczności rewaskularyzacji, IIa A), z odpowiednią uwagą na objawy niepożądane żołądkowo-jelitowe, interakcje lekowe oraz pacjentów z niewydolność nerek lub wątroby [82,170]. Ukierunkowana istotna redukcja cytokin zapalnych dostarcza dowodów na przyczynowość stanu zapalnego w chorobie miażdżycowej (szczególnie dla IL-6), ale pozostaje poza rutynową praktyką kliniczną ze względu na bezpieczeństwo, wykonalność i ograniczoną dostępność. Badanie CARDIO-INFLAME wykazało także bardzo duże braki wiedzy dotyczące rozpoznania, interpretacji i postępowania w przypadku podwyższonego hsCRP u pacjentów w grupie ryzyka [587]. Trwające badania ukierunkowane na szlak IL-6 mogą w przyszłości określić jej rolę i znaczenie jej hamowania na zmniejszenie ryzyka rezydualnego związanego z zapaleniem. Dla potrzeb niniejszych Wytycznych jako punkt odcięcia charakteryzujący wyniki prawidłowe przyjęliśmy **średnie stężenie IL-6 <2,5 pg/ml** [588,589]. Warto też zaznaczyć, że brak redukcji głównego punktu końcowego w badaniu ZEUS (HR 0.99; 95%CI, 0.88-1.11) z ziltiwekimabem (ludzkim przeciwciało monoklonalnym przeciwko IL-6), rozpoczyna dyskusję na temat pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia przeciwzapalnego. Wydaje się, że nie będą to pacjenci z niewydolnością serca, ponieważ zarówno badanie HERMES (NCT05636176) oraz badanie ATHENA (NCT06200207) u pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną (HFmrEF) lub zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) zakończono przedwcześnie (7 września 2026) ze względu na podobny (=nieistotny) oczekiwany wpływ ziltiwekimabu na punkty końcowe jak w badaniu ZEUS [590]. Badanie ARTEMIS (NCT06118281) u pacjentów po zawale serca jest wciąż kontynuowane z planowanym zakończeniem w styczniu 2027; podobnie badanie ZEPHYR (NCT07301034), oceniające wpływ leku na redukcję blaszki miażdżycowym u pacjentów po OZW (planowane zakończenie luty 2029).

Uncorrected Proof

Tabela 39. Rekomendacje dotyczące stratyfikacji ryzyka oraz postępowania z pacjentami z ryzykiem rezydualnym związany z zapaleniem.

Oznaczenie hs-CRP należy rozważyć u osób z ryzykiem wystąpienia ASCVD oraz u chorych z rozpoznaniem ASCVD w celu lepszej stratyfikacji ryzyka rezydualnego i optymalizacji/intensyfikacji postępowania.	**IIa**	**B**
Oznaczenie hsCRP, w celu stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, należy wykonać co najmniej dwukrotnie, w odstępie co najmniej 3 miesięcy, po wyeliminowaniu innych wtórnych przyczyn związanych ze stanem zapalnym.	**IIa**	**C**
Oznaczenie interleukiny-6 można rozważyć u osób z ryzykiem wystąpienia ASCVD oraz u chorych z rozpoznaniem ASCVD w celu lepszej stratyfikacji ryzyka rezydualnego i optymalizacji/intensyfikacji postępowania.	**IIb**	**C**
U pacjentów ze przewlekłym zespołem wieńcowym na tle miażdżycowym należy rozważyć stosowanie kolchicyny w małej dawce (0,5 mg na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka zawału serca, udaru mózgu oraz konieczności rewaskularyzacji.	**IIa**	**A**
U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniową i hsCRP ≥2 mg, można rozważyć intensyfikację/optymalizację leczenia zaburzeń lipidowych z zastosowaniem statyn, kwasu bempediowego czy ikozapentu etylowego - leków o udowodnionym wpływie na hsCRP .	**IIb**	**B**

Tabela 40. Fenotyp pacjenta i praktyczne rekomendacje w przypadku rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z zapaleniem.

Fenotyp kliniczny	**Typowe „znaczenie zapalenia”**	**Biomarker**	**Praktyczne działania (stopniowe)**
CAD po zawale (prewencja wtórna)	Bardzo wysokie	hsCRP ≥2 mg/l	Optymalizacja leczenia zgodnie z wytycznymi + cele LDL-C; rozważenie kolchicyny 0,5 mg dziennie; adresowanie czynników metabolicznych i stylu życia
Przewlekła/stabilna CAD (bez niedawnego zawału)	Wysokie	hsCRP ≥2 mg/l	Intensyfikacja terapii prewencyjnej; rozważenie kolchicyny 0,5 mg dziennie w wysokim ryzyku miażdżycowej CAD po ocenie bezpieczeństwa; ; adresowanie czynników metabolicznych i stylu życia
Choroba wielonaczyniowa (PVD)	Bardzo wysokie	hsCRP ≥2 mg/l	Maksymalne obniżenie stężenia LDL-C <40 mg/dl (statyna ± ezetymib ± PCSK9i); rozważenie kolchicyny; agresywne leczenie palenia/nadciśnienia/cukrzycy/otyłości
CAD + T2DM / PChN / otyłość trzewna	Bardzo wysokie (metaboliczno-zapalne)	hsCRP ≥2 mg/l	Strategia LDL-C oparta na natychmiastowej terapii skojarzonej (działanie przeciwzapalne + optymalizujące DMT2 – rozważenie leczenia IPE) + SGLT2i/GLP-1RA; rozważenie kolchicyny.

Uncorrected Proof

Fenotyp kliniczny	Typowe „znaczenie zapalenia”	Biomarker	Praktyczne działania (stopniowe)
Całkowita nietolerancja statyn (ASCVD wysokiego ryzyka / prewencja pierwotna wysokiego ryzyka)	Zmienne	hsCRP ≥2 mg/l (opcjonalnie)	Dążenie do celu LDL-C kwasem bempediowym ± ezetymib/PCSK9m; ponowna ocena rezydualnego ryzyka zapalnego po optymalizacji LDL-C
Prewencja pierwotna, ryzyko graniczne/pośrednie	Niskie–umiarkowane	hsCRP ≥2 mg/l może przeklasyfikować ryzyko	Selektywne użycie hsCRP jako modyfikatora ryzyka; intensyfikacja stylu życia/decyzja o włączeniu LLT; brak wskazań do leków przeciwzapalnych wyłącznie na podstawie hsCRP.

Rycina 25. Praktyczne rekomendacje postepowania u pacjentów z rożnymi fenotypami ryzyka rezydualnego związanego z zapaleniem.



DO ZAPAMIĘTANIA:

- *Stan zapalny należy traktować jako obszar ryzyka rezydualnego, który należy rozważyć dopiero po osiągnięciu standardowych celów terapii dotyczących innych głównych czynników ryzyka.*
- *Pacjenci z chorobą wieńcową i współistniejącą otyłością, cukrzycą typu 2 lub przewlekłą chorobą nerek powinni być rozpoznawani jako posiadający fenotyp wysokiego ryzyka metaboliczno-zapalnego, co uzasadnia optymalizację/intensyfikację leczenia wykraczającą poza same strategie oparte na LDL-C.*
- *W prewencji pierwotnej ocenę hsCRP należy rozważyć u osób z grupy ryzyka granicznego lub pośredniego, gdy wyniki mogą wpłynąć na postępowanie i rokowanie.*
- *W praktyce klinicznej hsCRP ≥2 mg/l (po dwukrotnej ocenie i wyeliminowaniu innych wtórnych przyczyn wzrostu hsCRP) należy stosować do identyfikacji rezydualnego ryzyka związanego z zapaleniem u stabilnych pacjentów po optymalizacji standardowej terapii prewencyjnej,*

Uncorrected Proof

podczas gdy obrazowanie związane z fenotypowaniem i doprecyzowaniem ryzyka, jeśli dostępne, można rozważyć w wybranych scenariuszach.

- *U pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową o wysokim ryzyku rezydualnym pomimo zoptymalizowanej standardowej terapii, należy rozważyć zastosowanie kolchicyny w małych dawkach jako dodatkowej terapii przeciwzapalnej w celu redukcji ryzyka zawału serca, udaru mózgu oraz konieczności rewaskularyzacji.*

10. Choroby uwarunkowane genetycznie przebiegające z zaburzeniem metabolizmu lub syntezy cholesterolu

10.1. Wytyczne 2026 postępowania w rodzinnej hipercholesterolemii (FH)

10.1.1 Postać heterozygotyczna (HeFH)

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to jednogenowa, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący dyslipidemia, która na skutek trwającego przez całe życie podwyższonego stężenia LDL-C w surowicy, prowadzi do rozwoju miażdżycy od wczesnego dzieciństwa i przedwczesnych powikłań układu sercowo-naczyniowych. Nieleczona FH jest przyczyną przedwczesnej choroby wieńcowej (CAD) (u kobiet przed 60 rż., u mężczyzn przed 55 rż.), co oznacza nawet 10-krotny wzrost ryzyka CAD (w porównaniu z populacją zdrową) [1,591]. FH w postaci heterozygotycznej (HeFH) jest relatywnie częsta. Z metaanalizy obejmującej ponad 11 mln pacjentów wynika, że częstość dla światowej populacji to 1:313, ale już w populacji z chorobą niedokrwienną serca częstość ta rośnie 10-krotnie (1:31), z przedwczesną chorobą niedokrwienną serca 20-krotnie (1:15), zaś w populacji z ciężką hipercholesterolemią aż 23-krotnie (1:14) [1,592]. Liczba osób na świecie dotkniętych FH jest szacowana na 30-35 mln, przy czym tylko niewielka część z nich jest zdiagnozowana i leczona [593,594].

W Polsce na podstawie meta-analizy sześciu dużych badań obserwacyjnych, w oparciu o kryteria holenderskie - Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (**Tabela 41**), FH rozpoznano w przybliżeniu u 1 na 250 osób w wieku 20+ lat (30,1 mln osób wg danych GUS z 2026 r.), co oznacza blisko 120,4 tys. osób z FH w naszym kraju (149,2 tys. w przeliczeniu na całą populację 37,3 mln.) [595]. Podobne szacunkowe liczby uzyskano w innych pracach, chociaż na podstawie badania LIPIDOGRAM, w grupie prawie 34,000 pacjentów, sugerowano, że szacunkowa częstość występowania może być nawet wyższa i wynosić ok. 150 tys. osób w Polsce [594,596].

Uncorrected Proof

Tabela 41. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) według Dutch Lipid Clinic Network [1,593].

	Kryteria	Liczba punktów
wywiad rodzinny	krewny 1. stopnia z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową i/lub z LDL-C >95 centyla (190 mg/dl - 5,0 mmol/l)	1
	krewny 1. stopnia z żółtakami ścięgien i/lub <18 r.ż. z LDL-C >95 centyla (155 mg/dl - 4,0 mmol/l)	2
osobniczy wywiad chorobowy	przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa (przed 55. r.ż. u mężczyzn i przed 60 r.ż. u kobiet)	2
	przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
badanie przedmiotowe	żółtaki ścięgien	6
	rąbek starczy rogówki przed 45 r.ż.	4
LDL-C	≥330 mg/dl (≥8,5 mmol/l)	8
	250-329 mg/dl (6,5-8,4 mmol/l)	5
	190-249 mg/dl (5,0-6,4 mmol/l)	3
	155-189 mg/dl (4,0-4,9 mmol/l)	1
Badanie DNA	Mutacja genu LDLR, ApoB lub PCSK9	8

**Interpretacja: >8 pkt - HeFH pewna, 6-8 pkt - HeFH prawdopodobna, 3-5 pkt - HeFH możliwa.*

Genetycznymi przyczynami FH są jednogenowe mutacje utraty funkcji w genach *LDLR* lub *ApoB*, wzmocnienia funkcji w genie *PCSK9* oraz rzadsza recesywne mutacja genu *LDLRAP1* (*LDL receptor adaptor protein 1* także znanego jako *autosomal recessive hypercholesterolemia protein* [AHR]) powodująca upośledzenie wewnętrznego transportu receptorów [593]. Dominują zdecydowanie mutacje LDLR (opisano >4500 różnych mutacji [597]), zaś mutacje *gain of function* w zakresie genu PCSK9 stanowią zaledwie kilka procent wszystkich przypadków FH. Rozszerzone panele obejmować mogą dodatkowe geny powiązane z fenotypem FH lub recesywnymi postaciami choroby, takie jak *APOE*, *LIPA* (gen kodujący lizosomalną kwaśną lipazę [LAL]), *ABCG5* (gen dla białka/transportera kodującego sterolinę-1) oraz *ABCG8* (gen dla białka kodującego sterylinę-2, która łączy się z białkiem z genu ABCG5, tworząc czynny transporter steroli w wątrobie i jelitach) [593,597,599]. Pod względem charakterystyki wyjściowej, osoby z różnymi mutacjami podstawowymi (*LDLR* vs *ApoB*) najczęściej nie różnią się istotnie [54]. Wciąż jednak dane są stosunkowo ograniczone, że względu na bardzo duże różnice zarówno co do dostępności badań genetycznych, jak i doświadczenia w ocenie ich wyników [598].

Rozpoznanie FH u dorosłych opiera się na obrazie klinicznym (DCLN), choć znaczenie badań molekularnych jest niezwykle istotne, nie tylko ze względu na potwierdzenie rozpoznania u osób z możliwym czy prawdopodobnym rozpoznaniem wg skali holenderskiej,

Uncorrected Proof

ale przede wszystkim ze względu na możliwość postawienia diagnozy we wczesnym wieku oraz przeprowadzenie diagnostyki kaskadowej wśród krewnych pierwszego stopnia [593]. W klinicznym rozpoznaniu najczęściej wykorzystuje się kryteria DLCN, które przedstawiono w **Tabeli 41**, alternatywnie korzysta się z kryteriów z rejestru Simone Broome oraz WHO [1]. Dla prawidłowej oceny podkreślić należy potrzebę sumowania jednego (najwyższego) kryterium z każdej kategorii (wywiad rodzinny, osobniczy wywiad chorobowy, badanie przedmiotowe, stężenie LDL-C, badanie genetyczne). Przy sumowaniu kryteriów warto zwrócić uwagę, że należy uwzględnić LDL-C przed wdrożeniem leczenia hipolipemizującego. W przypadku leczenia statynami należy zastosować powszechnie dostępne kalkulatory (np. na stronie: https://www.mp.pl/kalkulatory/224679,obliczenie-wyjsciowych-wartosci-cholesterolu-frakcji-ldl) , aby oszacować stężenie LDL-C bez zastosowanego leczenia.

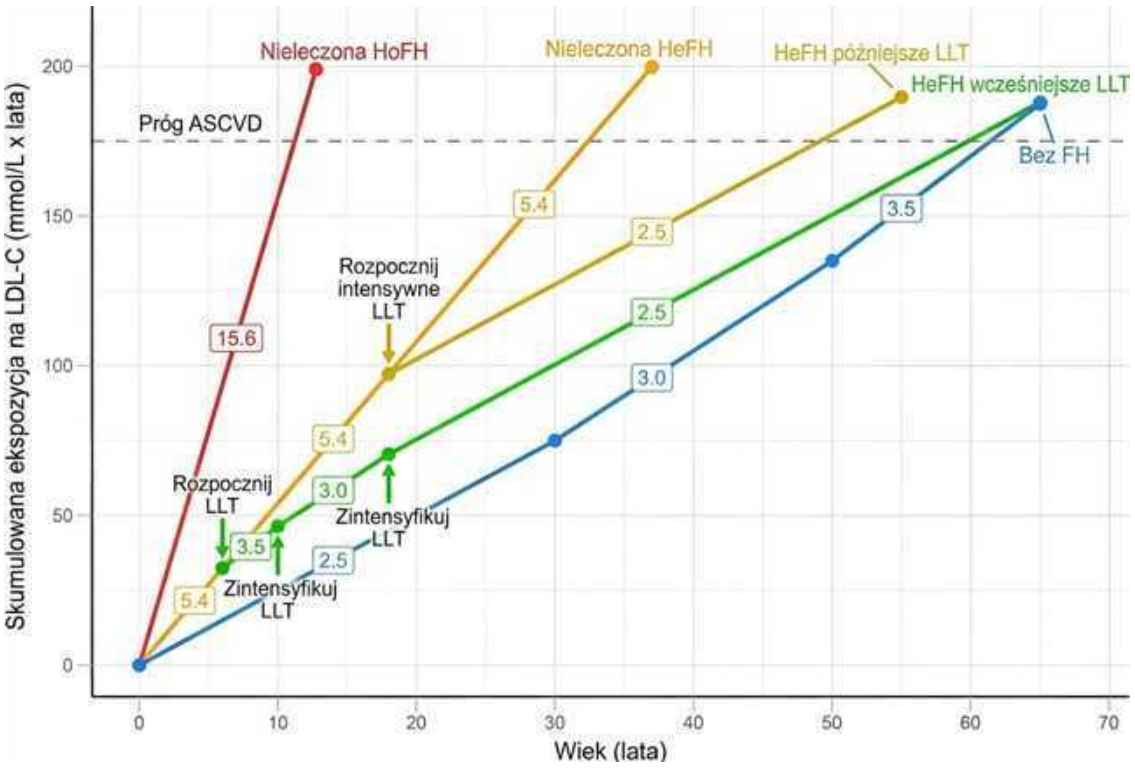
Należy dążyć do jak najwcześniejszej diagnostyki zaburzeń lipidowych, w celu rozpoznania FH. Niestety w Polsce (podobnie jak w wielu innych krajach Regionu) rozpoznajemy zbyt późno – około 42-45 lat, z trudną do określenia liczbą pacjentów rozpoznanych w populacji (ok. 6 tys. – 5% populacji dorosłej) [599,600]. Z tego też powodu w maju 2025 r. wprowadzono przesiewowe badanie lipidogramu w ramach bilansu 6-latka [8]. W przypadku dwukrotnego stwierdzenia nieprawidłowych wartości, tj. stężenia LDL-C >130 mg/dl (>3,4 mmol/l), dalsze postępowanie lekarza POZ powinno być prowadzone zgodnie z ustalonymi algorytmami (dostępne są na stronie PTL: www.ptlipid.pl). W zależności od wysokości frakcji LDL-C, wartości BMI oraz wywiadu rodzinnego, pacjent powinien zostać skierowany do pediatrycznego ośrodka specjalistycznego w trybie przyspieszonym lub standardowym. Tam przeprowadzana jest szczegółowa diagnostyka, a w razie potwierdzenia rozpoznania FH wdrażane jest leczenie, które można rozważyć już od 6. roku życia, zgodnie z zasadą „im wcześniej, tym lepiej". Jednocześnie pozostali członkowie rodziny powinni zostać objęci diagnostyką kaskadową, co stanowi kluczowy element postępowania w FH.

W postępowaniu z pacjentami z FH najistotniejsze jest wczesne i intensywne leczenie zmniejszające stężenie LDL-C (cele terapeutyczne zgodne z zleceniami) [1,593], mogące istotnie zmniejszyć ryzyko CAD i przy wczesnym rozpoznaniu mogą zapewnić długość życia dla pacjentów z heFH porównywalną z pacjentami bez choroby [601] (**Rycina 26**). Zgodnie z przyjętymi kryteriami w niniejszych Wytycznych, pacjenci z FH bez innych poważnych czynników ryzyka są uznawani za pacjentów wysokiego ryzyka, zaś pacjenci z FH oraz z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD) lub z innym poważnym czynnikiem ryzyka za pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, co implikuje zalecenie dążenia do uzyskania określonych celów terapeutycznych (<55 mg/dl [1.4 mmol/l]) (**Tabela 5 i 8**). Co więcej

Uncorrected Proof

Autorzy niniejszych wytycznych uważają, że pacjenci z FH i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) powinni być traktowani jako pacjenci ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których należy rozważyć natychmiastową terapię złożoną, podwójną (intensywne leczenie statynami + ezetymib) lub potrójną (z kwasem bempediowym, modulatorem PCSK9) (**Tabela 5, 8** oraz **25, Rycina 16-18**).

Rycina 26. Skumulowana ekspozycja na LDL-C u osób z heFH lub bez niej oraz wpływ rozpoczęcia leczenia hipolipemizującego w wieku 6 lub 18 lat. Zmodyfikowane na podstawie Wiegman *i wsp.* [601]. Licencja na przedruk Nr. 6350140402079.



Wartości w ramkach oznaczają średnie stężenie cholesterolu LDL (w mmol/l) w okresie między punktami oceny. Wartość progowa odpowiadająca dwukrotnemu wzrostowi ASCVD wynosi 175 mmol/l × lata (6800 mg/dl × lata).

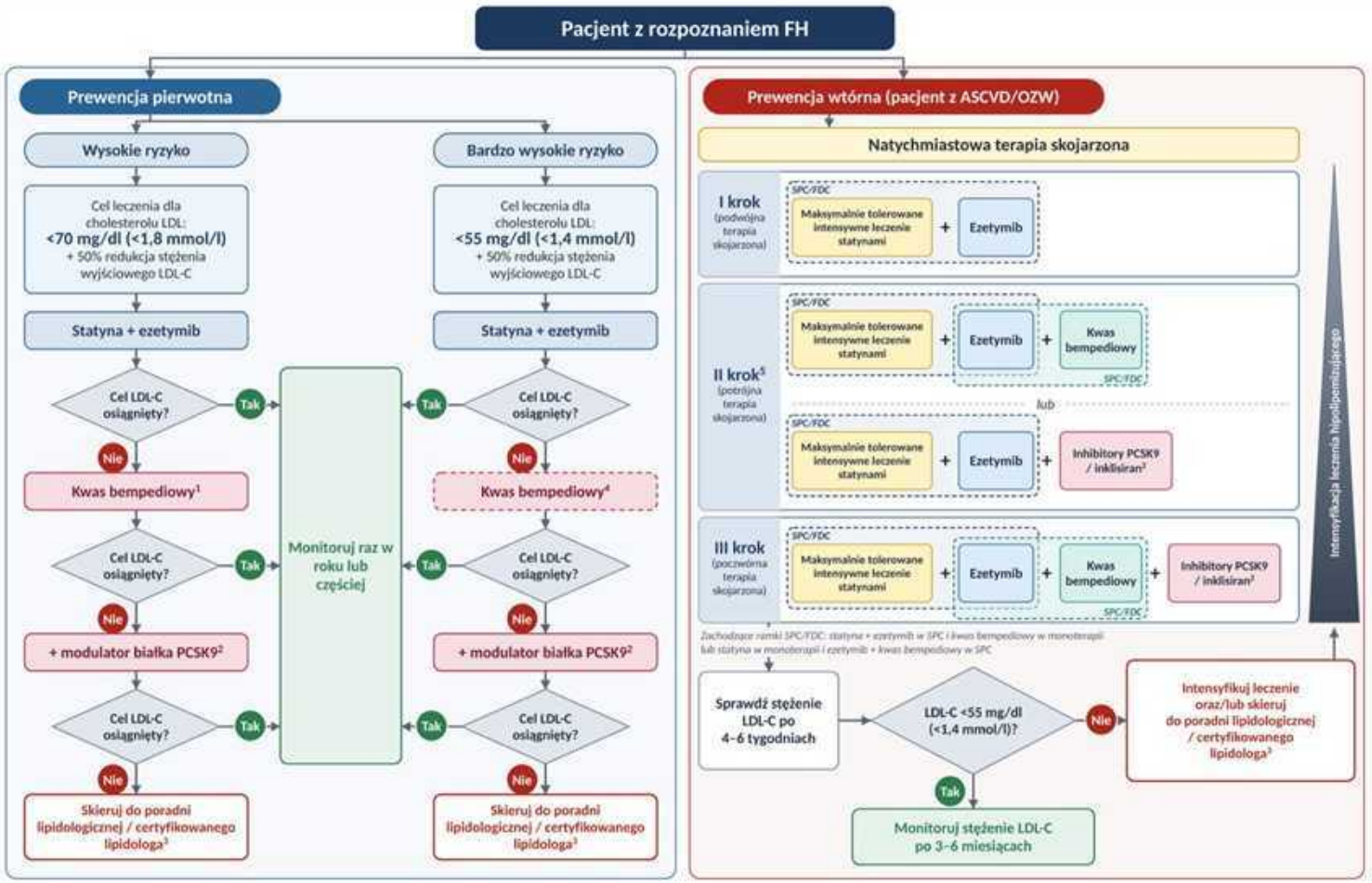
Zaleca się rozpoczęcie leczenia niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Modyfikacja stylu życia pacjenta w zakresie modyfikowalnych czynników ryzyka jest niezbędnym, ale zdecydowanie niewystarczającym działaniem terapeutycznym. Terapia u dorosłych powinna obejmować natychmiastowe leczenie skojarzone silną statyną w dużej dawce: atorwastatynę (40-80 mg/d) lub rosuwastatynę (20-40 mg/d), najlepiej w postaci leków złożonych poprawiających skuteczność osiągania celów terapeutycznych z ezetymibem lub z ezetymibem i kwasem bempediowym (wg zapowiedzi będzie dostępny komercyjnie w Polsce na przełomie roku 2026/2027). U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDLC o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDLC <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) (**Rycina 17**), a u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym z heFH – należących do grupy ekstremalnego ryzyka,

Uncorrected Proof

należy dążyć do jak najniższych stężeń LDL-C - <1 mmol/l (<40 mg/dl) (**Rycina 18**). W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia należy dążyć do zmniejszenie stężenia LDLC o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDLC<1,4 mmol/l <55 mg/dl) (**Rycina 16**). Jeżeli u pacjentów z FH należących do grupy dużego i bardzo dużego ryzyka, nie udaje się osiągnąć celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zalecane jest dodatkowo stosowanie kwasu bempediowego i/lub modulatora PCSK9 w ramach programu B101 (**Tabela 25**). Obecnie program B101 (patrz: **Tabela 22**) pozwala na leczenie heFH zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami u pacjentów z „potwierdzoną diagnozą heFH oraz LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka tj.: nadciśnienia tętniczego, otyłości, Lp(a) >50 mg/dL (>125 nmol/l), cukrzycy typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, PChN z eGFR <60 ml/min/1,73 m^2, po zabiegu naczyniowym z powodu ASCVD, pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) albo natychmiastowego zastosowania terapii złożonej statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni)” (**Rycina 27**).

Uncorrected Proof

Rycina 27. Podsumowanie wytycznych postępowania u pacjentów z rozpoznaniem heFH w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego.



[1] jeśli dostępny; [2] w ramach programu B101 obowiązującego od października 2025; [3] w przypadku braku efektu leczenie weź pod uwagę inne przyczyny, jak postać homozygotyczna FH, sitosterolemia czy wysokie stężenie Lp(a); [4] można rozważyć rozpoczęcie leczenia od terapii potrójnej statyną ezetymibem oraz kwasem bempediowym (jeśli dostępny), co zapewni ok. 70-75% natychmiastową redukcję LDL-C (np. przy stężeniu wyjściowym 200 mg/dl to bezwzględna redukcja stężenia LDL-C o ok. 150 mg/dl); [5] natychmiastową terapię potrójną należy rozważyć (jeśli dostępna) u wszystkich pacjentów z FH z grupy ekstremalnego ryzyka (OZW + FH) oraz z wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C.

Tabela 42. Objawy alertowe – heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii.

OBJAWY ALERTOWE | Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HeFH)
Pomyśl o HeFH, gdy występuje którekolwiek z poniższych: ▪ **LDL-C ≥190 mg/dl (≥5,0 mmol/l)** u dorosłego lub **≥155 mg/dl (≥4,0 mmol/l)** u osoby <18 r.ż. ▪ **Dziecko (bilans 6-latka): LDL-C >130 mg/dl (>3,4 mmol/l)** w dwukrotnym oznaczeniu ▪ **Wywiad rodzinny:** krewny 1. stopnia z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową, wysokim LDL-C (szczególnie ≥190 mg/dl) lub żółtakami ▪ **Przedwczesna ChSN u pacjenta:** mężczyzna <55 r.ż., kobieta <60 r.ż. (także OZW w młodym wieku) ▪ **Żółtaki ścięgien** lub **rąbek rogówkowy przed 45 r.ż.** U pacjenta leczonego oszacuj wyjściowe (nieleczone) LDL-C za pomocą kalkulatora.
Co dalej? Skala DLCN (≥6 pkt = HeFH prawdopodobna; ≥8 pkt pewne rozpoznanie HeFH) → badanie genetyczne (LDLR, APOB, PCSK9) → diagnostyka kaskadowa krewnych 1. stopnia. Leczenie skojarzone od razu po rozpoznaniu.

Uncorrected Proof

10.1.2 Postać homozygotyczna (HoFH)

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia FH (hoFH) jest chorobą rzadką (od 1:160 000 do 1:360,000), wynikająca z dziedziczenia po obojgu rodziców mutacji genetycznej, skutkującej patologicznie podwyższonym poziomem LDL-C (>400 mg/dl) w osoczu oraz szybkim tempem rozwoju miażdżycy (żółtaki ścięgien i skóry przed 10 r.ż.) i istotnie zwiększonym ryzykiem sercowo- naczyniowym [1,83,86,593]. Szacunki wskazują, że na całym świecie nawet >50,000 osób cierpi na HoFH (przeliczając z populacji 8,3 mld osób żyjących na świecie w 2026 r. wg Worldometer), ale choroba rozpoznana jest u zaledwie 1-5% osób (w Polsce mamy potwierdzone zaledwie 16 przypadków, co stanowi niewiele ponad 6% - z 233 wyliczanych osób z hoFH). W krajach UE szacunkowe obciążenie HoFH szacuje się na 2825 pacjentów (wg populacji 542 mln w 2026 r. i częstości 1/160,000). Pomimo postępu wiedzy, opieka nad pacjentami z HoFH nie jest optymalna; rozpoznanie jest zwykle późne (mediana wieku 12 lat), a tylko 5% pacjentów osiąga docelowe stężenie LDL-C [593,602].

Niezależnie od rozpoznania genetycznego, niezwykle ważne jest szybkie fenotypowe rozpoznanie hoFH, by możliwie jak najszybciej podjąć leczenie i objąć opieką całą rodzinę (**Tabela 43**).

Tabela 43. Wytyczne rozpoznania fenotypowego hoFH.

Kategoria	Kryteria / opis	Uwagi
Kryteria LDL-C	Nie leczone LDL-C >10 mmol/L (>400 mg/dl) wskazuje na HoFH i wymaga dalszej diagnostyki w celu potwierdzenia rozpoznania.	W przypadku pacjenta leczonego, przelicz LDL-C uwzględniając leczenie, by uzyskać natywny, wyjściowy LDL-C
Dodatkowe kryteria	Występowanie żółtaków skórnych lub ścięgien przed 10 rokiem życia i/lub nieleczone, podwyższone stężenia LDL-C u obu rodziców wskazujące na ryzyko HeFH (>190 mg/dl)	W formie dwugenowej jeden z rodziców może mieć prawidłowe LDL-C, a drugi stężenia wskazujące na HoFH (>400 mg/dl)

Uncorrected Proof

Kategoria	Kryteria / opis	Uwagi
Stany do wykluczenia przed rozpoznaniem HoFH: • Sitosterolemia (*phytosterolemia*) • Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (*LAL deficiency*) • Żółtakowatość mózgowa-ścięgnista (*Cerebrotendinous xanthomatosis*)	Przyczyna: bialleliczne rzadkie patogenne warianty w *ABCG5* i/lub *ABCG8* (≥1 patogenny wariant w każdym z genów). Przyczyna: bialleliczne patogenne warianty w genie *LIPA.* Pacjenci mogą mieć żółtaki sugerujące HoFH, lecz stężenia cholesterolu w surowicy są prawidłowe do łagodnie podwyższonych; występuje podwyższone stężenie cholestanolu.	Podwyższone LDL-C dobrze reaguje na zalecenia dietetyczne, ezetymib i/lub żywice jonowymienne. Dostępna terapia zastępcza enzymem. Towarzyszą objawy neurologiczne, poznawcze i okulistyczne.

W kontekście rozpoznania genetycznego hoFH należy pamiętać, że wyróżniamy warianty uszkodzeń 2 tych samych alleli danego genu, 2 różnych alleli tego samego genu, czy w końcu różnych alleli różnych genów. Najczęściej zmienność mutacyjna dotyczy genu receptora dla LDL (LDLR) i jego naturalnego liganda czyli białka apoB100 (apoB100), rzadziej białka PCSK9 (PCSK9), czy białka adaptorowego receptora LDL (LDLRAP1) (**Tabela 44**) [593,602]. Standardem diagnostyki genetycznej jest technologia sekwencjonowania nowej generacji (NGS).

Tabela 44. Genetyczne warianty HoFH na podstawie [593].

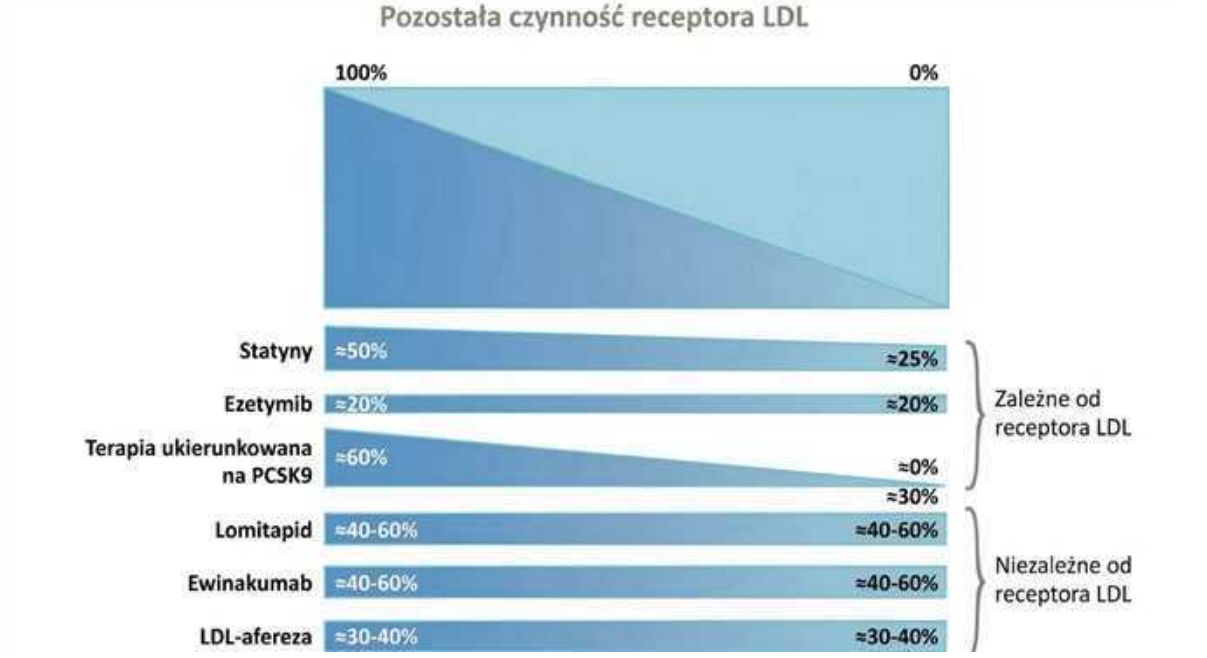
FH wariant homozygotyczny	Rodzaj mutacji	Gen objęty mutacją	Inne
Postać bialleliczna autosomalnie dominująca (pojedynczy gen)	1. mutacja dwóch tych samych alleli w genie 2. mutacja dwóch różnych alleli tego samego genu	Dotyczy mutacji: w LDLR (85-90%) przypadków w apoB100 (5-10%) przypadków w PCSK9 (1-3%)	1. dawniej synonim prawdziwej HoFH 2. uprzednio zaliczana do postaci heterozygotycznej
Postać bialleliczna autosomalnie dominująca (mutacja w dwóch różnych genach)	1. mutacja pojedynczych alleli w dwóch różnych genach	Dotyczy genu dla LDLR i apoB100 w 90 do 95% przypadków; genu dla LDLR i PCSK9 w 2-5% przypadków oraz genu dla apoB100 i PCSK9, najrzadsza <2% przypadków	W dawnej nomenklaturze podwójna heterozygota

Uncorrected Proof

Postać bialleliczna recesywna (mutacja pojedynczego genu)	1. mutacja dwóch tych samych alleli w genie 2. mutacja dwóch różnych alleli tego samego genu	1. Dotyczy uszkodzenia LDLRAP 1 2. Inne mutacje w pozostałych genów	

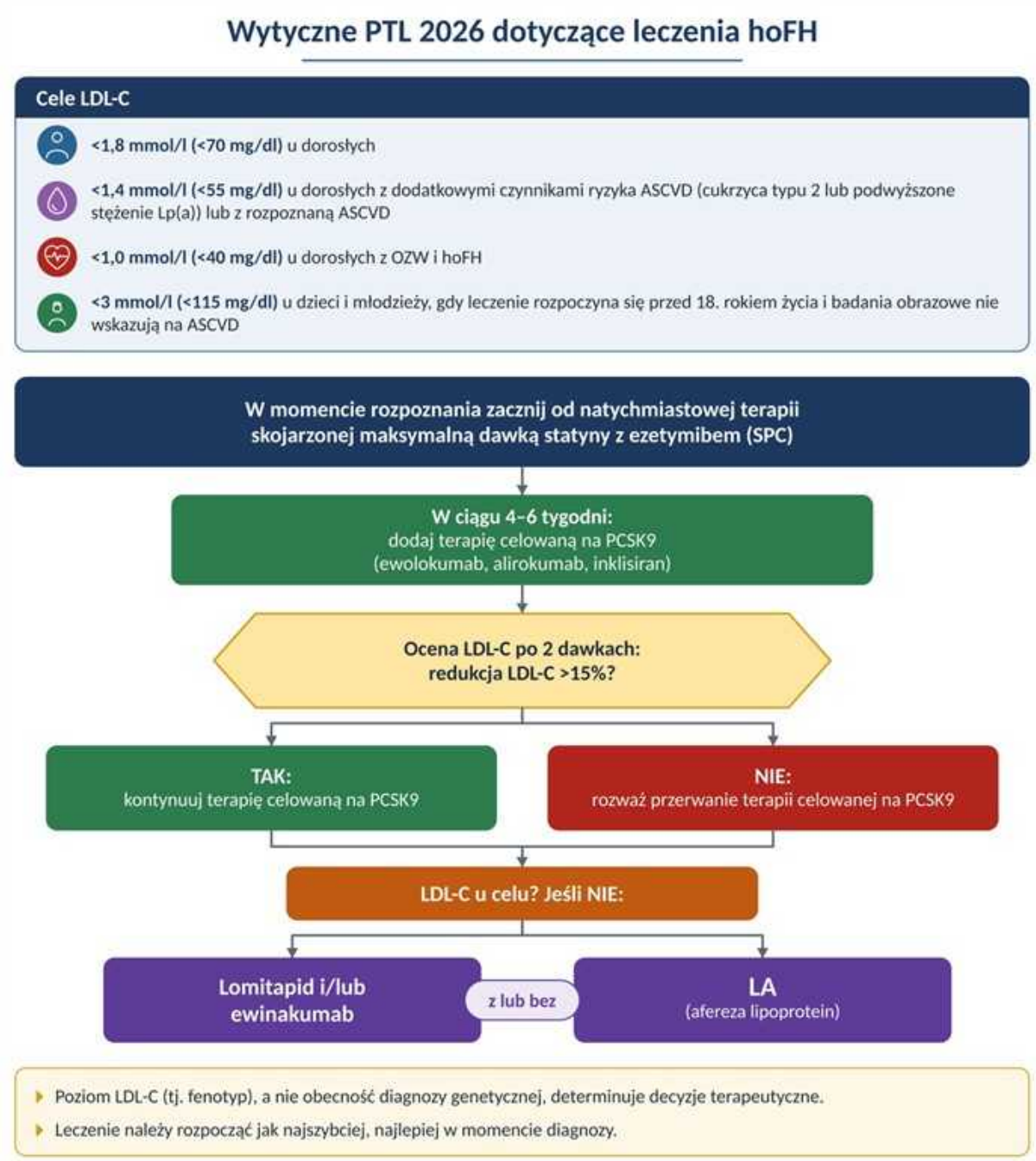
HoFH późno rozpoznana i nie leczona lub niewystarczająco intensywnie leczona rokuje bardzo źle). Przeważająca część osób umiera przed ukończeniem 30 rż. Wskazuje to na konieczność podjęcia jak najszybszego postępowania diagnostycznego (w tym kaskadowej diagnostyki krewnych) i jak najbardziej efektywnego leczenia już od najmłodszych lat. Od ostatniej edycji wytycznych sposób postępowania uległ standaryzacji z racji nowych danych naukowych z wykorzystaniem nowych opcji leczniczych. Obecny schemat postepowania obejmuje eskalowanie terapii statyną i ezetymibem (SPC) poprzez zastosowanie modulatorów PCSK9 (w dedykowanych dla FH dawkach ewolokumabu – opcja dostępna w ramach programu B101), alirokumabu i inklisiranu [603] (opcje wciąż niedostępne w Polsce). W przypadku nieskuteczności w osiąganiu docelowych wartości LDL (przy nieskuteczności modulatorów białka PCSK9 przy uszkodzonych LDLR – **Rycina 28**), zaleca się odstawienie inhibitorów i zastosowanie lomitapidu (Lojuxta® - lek dostępny w ramach programu B101) lub ewinakumabu (Evkeeza® - lek dostępny w Polsce w RDTL lub w ramach importu docelowego). Lomitapid i ewinakumab można łączyć z aferezą, z częstością dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta (**Rycina 29**).

Rycina 28. Średnie redukcje cholesterolu LDL leków stosowanych w leczeniu hoFH w zależności od funkcjonalności LDLR (na podstawie [593]; Nr licencji: 6380461337292).



Uncorrected Proof

Rycina 29. Wytyczne 2026 postępowania terapeutycznego w HoFH.



Lomitapid jest inhibitorem mikrosomalnego białka przenoszącego triglicerydy (MTP), kluczowego białka w tworzeniu i wydzielaniu lipoprotein zawierających apoB w wątrobie i jelitach [604]. Lomitapid działa niezależnie od receptorów dla cholesterolu LDL (**Rycina 28**). Dostępne badania wskazują ma jego dużą skuteczność ze redukcją LDL-C o 40-65% [604-606], niestety też mogą wystąpić poważne działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, które, przy zastosowaniu odpowiedniej diety niskotłuszczowej mogą zostać istotnie zredukowane (**Tabela 45, Rycina 30**). Dostępne badania wskazują, że leczenie lomitapidem może wiązać się z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych – nawet 3-krotnym zmniejszeniem

Uncorrected Proof

ryzyka, niestety ze względu na niewielką liczbę pacjentów i zdarzeń, obserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (RRR 0,5, 95%CI: -0,84; 0,86 / OR 0,45, 95%CI: 0,10; 1,98) [606]. Zgodnie z zapisami programu B101 (**Tabela 22**) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez pacjenta, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg. Wg danych SMTP w programie B101 w roku 2023 leczonych lomitapidem było 3 pacjentów, w 2024 – 7, a do końca roku 2025 – 5 pacjentów z hoFH.

Rycina 30. Mechanizm, właściwości i skuteczność działania lomitapidu. Zgoda na przedruk nie jest wymagana.

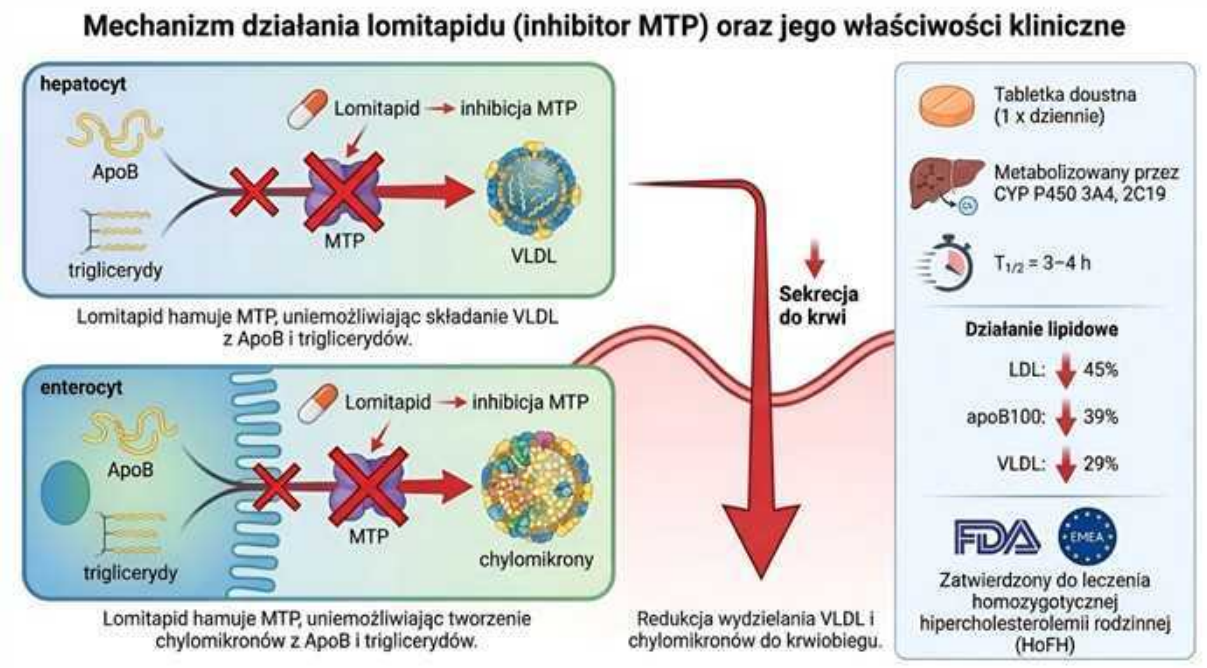


Tabela 45. Rekomendacje dotyczące stosowania diety u pacjentów leczonych lomitapidem.

Kategoria	Kluczowe zalecenia	Konkretne produkty / wskazówki	Uwagi dodatkowe
Limit tłuszczu	<20% energii z tłuszczu (≤44 g/dobę przy 2000 kcal). Równomierny rozkład: 4–5 posiłków po ok. 9–13 g tłuszczu w każdym.	Zapoznaj się z treścią etykiet; notuj zawartość tłuszczu w dzienniczku.	Przy większym lub mniejszym zapotrzebowaniu kalorycznym należy przeliczyć proporcjonalnie.
Źródła energii	50-60 % węglowodanów złożonych 20-25 % białka	Pełnoziarniste zboża, kasze, brązowy ryż, płatki owsiane; chude mięso drobiowe, ryby o niskiej zawartości tłuszczu (dorsz, morszczuk), rośliny strączkowe, białka jaj	Węglowodany proste (słodycze) należy ograniczyć do ≤10 % energii.

Uncorrected Proof

Kategoria	Kluczowe zalecenia	Konkretne produkty / wskazówki	Uwagi dodatkowe
Warzywa i owoce	Minimum 5 porcji dziennie (≥400 g).	Świeże, mrożone lub gotowane na parze; owoce niskocukrowe (jagody, cytrusy).	Błonnik wspomaga perystaltykę i kontrolę lipidów.
Nabiał	0–1 % tłuszczu.	Jogurt naturalny 0%, skyr, twaróg chudy, mleko odtłuszczone.	Należy unikać produktów „light" z ukrytym cukrem; wybieraj niesłodzone.
Tłuszcze niezbędne (NNKT/EFA)[1]	Suplementacja codzienna: witamina E, kwasy: LA (linolowy), ALA, EPA, DHA.	Dawki zgodnie z zaleceniem lekarza	Tych kwasów nie można dostarczyć dietą przy tak niskim limicie tłuszczu.
Techniki kulinarne	Gotowanie w wodzie i na parze, duszenie bez tłuszczu, pieczenie w rękawie, grill elektryczny	Dodatek wody, bulionu warzywnego zamiast oleju	Zakazane jest smażenie w głębokim tłuszczu.
Bezpieczeństwo leku	Zakaz spożywania grejpfruta i soku grejpfrutowego	Nawet niewielkie ilości blokują metabolizm lomitapidu.	Dotyczy także mieszanych soków i dżemów.
Używki	Całkowita abstynencja alkoholowa.	Alkohol ↑ ryzyko uszkodzenia wątroby.	Nie ma bezpiecznej dawki.
Produkty zakazane	Tłuste mięsa, kiełbasy, boczek, masło, smalec, margaryny twarde, pełnotłusty ser, śmietana, lody, potrawy smażone, fast-foody, chipsy, wyroby cukiernicze z masą tłustą.	Należy szczegółowo śledzić etykiety: „olej palmowy", „tłuszcz utwardzony" = zakazane!	
Nawodnienie	30–35 ml wody/kg mc./dobę (ok. 2–2,5 l)	Woda, herbata ziołowa, kawa filtrowana bez śmietanki	Ogranicz słodkie napoje i soki
Kontrola kliniczna	Regularne badania wątroby (ALT, AST)[2]; profil lipidowy; konsultacja z dietetykiem klinicznym.	Minimum co 3 miesiące w pierwszym roku terapii[2]	Lekarz może modyfikować dawki suplementów i lomitapidu.

[1]*patrz Tabela 28; patrz Tabela 22 dla badań wymaganych w programie B101.*

Mipomersen**,** inhibitor syntezy apoB100 nie uzyskał zgody EMA na stosowanie w HoFH w Europie, ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka [607].

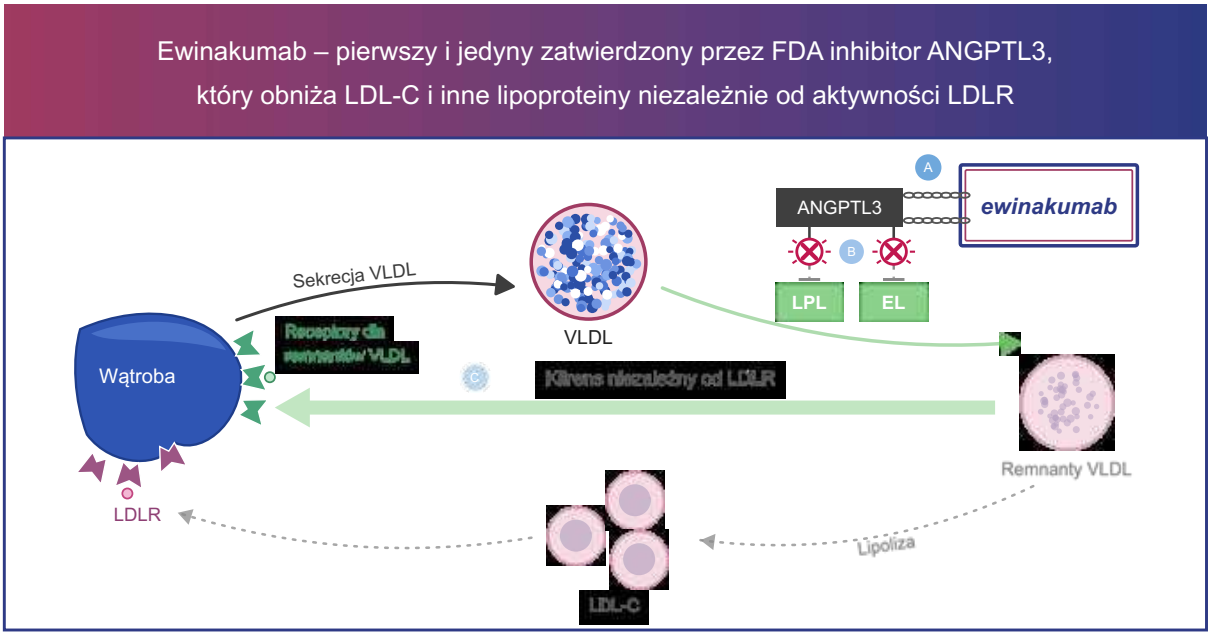
Ewinakumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciwko białku podobnemu do angiopoetyny 3 (*angiopoietin-like 3 protein* - ANGPTL3). Udział białka ANGPTL-3 w metabolizmie lipidów polega przede wszystkim na hamowaniu aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL – warto przypomnieć, że ok. 60%–80% przypadków FCS jest spowodowanych mutacjami w genie *LPL*) oraz lipazy śródbłonkowej (EL, *endothelial lipase*)

Uncorrected Proof

[608,609] (**Rycina 31**). Podobnie jak mipomersen i lomitapid, ewinakumab działa niezależnie od LDLR.

Rycina 31. Szczegółowy mechanizm działania ewinakumabu (rycina na podstawie: https://www.evkeezahcp.com/s/about-evkeeza).

Ewinakumab wiąże się z krążącym ANGPTL3, tworząc z nim nieaktywny kompleks i trwale go neutralizuje. Zahamowanie ANGPTL3 uwalnia pełną aktywność lipazy śródbłonkowej (EL), która intensywnie metabolizować cząsteczki VLDL, zanim zdążą one przekształcić się w krążący we krwi LDL-C. Dochodzi do przyspieszonego klirensu i rozpadu remnantów VLDL drogą alternatywną, niezależną od receptorów LDL. Zablokowanie ANGPTL3 aktywuje również lipazę lipoproteinową (LPL), która odpowiada za rozkład triglicerydów zawartych w chylomikronach i VLDL we krwi. Skutkiem tego jest nie tylko obniżenie stężenia LDL-C, ale także istotny spadek stężenia triglicerydów.



W badaniu III fazy ELIPSE HoFH (*Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia*) stosowanie ewinakumabu przez 24 tygodnie było związane ze zmniejszeniem stężenia LDL-C (wyjściowe średnie stężenie 255,1 mg/dl) o 49% (bezwzględne zmniejszenie: 132.1 mg), a triglicerydów o 50% w grupie pacjentów z hoFH [608]. Lek jest również skuteczny u osób z oporną na leczenie hipercholesterolemią. W badaniu, do którego włączono 272 osoby (83% leczonych statyną, 38% ezetymibem, 96% inhibitorem PCSK9) ewinakumab zmniejszył LDL-C o 24-56% w zależności od dawki i drogi podania (300-450 mg/tydzień lub 300 mg 2x tygodniowo podskórnie lub 15 mg/kg mc/4 tygodnie lub 5 mg/kg mc/4 tygodnie) [609]. Hamując LPL ewinakumab jest także skutecznym lekiem w terapii ciężkiej hipertriglicerydemii. W badaniu fazy I wykazano, że stosowanie ewinakumabu u pacjentów z mieszaną dyslipidemią i istotnie podwyższonym stężeniem triglicerydów (nawet do wartości 1500 mg/dl) wiązało się z bardzo istotną redukcją triglicerydów, z maksymalną medianą redukcji 81,8% (w porównaniu z 20,6% w grupie placebo); mediana osiągniętych stężeń wyniosła odpowiednio 83 mg/dl vs 444,0 mg/dl w grupie ewinakumabu i placebo [610].

Uncorrected Proof

Ewinakumab, ze względu na swoje bezpieczeństwo i skuteczność, ma krytyczne znaczenie w leczeniu dzieci z hoFH. Początkowo, ze względu na prowadzone badania i dostępne wyniki EMA zatwierdziła jego rejestrację dla dzieci od 12 rż. W styczniu 2024 r. opublikowano wyniki badania 3 fazy 14 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat, z genetycznie potwierdzoną HoFH (zarówno prawdziwe homozygoty, jak i heterozygoty złożone), którzy otrzymywali dożylnie ewinakumab w dawce 15 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie [611]. Mimo zastosowania optymalnej terapii hipolipemizującej (obejmującej m.in. aferezę oraz leczenie lomitapidem), stężenie LDL-C utrzymywało się powyżej 130 mg/dL. Średnia redukcja stężenia LDL-C od wartości wyjściowych do 24 tygodnia wyniosła -48,3%. W podobnym stopniu zmniejszyły się stężenia ApoB (średnio -41,3%), nie-HDL-C (-48,9%) oraz cholesterolu całkowitego o 49,1%. Lek był bardzo dobrze tolerowany, u 10 pacjentów (71,4%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, jednak tylko w przypadku 2 pacjentów (14,3%) uznano je za związane z leczeniem (nudności i ból brzucha) [611]. W innym, retrospektywnym badaniu obserwacyjnym wzięło udział 13 dzieci z hoFH, otrzymujących doustną terapię hipolipemizującą [612]. Oceniano osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C, konieczność stosowania aferezy lipoprotein (LA) oraz obecność blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych – zarówno w momencie rozpoczęcia leczenia ewinakumabem, jak i po okresie obserwacji wynoszącym średnio 2,0 (zakres: 1,3–3,0) roku. Leczenie ewinakumabem rozpoczynano w wieku średnio 11 lat (zakres: 8,5–13,5 roku) pozwoliło zwiększyć odsetek pacjentów osiągających docelowe stężenie LDL-C: przed rozpoczęciem terapii nie osiągnął go nikt, natomiast po okresie obserwacji cel ten zrealizowało 9 z 13 dzieci (69%; p=0,004). Średnie stężenie LDL-C (± odchylenie standardowe) na koniec obserwacji wyniosło 111 mg/dl, w porównaniu z 206 mg/dl przed włączeniem ewinakumabu (średnia bezwzględna różnica: -95 mg/dl). Przed rozpoczęciem leczenia ewinakumabem 11 z 13 dzieci poddawano aferezie lipoprotein (LA) ze średnim odstępem między zabiegami wynoszącym 7,8 dnia. Po okresie obserwacji częstotliwość wykonywania LA zmniejszyła się u 7 z 11 dzieci, a średni odstęp między zabiegami wydłużył się do 18,9 dnia (p=0,008), co oznacza wydłużenie czasu między sesjami o 42%. U 3 (15%) dzieci, dzięki włączeniu ewinakumabu, całkowicie wyeliminowano konieczność stosowania aferezy lipoprotein w trakcie dalszego leczenia. Badanie metodą tomografii komputerowej tętnic wieńcowych wykazało stabilizację blaszek miażdżycowych (n=5), ich regresję (n=3) oraz brak ich powstawania (n=2) u 10 z 13 (77%) dzieci, natomiast u 3 (23%) dzieci wciąż obserwowano progresję zmian miażdżycowych [612]. Ewinakumab może także zmniejszać częstość lub eliminować konieczność wykonywania aferezy także u dorosłych z hoFH. Na podstawie danych z trzech badań klinicznych nad ewinakumabem, do których włączono pacjentów z

Uncorrected Proof

HoFH, którzy otrzymywali ewinakumab w dawce 15 mg/kg, uczestników podzielono na grupy w zależności od tego, czy na początku badania poddawali się zabiegom aferezy lipidowej [613]. Do badania włączono łącznie 138 uczestników; 59 osób (43%) poddawało się zabiegom LA na początku badania, u 79 osób (57%) nie stosowano aferezy. W okresie od wartości wyjściowej do 24. tygodnia średnie stężenie LDL-C (odchylenie standardowe) uległo obniżeniu zarówno u pacjentów poddawanych LA (-42,9%), jak i u osób, które nie korzystały z tej metody (-50,8%). W grupie osób poddawanych LA na początku badania, częstotliwość wykonywania zabiegów zmniejszyła się u 17 uczestników (29%), a zwiększyła u dwóch (3%). Ewinakumab był dobrze tolerowany w obu podgrupach.

W lutym 2021 r. FDA zaaprobowała ewinakumab (Evkeeza) jako dodatkowe leczenie do stosowania u pacjentów powyżej 12 roku życia z homozygotyczną FH. Analogiczną rekomendację przyjęła EMA w czerwcu 2021 r. W grudniu 2023 na podstawie dostępnych EMA rozszerzyła wskazania dla ewinakumabu na dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Następnie, analizy modelowania matematycznego i ekstrapolacji farmakokinetycznej oraz farmakodynamicznej w oparciu o dane od starszych dzieci (z badania Wiegmana i wsp. [611]) oraz osób dorosłych pozwoliły precyzyjnie przewidzieć dawkowanie, bezpieczeństwo oraz skuteczność leku u niemowląt. Modele te wykazały, że dawka 15 mg/kg podawana we wlewie dożylnym co 4 tygodnie przyniesie u życia redukcję LDL-C o około 63-69% [614]. Na tej podstawie w styczniu 2025 r. EMA rozszerzyła wskazania na najmłodsze dzieci – od 6 miesiąca życia. Ewinakumab podaje się we wlewie dożylnym przez 60 minut co 4 tygodnie w zalecanej dawce 15 mg/kg mc. Obecnie ewinakumab znajduje się w trakcie oceny w celu jego refundacji i dołączenia do programu B101; decyzja spodziewana jest ok. lipca 2027 r.

Tabela 46. Objawy alertowe – homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii.

OBJAWY ALERTOWE | Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH)
Pomyśl o HoFH, gdy występuje którekolwiek z poniższych: ▪ **Nieleczone LDL-C >400 mg/dl (>10 mmol/l)** ▪ **Żółtaki skórne lub ścięgien przed 10 r.ż.** ▪ **Oboje rodzice z nieleczonym LDL-C >190 mg/dl** (w postaci dwugenowej jeden z rodziców może mieć prawidłowe LDL-C) ▪ **Bardzo wczesna, szybko postępująca miażdżyca** (dzieci, młodzi dorośli) ▪ **Słaba odpowiedź na statynę + ezetymib** (i modulator PCSK9) u pacjenta z rozpoznaną „FH" Wyklucz: sitosterolemię, niedobór LAL (LIPA) oraz żółtakowatość mózgowo-ścięgnistą (żółtaki przy prawidłowym lub łagodnie podwyższonym cholesterolu, ↑ cholestanol).
Co dalej? Pilne skierowanie do certyfikowanego lipidologa / ośrodka referencyjnego → NGS (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1) → diagnostyka kaskadowa rodziny.

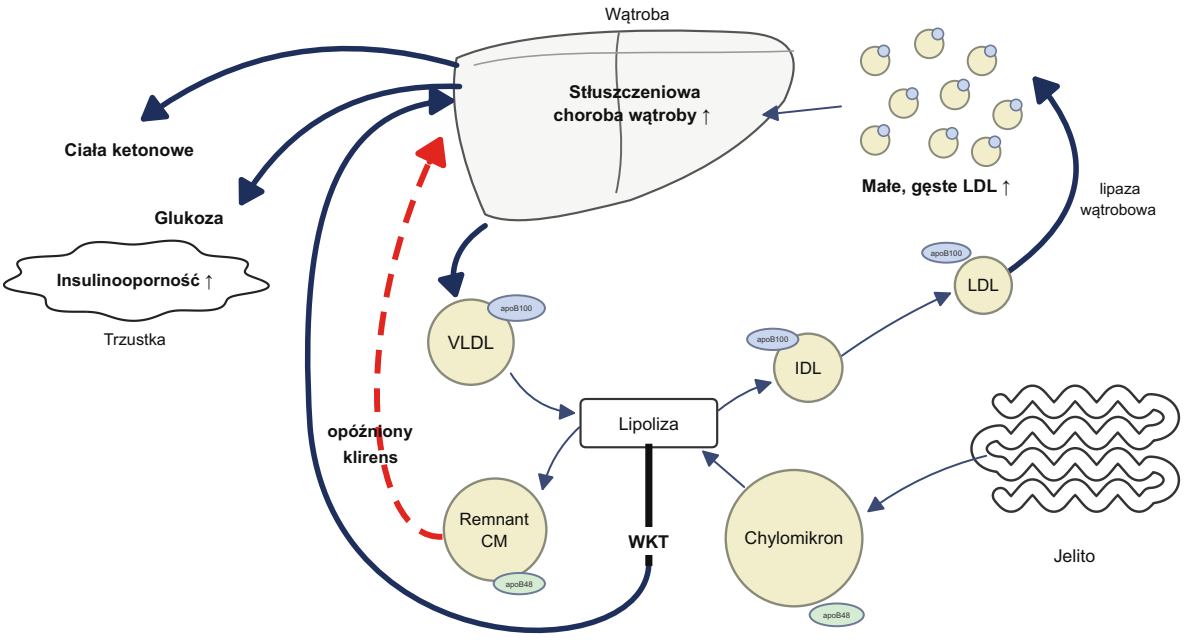
Uncorrected Proof

10.2. Rodzinna złożona hiperlipidemia

Rodzinna złożona hiperlipidemia (FCL, *familial combined hiperlipidemia*) jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem przemian lipidów, wynikającym z nadprodukcji VLDL w wątrobie i/lub ich opóźnionym klirensem. FCL charakteryzuje się podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL i/lub trójglicerydów w surowicy krwi. Fenotyp jest jednak zmienny w czasie nawet u tego samego pacjenta. Najbardziej stabilną cechą fenotypową jest podwyższenie stężenia apoB >120 mg/dl (1.2 g/l) [83,86,615].

Rodzinna złożona hiperlipidemia jest schorzeniem częstym, występującym nawet u 0.5-2% populacji (150–600 tys. dorosłych w Polsce, w przeliczeniu na populację Polski wg GUS na koniec 2025 r.). Z reguły komplikacje w postaci rozwoju choroby wieńcowej czy udaru zaczynają pojawiać się w 3-5 dekadzie życia, w szczególności, gdy towarzyszy jej zespół metaboliczny, czyli współwystępowanie ze sobą otyłości, choroby stłuszczeniowej wątroby, nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii (nie-HDL >130 mg/dl) i zaburzeń lipidowych (tzw. aterogennej dyslipidemii; (nie-HDL >130 mg/dl) (**Rycina 32**). Dziedziczenie jest najpewniej poligenowe lub oligogenowe, tzn. warunkowane przez obecność częstych wariantów w wielu genach. Każdy z tych wariantów ma jedynie niewielki wpływ na stężenie LDL i trójglicerydów jednak ich wspólne występowanie skutkuje istotnym podwyższeniem stężenia LDL-C. Przebieg choroby może imitować autosomalny dominujący typ dziedziczenia [83,86,615].

Rycina 32. Procesy metaboliczne zachodzące w rodzinnej złożonej hyperlipidemii, prowadzące do stłuszczenia wątroby. Zaadaptowano z: [615]. Licencja: CC BY 4.0 (zgoda nie jest wymagana).



Uncorrected Proof

Rodzinną złożoną hiperlipidemię podejrzewa się w sytuacji podwyższenia poziomu cholesterolu LDL i/lub poziomu trójglicerydów oraz podwyższenia apoB. Obecność podobnych zaburzeń lipidowych u przynajmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia uprawdopodobnia diagnozę. Zgodnie z obecną wiedzą i możliwościami diagnostycznymi pacjentów z FCL nie ma potrzeby kierowania do poradni genetycznej. Cel pierwszorzędowy leczenia jest analogiczny do osób z dyslipidemią - LDL-C oraz równorzędne nie HDL-C, apoB, oraz drugorzędowy trójglicerydy zgodnie z kategoriami ryzyka sercowo-naczyniowego (i modyfikatorami ryzyka). Postępowanie niefarmakologiczne w postaci redukcji masy ciała, zakazu palenia tytoniu, diety hipolipemizującej, aktywności fizycznej oraz ograniczenia spożycia alkoholu lub całkowitej abstynencji u wszystkich chorych [83,86,615].

Tabela 47. Objawy alertowe – rodzinna złożona hiperlipidemia (FCL).

OBJAWY ALERTOWE | Rodzinna złożona hiperlipidemia (FCL)
Pomyśl o FCHL, gdy występuje którekolwiek z poniższych: ▪ **↑ LDL-C i/lub ↑ TG o zmiennym fenotypie** – zmieniającym się w czasie u tego samego pacjenta ▪ **apoB >120 mg/dl (>1,2 g/l)** – najbardziej stabilna cecha ▪ **Podobne zaburzenia lipidowe u ≥2 krewnych 1. stopnia** ▪ **Cechy zespołu metabolicznego:** otyłość, stłuszczenie wątroby, nadciśnienie, hiperglikemia; nie-HDL-C >130 mg/dl ▪ **ChNS lub udar w 3.–5. dekadzie życia**
Co dalej? Rozpoznanie kliniczne – nie wymaga badania i konsultacji genetycznej. Cele: LDL-C, nie-HDL-C, apoB wg kategorii ryzyka; styl życia u wszystkich chorych.

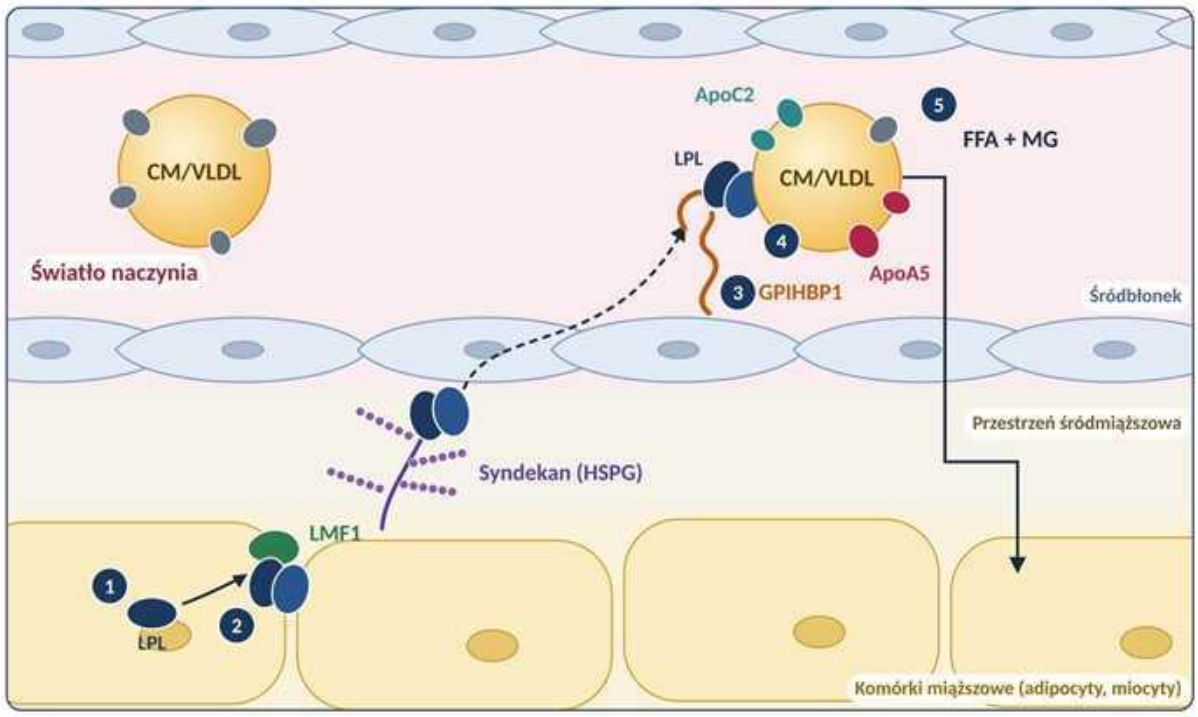
10.3. Zespół rodzinnej chylomikronemii

Zespół rodzinnej chylomikronemii został także szczegółowo opisany w **Rozdziale 8.9.5** dotyczącym postępowania w hipertriglicerydemii. Rodzinna chylomikronemia (FCS) dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny i jest związane najczęściej z mutacjami w genie *LPL* (60-80%), *GPIHBP1* (10-15%), *APOA5* (5-10%) *APOC2* (1-5%), *LMF1* (1-2%), które kodują odpowiednio lipazę lipoproteinową (LPL), białko 1 wiążące lipoproteiny o wysokiej gęstości, zakotwiczone w błonie komórkowej przez kotwicę GPI, apolipoproteinę A5, apolipoproteinę C2, oraz czynnik dojrzewania lipaz. LPL hydrolizuje (usuwa) trójglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe z cząsteczek chylomikronów i z VLDL [616,617]. Rola pozostałych białek, które mają znaczenie w rozwoju FCS przedstawia **Rycina 33**.

Uncorrected Proof

Rycina 33. Rola białek biorących udział w rozwoju rodzinnej chylomikronemii. Rycina i opis na podstawie [616]. Licencja CC BY 4.0 (zgoda nie jest wymagana).

LPL jest syntetyzowana w komórkach mięśniowych i tłuszczowych (1), gdzie następnie ulega dojrzewaniu przy udziale białka LMF1, które umożliwia prawidłową homodimeryzację (łączenie dwóch identycznych monomerów) enzymu (2). Zakotwiczone w błonie śródbłonka białko GPIHBP1 transportuje LPL do światła kapilar i stabilizuje jej położenie na powierzchni komórek śródbłonka (3). W tym miejscu LPL hydrolizuje trójglicerydy obecne w chylomikronach i VLDL (4), prowadząc do uwolnienia wolnych kwasów tłuszczowych i monoglicerydów, które mogą być następnie wychwytywane przez miocyty lub adipocyty w celu wykorzystania jako źródła energii lub magazynowania lipidów (5).



FCS jest schorzeniem ultrarzadkim – częstość występowania to 1 przypadek/300,000 osób w populacji (zakres 1/100 tys. do 1/1 milion; na świecie żyje ok. 27 tys. osób z FCS). Zwykle manifestuje się już w dzieciństwie, choć u niektórych pacjentów objawy mogą pojawić się później. Charakterystycznymi objawami są bardzo wysokie stężenie trójglicerydów (>10 mmol/l / 880 mg/dl), nawracający ból brzucha i zapalenia trzustki, żółtaczka i zmiany skórne (żółtaki). Występuje też nieznacznie zwiększone ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej [488,617]. Z punktu widzenia praktyki klinicznej ważne jest odróżnienie FCS od chylomikronemii uwarunkowanej wieloczynnikowo (MCS) (**Rozdział 8.9.5**). MCS jest znacznie częstsza (częstość występowania 1:600 do 1:1250), dziedziczenie jest głównie poligenowe, u części pacjentów stwierdza się obecność wariantów w genach związanych z FCS w układzie heterozygotycznym. Najważniejsze cechy różnicujące to znacznie wyższe poziomy trójglicerydów w FCS często >1700 mg/dl (20 mmol/l) w porównaniu do MCS u większości chorych (stężenie trójglicerydów okresowo są niższe niż 10 mmol/l). W wywiadzie rodzinnym, należy zapytać o możliwe pokrewieństwo rodziców pacjenta, także nieoczywiste - mogą

Uncorrected Proof

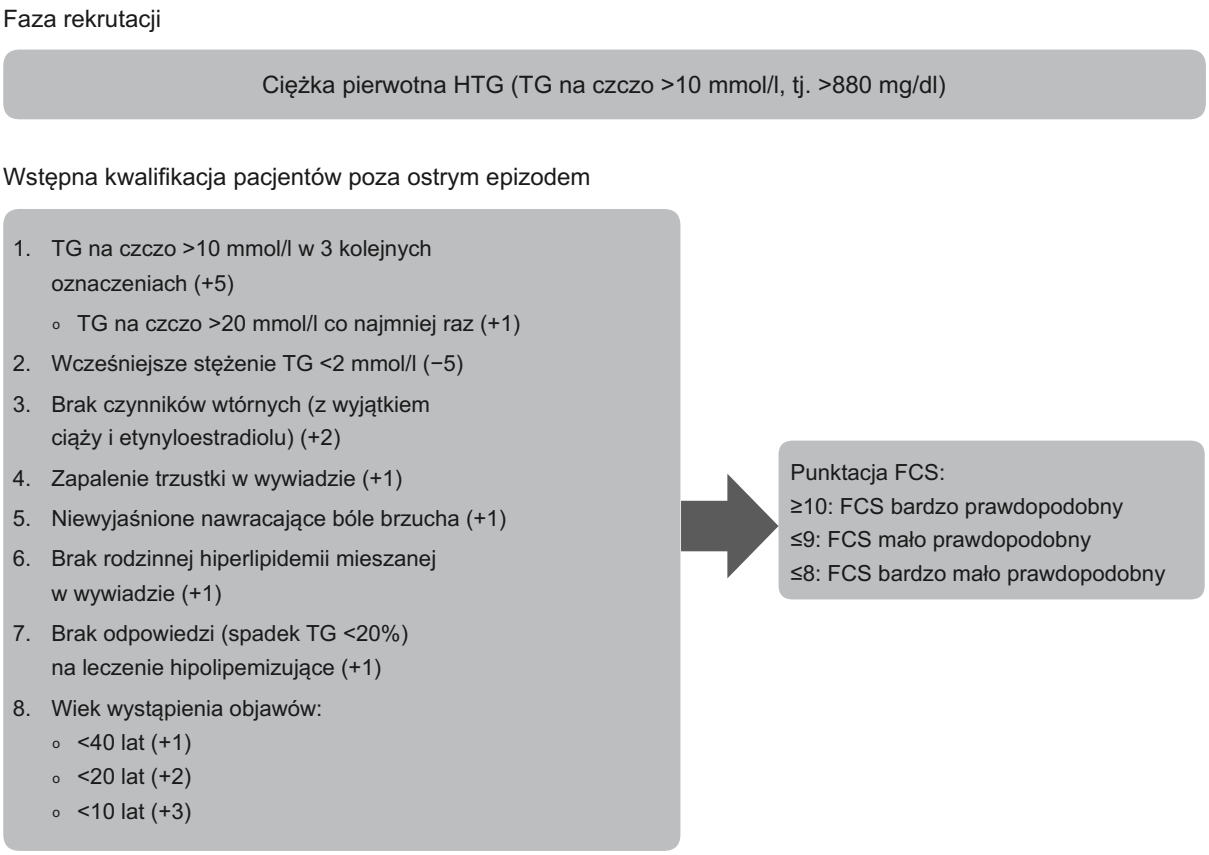
pochodzić z tej samej małej miejscowości. Poziom trójglicerydów do poziomu cholesterolu całkowitego (TG/TC) u większości pacjentów z FCS przekracza 8:1 mg/dl (3.5:1 w mmol/l) w porównaniu do MCS gdzie u 90% pacjentów jest niższy [147]. Kluczową różnicą jest też poziom apoB który u pacjentów z FCS wynosi <0.7 g/l, podczas gdy u większości pacjentów z MCS apoB wynosi >0.7 g/l. Poziomy apoB >1.0g/l praktycznie wykluczają FCS. U pacjentów z MCS stwierdza się często zespół metaboliczny i znacznie mniejsze ryzyko ostrego zapalenia trzustki niż u pacjentów z FCS. Standardowe leczenie – fibraty, kwasy omega-3 są zdecydowanie bardziej skuteczne u pacjentów z MCS (pacjenci z FCS mogą nie odpowiadać na leczenie). Ryzyko choroby wieńcowej, z racji podwyższenia oprócz chylomikronów, także cząsteczek VLDL, a więc cząsteczek zawierających apoB jest znacznie wyższe w przypadku MCS [147,490,617].

W dzieciństwie, w przebiegu FCS, obserwuje się niewystarczający przyrost masy i wzrostu. Zarówno u dzieci jak i pacjenci dorośli mogą zgłaszać dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej, heaptosplenomegalie, stłuszczenie wątroby oraz lipemiczne zabarwienie siatkówki (szczególnie przy poziomie trójglicerydów powyżej 5000 mg/dl (56.5 mmol/l). Mogą też występować zmiany (żółtaki) skórne (*eruptive xanthomas*). Już w dzieciństwie mogą być przypadki ostrego zapalenia trzustki wymagające hospitalizacji [147,617].

Diagnoza FCS opiera się na pomiarze stężenia trójglicerydów (powyżej 10 mmol/l, a nierzadko powyżej 20 mmol/l) w osoczu oraz badaniu genetycznym. Możliwe jest rozpoznanie fenotypowe, ale kluczowa jest także diagnostyka genetyczna w kontekście zróżnicowania między FCS/MCS i odpowiedniego postępowania w celu redukcji ryzyka OZT. W przypadku poziomu apoB powyżej 0.7 g/l i poziomów TG <10 mmol/l oraz dobrą odpowiedź na standardową terapię, kierowanie do poradni genetycznej, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie jest konieczne (podejrzenie MCS lub innego tła metabolicznego). Rekomendowane jest korzystanie ze skali (FCS Score) wprowadzonej przez grupę ekspertów w 2018 r. [147], która obowiązuje w wielu wytycznych i dokumentach eksperckich (**Rycina 34**). Skala dostępna jest także w postaci kalkulatora online (np.: https://spotlightfcs.com/FCS-diagnostic-score/).

Uncorrected Proof

Rycina 43. Skala FCS fenotypowego rozpoznania rodzinnej chylomikronemii. Na podstawie [147]. Licencja CC-BY-NC-ND (zgoda nie jest wymagana).



**Do czynników wtórnych należą: alkohol, cukrzyca, zespół metaboliczny, niedoczynność tarczycy, kortykosteroidoterapia oraz inne leki.*

Leczenie FCS opiera się na specjalistycznej diecie niskotłuszczowej (rekomendowane jest stosowanie olejów zawierających średniołańcuchowe triglicerydy [MCT], które nie są transportowane przez chylomikrony) unikanie alkoholu oraz farmakoterapii. Fibraty i kwasy omega-3 mogą być nieskuteczne [147]. Statyny z uwagi na niski poziom apoB i LDL-C są nieskuteczne. Rekomendacje postępowania przedstawia **Rozdział 8.9.5.**

Uncorrected Proof

Tabela 48. Objawy alertowe – zespół rodzinnej chylomikronemii (FCS).

OBJAWY ALERTOWE | Zespół rodzinnej chylomikronemii (FCS)
Pomyśl o FCS, gdy występuje którekolwiek z poniższych: ▪ **TG >880 mg/dl (>10 mmol/l)**, często **>1700 mg/dl (>20 mmol/l)**, bez wtórnych przyczyn SHTG. ▪ **Nawracające bóle brzucha / ostre zapalenie trzustki**, także w dzieciństwie ▪ **apoB <0,7 g/l** (apoB >1,0 g/l praktycznie wyklucza FCS) ▪ **TG/TC >8 (mg/dl) lub >3,5 (mmol/l)** ▪ **Brak odpowiedzi na fibraty i kwasy omega-3** ▪ **Żółtaki wysiewne, hepatosplenomegalia, lipemia siatkówki**; u dzieci słaby przyrost masy ciała i wzrostu Czynniki wtórne SHTG: alkohol, cukrzyca, zespół metaboliczny, niedoczynność tarczycy, kortykosteroidy i inne leki.
Co dalej? Skala FCS Score → badanie genetyczne (LPL, GPIHBP1, APOA5, APOC2, LMF1) → różnicowanie z MCS.

10.4. Sitosterolemia

Sitosterolemia, inaczej nazywana fitosterolemią i hiperfitosterolemią jest rzadkim autosomalnie recesywnym zaburzeniem metabolicznym spowodowanym bialleliczną mutacją utraty funkcji w genach *ABCG5* lub *ABCG8*, kodujących podjednostki transportera ABCG5/G8 odpowiedzialnego za wydalanie steroli roślinnych i cholesterolu z enterocytów do światła jelita oraz z hepatocytów do żółci [618,619]. Białka kodowane przez geny ABCG5 i ABCG8 współpracują ze sobą, tworząc heterodimer (dwuczęściowy kompleks usuwającą sterole roślinne z organizmu). Aby ten kompleks białkowy wywołał objawy sitosterolemii, muszą być uszkodzone obie kopie (allele) genu odpowiedzialnego za jedną z jej część; możemy więc mieć homozygotyczność, kiedy otrzymujemy uszkodzony gen np. ABCG5 od matki i dokładnie taki sam uszkodzony gen ABCG5 ojca lub złożoną heterozygotyczność, w sytuacji kiedy otrzymujemy uszkodzony gen np. ABCG5 od matki i uszkodzony gen ABCG5 od ojca (ale z inną mutacją/w innym miejscu) [618-620].

Mutacje te prowadzą do nadmiernego wchłaniania steroli roślinnych w jelitach i ich upośledzonego wydalania wątrobowego, co skutkuje ich toksycznym nagromadzeniem w osoczu i tkankach [618,620]. Spektrum kliniczne jest heterogenne i obejmuje między innymi żółtaki ścięgniste i skórne, przedwczesną miażdżycę oraz choroby układu sercowo-naczyniowego, bóle stawowe, powiększenie śledziony, jak również zaburzenia hematologiczne, takie jak niedokrwistość hemolityczna, obecność stomatocytów (stoma/ στόμα – oznacza w starożytnej grece „*usta*"; erytrocyty, które zamiast klasycznego, okrągłego centralnego przejaśnienia posiadają jasną strefę przypominającą podłużną szczelinę lub usta; prowadzi to do poikilocytozy - zróżnicowania kształtu erytrocytów w rozmazie krwi) i makrotrombocytopenii [619,621]. Zmiany te odzwierciedlają wpływ nadmiaru steroli

Uncorrected Proof

roślinnych na błony komórkowe i funkcję krwinek [619,622,623]. U dzieci dominują żółtaki i hipercholesterolemia, u dorosłych częściej występują powikłania sercowo-naczyniowe i zaburzenia hematologiczne. Sitosterolemia jest często błędnie rozpoznawana jako rodzinna hipercholesterolemia, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych, ze względu na nakładające się cechy kliniczne oraz brak systematycznego screeningu.

Sitosterolemia jest chorobą bardzo rzadką, choć jej rzeczywista częstość może być niedoszacowana z powodu częstych pomyłek diagnostycznych z rodzinną hipercholesterolemią. Szacuje się, że częstość występowania wynosi co najmniej 1:200 000, jednak nowe dane genetyczne sugerują, że może być wyższa [621,624].

Sitosterolemię należy brać pod uwagę u pacjentów z niewyjaśnioną hipercholesterolemią, obecnością kępek żółtych oraz zaburzeniami hematologicznymi, zwłaszcza w sytuacji braku odpowiedzi na terapię statynami (oraz bardzo dobrej odpowiedzi na ezetymib). Charakterystyczne objawy kliniczne obejmują także powikłania sercowo-naczyniowe w młodym wieku oraz nieprawidłowości w morfologii krwi. Podstawowym badaniem diagnostycznym jest oznaczenie stężenia steroli roślinnych w osoczu, przede wszystkim β-sitosterolu i kampesterolu. Wartości u chorych są zwykle 30–100 razy wyższe od normy, co stanowi kluczowy wskaźnik diagnostyczny – stężenia zazwyczaj mieszczą się w zakresie 10–65 mg/dl (średnio 35 mg/dl) przy zakresie referencyjnym dla osób zdrowych: 0,3–1 mg/dl [625]. Ostateczne potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się poprzez wykrycie mutacji w genach ABCG5 lub ABCG8, które kodują białka transportujące sterole w jelicie i wątrobie [626]. Zalecane jest ukierunkowane sekwencjonowanie tych genów, co umożliwia postawienie jednoznacznej diagnozy oraz diagnostykę kaskadową oraz wczesną identyfikację osób z grupy ryzyka i wdrożenie odpowiednich interwencji terapeutycznych [622].

Pacjenci wymagają systematycznego monitorowania, które powinno obejmować coroczne oznaczenie stężenia steroli roślinnych w osoczu, pełen profil lipidowy, morfologię krwi oraz badania obrazowe w kierunku powikłań miażdżycowych (USG tętnic szyjnych, echokardiografię i tomografię tętnic wieńcowych).

Podstawą postępowania terapeutycznego w sitosterolemii jest ścisła modyfikacja diety, ukierunkowana na ograniczenie podaży steroli roślinnych. Pacjentom zaleca się eliminację produktów bogatych w fitosterole, takich jak: orzechy, nasiona, oleje roślinne, margaryny, produkty pełnoziarniste, awokado czy czekolada. Dieta uboga w sterole roślinne stanowi kluczowy element zarówno w profilaktyce powikłań, jak i w redukcji stężenia steroli w osoczu. Najważniejszym i najskuteczniejszym lekiem stosowanym w leczeniu sitosterolemii jest ezetymib – inhibitor wchłaniania steroli w jelicie cienkim; statyny są nieskuteczne (choć mogą

Uncorrected Proof

być stosowane w celu redukcji cholesterolu LDL w zależności od ryzyka serowo-naczyniowego). Standardowa dawka wynosi 10 mg na dobę u dorosłych. Liczne badania wykazały, że terapia ezetymibem prowadzi do istotnego obniżenia stężenia steroli roślinnych (sitosterolu o około 21-44% oraz kampesterolu o ok. 24- 51% w zależności od czasu trwania leczenia [627]) oraz cholesterolu w osoczu, regresji kępek żółtych oraz poprawy parametrów hematologicznych zwiększenie liczby płytek krwi (o ok. 23% oraz zmniejszenie średniej objętości płytki krwi o 10% [MPV] [628]). W przypadkach, gdy odpowiedź na leczenie ezetymibem jest niepełna, można rozważyć zastosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe. Tutaj zaleca się dostępny w Polsce kolesewelam (Cholestagel 625 mg), który ma przewagę nad starszym lekiem jakim jest cholestyramina ze względu na lepszą tolerancję (mniej działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego) oraz mniejsze ryzyko interakcji lekowych (starsze preparaty żywic silnie blokowały wchłanianie innych przyjmowanych leków) [629]. Mechanizm ich działania polega na zwiększeniu wydalania kwasów żółciowych, co wtórnie nasila katabolizm cholesterolu. U pacjentów z ciężką hipercholesterolemią bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego można rozważyć inhibitory PCSK9 oraz aferezę lipidową [624].

Tabela 48. Objawy alertowe – sitosterolemia.

OBJAWY ALERTOWE | Sitosterolemia (fitosterolemia)
Pomyśl o sitosterolemii, gdy występuje którekolwiek z poniższych: ▪ **Fenotyp „FH", zwłaszcza u dziecka** – sitosterolemia jest często mylona z FH ▪ **Słaba odpowiedź na statyny przy bardzo dobrej odpowiedzi na ezetymib** ▪ **Żółtaki ścięgniste i skórne / kępki żółte** przy niewyjaśnionej hipercholesterolemii ▪ **Zaburzenia hematologiczne:** niedokrwistość hemolityczna, stomatocyty w rozmazie, makrotrombocytopenia, splenomegalia ▪ **Przedwczesna miażdżyca, bóle stawów**
Co dalej? Oznacz sterole roślinne (β-sitosterol, kampesterol): u chorych zwykle 10–65 mg/dl vs norma 0,3–1 mg/dl → potwierdzenie genetyczne ABCG5/ABCG8.

10.5. Lipodystrofie

Lipodystrofie stanowią rzadką i niezwykle zróżnicowaną grupę schorzeń, których wspólną cechą jest uogólniony lub częściowy zanik tkanki tłuszczowej [630]. Mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty, a ich obraz kliniczny obejmuje zarówno defekty kosmetyczne, jak i poważne zaburzenia metaboliczne oraz endokrynologiczne. Pacjenci cierpiący na lipodystrofię często prezentują insulinooporność, hiperinsulinemię, nietolerancję glukozy, cukrzycę typu 2 czy hipertriglicerydemię [631]. W wielu przypadkach współwystępują dodatkowe objawy,

Uncorrected Proof

takie jak rogowacenie ciemne, stłuszczenie wątroby czy zespół policystycznych jajników. Choroba może mieć charakter uogólniony, obejmując całe ciało, lub ograniczony do wybranych jego części. Klasyfikację lipodystrofii przedstawia **Tabela 49**; ogólny podział obejmuje lipodystrofie uogólnione oraz częściowe.

Tabela 49. Ogólna klasyfikacja lipodystrofii.

• **Lipodystrofie uogólnione**
○ *Wrodzona lipodystrofia uogólniona (zespół Berardinelli–Seipa)* – spowodowana mutacjami w genach *AGPAT2* lub *BSCL2*. Objawia się całkowitym zanikiem tkanki tłuszczowej, ciężką insulinoopornością, hipertriglicerydemią, hepatomegalią, akromegalią i kardiomiopatią [632].
○ *Nabyta lipodystrofia uogólniona (zespół Lawrence'a)* – rozwija się zwykle w dzieciństwie lub okresie dorastania, często w następstwie infekcji lub procesów autoimmunologicznych.
• **Lipodystrofie częściowe**
○ *Rodzinna lipodystrofia częściowa (FPLD)* – dotychczas opisano 7 typów, najczęściej związana z mutacjami w genie *LMNA* (zespół Dunningana) lub *PPARG*. Charakteryzuje się zanikiem tkanki tłuszczowej w kończynach i tułowiu przy jednoczesnym nagromadzeniu tłuszczu w obrębie twarzy, szyi i jamy brzusznej [633,634].
○ *Nabyta lipodystrofia częściowa (zespół Barraquer–Simonsa)* – postępujący zanik tkanki tłuszczowej w górnej połowie ciała, z zachowaniem lub przerostem tkanki tłuszczowej w dolnych partiach.
○ *Lipodystrofie miejscowe* – związane z lekami (np. insulina, sterydy), uciskiem lub zapalenia tkanki tłuszczowej (*panniculitis*).

Patofizjologia lipodystrofii jest złożona i obejmuje zaburzenia różnicowania adipocytów, syntezy i magazynowania lipidów oraz integralności jądra komórkowego. Mutacje w genie *LMNA* prowadzą do nieprawidłowej struktury lamin A/C, co zaburza stabilność jądra i regulację transkrypcji. Mutacje PPARG uniemożliwiają prawidłowe różnicowanie adipocytów i metabolizm lipidów, natomiast mutacje AGPAT2 i BSCL2 powodują deficyt adipocytów i uogólniony zanik tkanki tłuszczowej. Wspólnym mechanizmem jest niedobór leptyny i głęboka insulinooporność, które stanowią podstawę ciężkich zaburzeń metabolicznych [630,633].

Obraz kliniczny lipodystrofii jest wielowymiarowy. Pacjenci prezentują różny stopień zaniku tkanki tłuszczowej, a towarzyszące objawy obejmują insulinooporność, cukrzycę, hipertriglicerydemię, niskie stężenie cholesterolu HDL, hiperandrogenizm, zespół policystycznych jajników, rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*), stłuszczenie wątroby i hepatomegalię. W wielu przypadkach rozwija się przedwczesna miażdżyca, a także

Uncorrected Proof

kardiomiopatia przerostowa. Nie bez znaczenia pozostaje aspekt psychospołeczny, gdyż deformacje sylwetki i twarzy wpływają na jakość życia pacjentów [635].

Diagnostyka lipodystrofii wymaga kompleksowego podejścia. Podstawą jest dokładny wywiad i badanie fizykalne, ocena dystrybucji tkanki tłuszczowej oraz dokumentacja fotograficzna umożliwiająca porównanie zmian w czasie. Badania laboratoryjne obejmują profil lipidowy, oznaczenie glikemii i HbA1c, enzymów wątrobowych oraz stężenia leptyny i adiponektyny. Badania obrazowe, takie jak MRI, CT czy densytometria (DXA, *Dual-energy X-ray Absorptiometry*), pozwalają na ilościową ocenę tkanki tłuszczowej, a USG jamy brzusznej umożliwia ocenę hepatomegalii i stłuszczenia wątroby [636]. W przypadku podejrzenia pierwotnej lipodystrofii wskazana jest diagnostyka genetyczna, obejmująca analizę mutacji w genach *LMNA*, *PPARG*, *AGPAT2* i *BSCL2* [635].

Leczenie jest wielospecjalistyczne i obejmuje zarówno interwencje dietetyczne, jak i farmakoterapię. Podstawą jest dieta z ograniczeniem cukrów prostych i tłuszczów oraz regularna aktywność fizyczna [635]. W leczeniu metabolicznych powikłań kluczową rolę odgrywa metreleptyna, będąca rekombinowanym analogiem leptyny, która stanowi terapię pierwszego wyboru w lipodystrofii uogólnionej i może być rozważana w przypadkach częściowych z ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi. Leczenie cukrzycy obejmuje stosowanie metforminy i insuliny, a w wybranych przypadkach także tiazolidynodionów (pioglitazon, roziglitazon), szczególnie u pacjentów z mutacją PPARG (gen kodujący receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów gamma) [637]. W terapii dyslipidemii zaleca się fibraty i statyny. Nie zaleca się stosowania antykoncepcji hormonalnej ani HTZ ze względu na niekorzystny wpływ na profil lipidowy. W niektórych przypadkach stosuje się zabiegi rekonstrukcyjne i chirurgiczne w celu korekcji defektów kosmetycznych. Trwają także badania nad terapią genową i modulacją adipokin, które mogą w przyszłości poszerzyć możliwości terapeutyczne.

Uncorrected Proof

Tabela 50. Objawy alertowe w przebiegu lipodystrofii.

OBJAWY ALERTOWE | Lipodystrofie

Pomyśl o lipodystrofii, gdy występuje którekolwiek z poniższych:

- **Uogólniony lub częściowy zanik tkanki tłuszczowej** (kończyny, tułów); w rodzinnej lipodystrofii częściowej (FPLD) z nagromadzeniem tłuszczu na twarzy, szyi i brzuchu
- **Ciężka insulinooporność, hiperinsulinemia lub cukrzyca**
- **Hipertriglicerydemia z niskim HDL-C**
- **Rogowacenie ciemne (acanthosis nigricans), hiperandrogenizm, PCOS**
- **Stłuszczenie wątroby / hepatomegalia**
- **Przedwczesna miażdżyca lub kardiomiopatia przerostowa**

Postaci nabyte: po infekcji lub w procesie autoimmunologicznym (zespół Lawrence'a, Barraquer–Simonsa); miejscowe: po lekach (insulina, sterydy), ucisku, zapaleniu tkanki tłuszczowej (panniculitis).

Co dalej? Ocena dystrybucji tkanki tłuszczowej + dokumentacja fotograficzna; lipidogram, glikemia/HbA1c, enzymy wątrobowe, leptyna, adiponektyna; DXA/MRI → przy podejrzeniu postaci pierwotnej badanie genetyczne (LMNA, PPARG, AGPAT2, BSCL2).

10.6. Deficyt acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (LCAT)

Zespół deficytu acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (LCAT, *Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency*) wynika z mutacji w genie LCAT. LCAT bierze udział w procesie estryfikacji wolnego cholesterolu na powierzchni cząsteczek HDL-C. Warianty patogenne w genie LCAT skutkują zbyt niską aktywnością enzymu co uniemożliwia powstanie prawidłowych cząsteczek HDL-C i skutkuje ich szybkim metabolizmem i usuwaniem z surowicy krwi. Występują dwie izoformy enzymu LCAT – alfa i beta. W przypadku postaci pełnoobjawowej nieaktywne są obydwie izoformy enzymu LCAT. W przypadku tzw. choroby rybich oczu – tylko izoforma alfa jest nieaktywna. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny [638-640].

Zespół deficytu LCAT jest chorobą ultrarzadką. Dokładna częstość występowania nie jest znana; szacuje się na <1 na 1,000,000 osób Zespół deficytu LCAT obejmuje dwie postacie choroby: pełnoobjawowy deficyt LCAT tzw. chorobę Noruma lub częściowy niedobór LCAT - chorobę rybich oczu (FED, *Fish Eye Disease*). W pełnoobjawowym deficycie LCAT oprócz zmętnienia rogówki występuje także postępujący zespół nerczycowy prowadzący do niewydolności nerek oraz anemia hemolityczna. Objawy pojawiają się często już w pierwszej dekadzie życia. W łagodniejszej postaci objawy choroby prowadzą do postępującego zmętnienia rogówki, ale nie występuje istotne uszkodzenie nerek. W obydwu postaciach choroby istnieje zwiększone ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej [638-640].

Deficyt LCAT można podejrzewać przy obecności charakterystycznych objawów klinicznych i ekstremalnie niskich wartościach cholesterolu HDL (często <10 mg/dl / 0.26

Uncorrected Proof

mmol/l). Stwierdza się także obecność lipoproteiny X (Lp-X) - to nieprawidłowa, pęcherzykowa lipoproteina o wysokiej zawartości fosfolipidów i niesestryfikowanego cholesterolu; nierzadko występuje także łagodna do umiarkowanej hipertriglicerydemia. W celu potwierdzenia rozpoznania wskazana jest konsultacja i diagnostyka genetyczna. W badaniu genetycznym można potwierdzić obecność wariantów patogennych w genie *LCAT*.

Obecnie nie ma specyficznej terapii dla zespołu deficytu LCAT. Leczenie jest objawowe. Rokowanie dla osób z zespołem deficytu LCAT zależy od postaci choroby. Osoby z FED zwykle mają prawidłową długość życia. W przypadku pełnoobjawowej postaci rokowanie zależy głównie od postępującej nefropatii prowadzącej do niewydolności nerek [638-640].

Tabela 51. Objawy alertowe deficytu acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (LCAT).

OBJAWY ALERTOWE | Deficyt acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (LCAT)
Pomyśl o deficycie LCAT, gdy występuje którekolwiek z poniższych: ▪ **Ekstremalnie niskie HDL-C, często <10 mg/dl (<0,26 mmol/l)** ▪ **Postępujące zmętnienie rogówki** („rybie oczy") ▪ **Białkomocz / zespół nerczycowy prowadzący do niewydolności nerek**, często już w 1. dekadzie życia (postać pełnoobjawowa – choroba Noruma) ▪ **Niedokrwistość hemolityczna** ▪ **Obecność lipoproteiny X (Lp-X)**; łagodna do umiarkowanej hipertriglicerydemia ▪ **Przedwczesna choroba wieńcowa** Choroba rybich oczu (FED): zmiany rogówkowe bez istotnego uszkodzenia nerek.
Co dalej? Konsultacja i badanie genetyczne (gen LCAT); ocena i monitorowanie czynności nerek – od niej zależy rokowanie.

10.7. Deficyt kwaśnej lipazy (LAL-D)

Deficyt lipazy kwaśnej lizosomalnej (LAL-D, *Lysosomal Acid Lipase Deficiency*) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą spichrzeniową wynikającą z obecności patogennych wariantów w genie *LIPA* - dziedziczoną w sposób autosomalny recesywny. Gen *LIPA* koduje kwaśną lipazę lizosomalną (LAL), która w lizosomach odpowiada za hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów do wolnego cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Niedobór LAL prowadzi do spichrzania estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach komórek wątroby, śledziony oraz w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego [641-644].

LAL-D jest chorobą ultrarzadką - ogólna częstość na świecie szacowana jest na około 1 przypadek na 40 000 do 300 000 osób, natomiast badania genetyczne i populacyjne wskazują

Uncorrected Proof

na łączną częstość występowania w momencie urodzenia wynoszącą około 1 na 177 452 (przy częstości nosicielstwa wynoszącej 1 na 421) [645].

LAL-D obejmuje dwie postacie niemowlęcą (choroba Wolmana) oraz postać późną. Postać niemowlęca jest postacią szybko postępującą objawiającą się wymiotami, biegunką, zaburzeniami wchłaniania, wzdęciem brzucha, hepatosplenomegalią, wyniszczeniem. W postaci o późnym początku stwierdza się: przewlekle podwyższone aminotransferazy, stłuszczenie wątroby. Może wystąpić marskość wątroby i splenomegalia. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się aterogenną dyslipidemię - nadprodukcję lipoprotein zawierających apoB co prowadzi do powstania promiażdżycowego fenotypu lipidowego [641-644].

LAL-D należy rozważyć u pacjentów z: (1) niewyjaśnioną hepatomegalią i przewlekłą hipertransaminazemią oraz (2) współistniejącą dyslipidemię aterogenną. Hipertransaminazemia jest umiarkowana przy czym aktywność ALT (~2x normy), jest wyższa niż AST (~1.7x normy). Należy jednak pamiętać że jest to choroba ultrarzadka, w przeciwieństwie do hipertransaminazemii, stłuszczenia wątroby czy rodzinnej złożonej hiperlipidemii. Rozpoznanie w związku z powyższym można postawić poprzez badanie aktywności enzymu LAL (preferencyjnie z suchej kropli krwi), a dopiero w przypadku stwierdzenia niskiej aktywności LAL wskazana jest diagnostyka i konsultacja genetyczna.

Obecnie dostępne jest leczenie swoiste – enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) sebelipazą alfa (rekombinowana ludzka LAL; lek stosowany dożylnie). W postaci niemowlęcej wdrożenie leczenia (ERT oraz postępowanie żywieniowe) traktuje się jako pilne, ponieważ rokowanie jest silnie związane z jak najwcześniejszym rozpoczęciem terapii. Nieleczona postać niemowlęca przebiega zwykle bardzo ciężko i prowadzi do zgonu w pierwszych miesiącach życia. W postaci późnej rokowanie jest zmienne – dominują zagrożenia związane z marskością wątroby i przedwczesną chorobą wieńcową [641-644].

Uncorrected Proof

Tabela 52. Objawy alertowe deficytu kwaśnej lipazy lipoproteinowej (LAL-D).

OBJAWY ALERTOWE | Deficyt kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL-D)

Pomyśl o LAL-D, gdy występuje którekolwiek z poniższych:

- **Niewyjaśniona hepatomegalia + przewlekła hipertransaminazemia** (ALT ~2× GGN, wyższa niż AST ~1,7× GGN)
- **Współistniejąca dyslipidemia aterogenna** (nadprodukcja lipoprotein zawierających apoB)
- **Stłuszczenie wątroby, splenomegalia, marskość** o niejasnej przyczynie
- **Przedwczesna choroba wieńcowa** przy powyższych zmianach wątrobowych
- **Niemowlę: wymioty, biegunka, zaburzenia wchłaniania, wzdęcie brzucha, hepatosplenomegalia, wyniszczenie** – choroba Wolmana (stan pilny)

To choroba ultrarzadka – najpierw rozważ częstsze przyczyny: stłuszczenie wątroby, inne przyczyny hipertransaminazemii, FCHL.

Co dalej? Oznacz aktywność LAL (preferencyjnie z suchej kropli krwi) → przy niskiej aktywności diagnostyka i konsultacja genetyczna (LIPA). Leczenie swoiste: ERT sebelipazą alfa – u niemowląt wdrażane pilnie.

10.8. Afereza w zaburzeniach lipidowych

Afereza lipoproteinowa (LDL-afereza, LA) jest pozaustrojową metodą selektywnego usuwania aterogennych lipoprotein z osocza. Krew pobrana od pacjenta podlega separacji na elementy morfotyczne i osocze, które następnie przechodzi przez system filtracyjny lub adsorpcyjny eliminujący LDL oraz – w różnym stopniu – VLDL, Lp(a) i wybrane białka osoczowe. Po oczyszczeniu osocze wraz z elementami komórkowymi przetaczane jest z powrotem pacjentowi.

Typowe parametry zabiegu:

- czas trwania: 2–4 godziny,
- objętość przetwarzanego osocza: 1,5–3 litry,
- redukcja LDL-C podczas pojedynczej sesji: 55–70%,
- redukcja Lp(a): 60–75%,
- redukcja TG (w wybranych technikach): 50–80%.

Ze względu na cykliczny charakter terapii (gwałtowny spadek lipoprotein, np. LDL-C po zabiegu i stopniowy wzrost do kolejnej sesji, tzw. *rebound effect*) znaczenie kliniczne ma nie tylko redukcja punktowa, lecz także obniżenie średniego stężenia LDL-C w czasie oraz zmniejszenie skumulowanej ekspozycji na cholesterol LDL-C. U pacjentów z HoFH stężenia LDL-C mogą przekraczać 400–600 mg/dl od wczesnego dzieciństwa. Regularna LA pozwala obniżyć średnie stężenie LDL-C o 30–50%, co istotnie redukuje całkowitą ekspozycję śródbłonka na LDL-C oraz ma przełożenie na rokowanie dla pacjenta z HoFH [593]. Koncepcja skumulowanego obciążenia cholesterolem LDL podkreśla znaczenie wczesnej i trwałej

Uncorrected Proof

redukcji LDL-C, szczególnie w populacji pediatrycznej, gdzie kumulacja ekspozycji ma kluczowe znaczenie prognostyczne. Długoterminowe obserwacje kliniczne wskazują na stabilizację zmian miażdżycowych oraz redukcję objawów pozasercowych, takich jak występowanie żółtaków [593,646]. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych aferezy należą: hipotonia, objawy ze strony przewodu pokarmowego, hipokalcemia, niedokrwistość z niedoboru żelaza oraz małopłytkowość. Ze względu na ryzyko hipotonii u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, zaleca się w dniu zabiegu ominięcie dawek leków hipotensyjnych. Należy monitorować morfologię oraz poziom żelaza i w razie potrzeby suplementować [1]. Nie należy przerywać leczenia przeciwpłytkowego. Zaleca się także monitorowanie parametrów hematologicznych i prowadzenie zabiegów w ośrodkach referencyjnych.

- *Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH)*

Leczenie HoFH ma obecnie charakter intensywnej terapii skojarzonej (nierzadko 4- lub pięciolekowej) obejmującej maksymalną dawkę statyny z ezetymibem (najlepiej jako SPC), inhibitor PCSK9, z dodaniem leków działających niezależnie od LDLR - lomitapidu (redukcja LDL-C ~40–50%) i/lub ewinakumabu (redukcja LDL-C ~47%). Łączna redukcja LDL-C przy terapii wielolekowej może sięgać 70–85% [604-611] (**Rozdział 10.1.2**).

Do czasu refundacji ewinakumabu (która jest przewidywana na dugą połowę 2027) LDL-afereza pozostaje kluczową opcją terapeutyczną w HoFH, szczególnie u pacjentów, u których mimo maksymalnej terapii skojarzonej nie osiąga się celów LDL-C lub obserwuje się szybką progresję kliniczną [593]. W części fenotypów (szczególnie *receptor-defective*) nowoczesna terapia farmakologiczna może pozwolić na istotne zmniejszenie częstości zabiegów lub nawet brak konieczności wykonywania aferezy, jednak w ciężkich postaciach (*receptor-null*) LA może być niezbędna [612]. Rekomendacje Europejskiej Sieci Referencyjnej ds. Rzadkich Chorób Nerek (ERKNet) oraz Europejskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (ESPN) z 2024 przedstawiają szczegółowo standardy dla LA w populacji pediatrycznej [647]. W ciężkich przypadkach HoFH rozważa się wdrożenie terapii w wieku 2-3 lat. Cele LDL-C powinny być możliwie niskie (często <115 mg/dl). Zabiegi powinny być prowadzone w ośrodkach referencyjnych z doświadczeniem w dostępie naczyniowym i monitorowaniu powikłań [601].

Uncorrected Proof

- *Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HeFH)*

Rozwój terapii biologicznych bardzo istotnie zawęził wskazania do LA w HeFH. W badaniu ODYSSEY ESCAPE z alirokumabem wykazano 75% redukcję częstości zabiegów, u 63% pacjentów natomiast afereza nie bla już potrzebna [648] (**Rozdział 8.3**). Inklisiran powoduje redukcję LDL-C ~50%, a terapii skojarzonej (potrójnej) nawet 80% [336,433] (**Rozdział 8.5**), podobnie kwas bempediowy, który w badaniu CLEAR Outcomes obniżał LDL-C ~21%, co przełożyło się na redukcję MACE o 13%, w terapii potrójnej ma potencjał obniżenia LDL-C o nawet 70-75% i powoduje, że nawet ponad 70% pacjentów może osiągać cel terapeutyczny [355-357,649] (**Rozdział 8.4**). Zatem, w 2026 r. LA w HeFH powinna być rozważana wyłącznie w przypadkach bardzo wysokiego ryzyka i progresji ASCVD mimo maksymalnej terapii skojarzonej.

- *Hiperlipoproteinemia(a)*

Afereza pozostaje jedyną szeroko dostępną metodą istotnej redukcji Lp(a) (>60%) u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem Lp(a) i progresją ASCVD mimo optymalnej kontroli LDL-C (**Rozdział 9.2**). Dane rejestrowe (*German Lipoprotein Apheresis Registry*, GLAR) wskazują na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych rzędu 70–80% w analizach obserwacyjnych [650,651]. Brak jednak danych z badań randomizowanych. Trwające badania nad nowoczesnymi terapiami RNA (pelakarsen – redukcja ~80%; olpasiran – ~90–95%) mogą i wydaje się, że zmienią pozycję LA w izolowanej wysokiej Lp(a), niezależnie od negatywnych wyników badania HORIZON-Lp(a) z pelakarsenem [652].

- *Ciężka hipertriglicerydemia (SHTG)*

W ciężkiej HTG (TG ≥1000 mg/dl) może obniżyć TG o 50–80% w ciągu 24h, co jest niezwykle ważne, ponieważ nawet 10% przypadków OZT związanych jest z HTG [653]. Brak jest jednoznacznych danych randomizowanych wykazujących przewagę aferezy nad intensywną insulinoterapią [654]. Wprowadzenie na rynek nowoczesnych terapii - olezarsenu (już dostępnego w Polsce) [466] czy plozasiranu, które zmniejszają ryzyko OZT o ponad 80%, a najnowsze wyniki badania SHASTA2/3 wykazały, że o 100% u osób z SHTG >10 mmol/l, praktycznie zamyka (pod warunkiem odpowiedniej refundacji tych leków) zastosowanie aferezy w tym wskazaniu [655] (**Rozdział 8.9.4** oraz **8.9.7**).

Uncorrected Proof

- *Wskazania do aferezy w Polsce i innych krajach europejskich - różnice systemowe*

W Polsce nie ma oficjalnego, centralnego katalogu wskazań określonego przez NFZ/MZ (podobnie jak np. w Niemczech). Afereza jest dostępna dla pacjentów z najcięższymi, opornymi dyslipidemiami, ocenianymi indywidualnie przez ekspertów klinicznych i zespoły w ośrodkach referencyjnych. W praktyce decyzja opiera się na racjonalnym, udokumentowanym "nieosiągnięciu celów terapeutycznych" i progresji choroby mimo optymalnej terapii, oraz na doświadczeniu ośrodka. Pierwsze rekomendacje polskie dotyczące wskazań do aferezy lipoprotein przedstawiły Wytyczne PTL w roku 2021 [1].

W Niemczech kwalifikacja do LA jest regulowana przez G-BA i obejmuje: HoFH – przy utrzymującym się bardzo wysokim ryzyku mimo leczenia; ciężką hipercholesterolemię z progresją ASCVD mimo ≥12 miesięcy maksymalnej terapii; izolowaną bardzo wysoką Lp(a) (najczęściej ≥60 mg/dl) z progresją kliniczną mimo optymalnej kontroli LDL-C. Model ten oparty jest o wyniki największego europejskiego rejestru LA (GLAR) [650,651]. W większości innych krajów UE izolowana wysoka Lp(a) rzadko stanowi formalne wskazanie refundacyjne do aferezy, a dostęp do LA jest ograniczony do HoFH i wyjątkowo ciężkiej HeFH. Polskie Wytyczne 2026 przedstawia **Tabela 53**.

Tabela 53. Rekomendacje dotyczące wskazań do aferezy w różnych grupach pacjentów z zaburzeniami lipidowymi.

Rekomendacje	**Klasa**	**Poziom**
Aferezę lipoprotein należy rozważyć u pacjentów z heFH, u których stwierdzono stężenie LDL ≥70 mg/dl (≥1.8 mmol/l) pomimo optymalnego leczenia i/lub Lp(a) ≥150 nmol/l (≥60 mg/dl) oraz udokumentowaną chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych.	**IIa**	**B**
Aferezę lipoprotein należy rozważyć w leczeniu dorosłych z HoFH jako terapię uzupełniającą, szczególnie u pacjentów z LDL-C >100 mg/dl (2,6 mmol/l) pomimo stosowania diety i maksymalnie tolerowanego skojarzonego leczenia hipolipemizującego, u których stwierdza się dalszy postęp objawowej klinicznie miażdżycy.	**IIa**	**B**
Aferezę lipoprotein należy rozważyć u kobiet z HoFH w ciąży i w okresie laktacji.	**IIa**	**B**
Zaleca się rozpoczęcie aferezy lipoprotein (LA) u dzieci z rozpoznaniem HoFH i stężeniem LDL-C >300 mg/dl (>7.8 mmol/l), pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego.	**I**	**C**
Zaleca się rozpoczęcie aferezy lipoprotein (LA) u dzieci z rozpoznaniem HoFH oraz (subkliniczną) ASCVD oraz stężeniem LDL-C >130 mg/dL (>3.4 mmol/l), pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego.	**I**	**C**
Aferezę lipoprotein należy rozważyć u pacjentów z postępującą chorobą sercowo-naczyniową potwierdzoną klinicznie lub obrazowo, pomimo	**IIa**	**B**

Uncorrected Proof

optymalnej kontroli wszystkich pozostałych czynników ryzyka i stężenia Lp(a) ≥150 nmol/l (≥60 mg/dl).		
Plazmaferezę należy rozważyć w ciężkiej hipertriglicerydemii z TG ≥880 mg/dl (≥10 mmol/l) w ciężkim* przebiegu ostrego zapaleniem trzustki.	**IIa**	**C**
Plazmaferezę można rozważyć w ciężkiej hipertriglicerydemii z TG ≥880 mg/dl (≥10 mmol/l) w przebiegu FCS, w celu zapobieganiu nawrotów ostrego zapalenia trzustki, szczególnie w przypadku braku możliwości leczenia olezarsenem.	**IIb**	**B**
Plazmaferezę należy rozważyć u kobiet w ciąży z ostrym zapaleniem trzustki w przebiegu ciężkiej hipertriglicerydemii (TG ≥880 mg/dl [≥10 mmol/l]).	**IIa**	**C**
Plazmaferezę można rozważyć prewencyjnie u kobiet w ciąży z ciężką hipertriglicerydemią (TG ≥880 mg/dl [≥10 mmol/l]), szczególnie z rozpoznaniem FCS/MCS lub OZT w wywiadzie, gdy restrykcyjna dieta niskotłuszczowa i kwasy omega-3 (a po I trymestrze fenofibrat) nie pozwalają utrzymać TG <500 mg/dl (<5.6 mmol/l).	**IIb**	**C**

** hipokalcemia, kwasica mleczanowa, cechy niewydolności narządowej lub brak spadku TG mimo wlewu insuliny*

11. Diagnostyka i leczenie zaburzeń lipidowych w wybranych populacjach

11.1. Postępowanie w zaburzeniach lipidowych u dzieci

Dane dotyczące rozpowszechnienia zaburzeń lipidowych u dzieci i młodzieży są wciąż ograniczone, głównie z powodu braku wcześniejszych badań przesiewowych, co utrudnia uzyskanie pełnego obrazu epidemiologicznego w tej grupie. Wyniki europejskich i światowych badań sugerują, że zaburzenia lipidowe mogą dotyczyć około 8-20% populacji pediatrycznej, a ich częstość istotnie wzrasta wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI) [656]. W grupie polskich dzieci z nadwagą lub chorobą otyłościową u około 40% wystąpiła co najmniej jedna nieprawidłowość w profilu lipidowym i najczęściej była to obniżona frakcja HDL-C i podwyższona frakcja LDL-C [657]. Dane dotyczące częstości dyslipidemii pierwotnej u dzieci są jedynie szacunkowe. Biorąc pod uwagę, że częstość FH w Polsce wynosi około 1:250, chorych może być nawet 26,000 dzieci (przeliczając na 6,5 mln dzieci w Polsce wg danych ZUS 2026) [53].

Zaburzenia lipidowe u dzieci zazwyczaj nie powodują żadnych dolegliwości, dlatego niezwykle istotne jest dokładne zebranie wywiadu rodzinnego. Szczególną uwagę należy zwrócić na wartości lipidogramu u rodziców oraz występowanie w rodzinie przedwczesnych (<55-60 rż) incydentów sercowo-naczyniowych czy epizodów ostrego zapalenia trzustki. Istotne jest także dopytanie o obecność żółtaków ścięgien, żółtaków powiek i rąbka rogówki u krewnych (poniżej 45 rż). U dziecka należy ocenić rozwój psychomotoryczny oraz tempo

Uncorrected Proof

dojrzewania, ponieważ nieprawidłowości w tych obszarach mogą towarzyszyć zaburzeniom syntezy cholesterolu.

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Akademii Pediatrii opublikowanymi w 2011 r. i zaktualizowanymi w 2023 r. zaleca się wykonywanie badań profilu lipidowego u dzieci powyżej 2 roku życia, u których rodziców zdiagnozowano hipercholesterolemię rodzinną i/lub u dzieci powyżej 2 roku życia z niejasną historią rodzinną, u których występują inne czynniki ryzyka, takie jak nadwaga, otyłość, wartości ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego mieszczące się pomiędzy 90. a 95. percentylem w trzech oddzielnych pomiarach, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i niewystarczająca aktywność fizyczna (<60 min dziennie) [658, 659]. U pozostałych dzieci zaleca się oznaczenie lipidogramu w trakcie bilansu zdrowia sześciolatka, natomiast u dzieci starszych - w możliwie najkrótszym czasie od stwierdzenia, że badanie to nie zostało dotąd wykonane lub poddane weryfikacji [53].

Każdy wykonany lipidogram należy odnieść do obowiązujących norm umieszczonych w **Tabeli 54** [660]. W przypadku nieprawidłowego wyniku badanie należy powtórzyć po około 4 tygodniach. Ocenę kliniczną należy opierać na dwóch oznaczeniach wykonanych na czczo, w stanie ogólnego zdrowia, w odstępie 2 tygodni-3 miesięcy, przy czym podstawę interpretacji powinny stanowić wyniki możliwie najbardziej aktualne. U dziecka, który w bilansie 6-latka, lub w trakcie innego badania ma odstępstwa od normy, w przypadku występowania wskazań klinicznych, zgodnie z algorytmami przekazanymi lekarzom POZ, pacjent powinien zostać skierowany do specjalistycznej poradni pediatrycznej (lipidologicznej, diabetologicznej, endokrynologicznej lub chorób metabolicznych) [661]. **Rycina 44** podsumowuje te algorytmy. Poradnia powinna zostać wybrana spośród ośrodków zajmujących się diagnostyką i leczeniem zaburzeń lipidowych. Aktualna lista takich ośrodków dostępna jest m.in. na stronach Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.

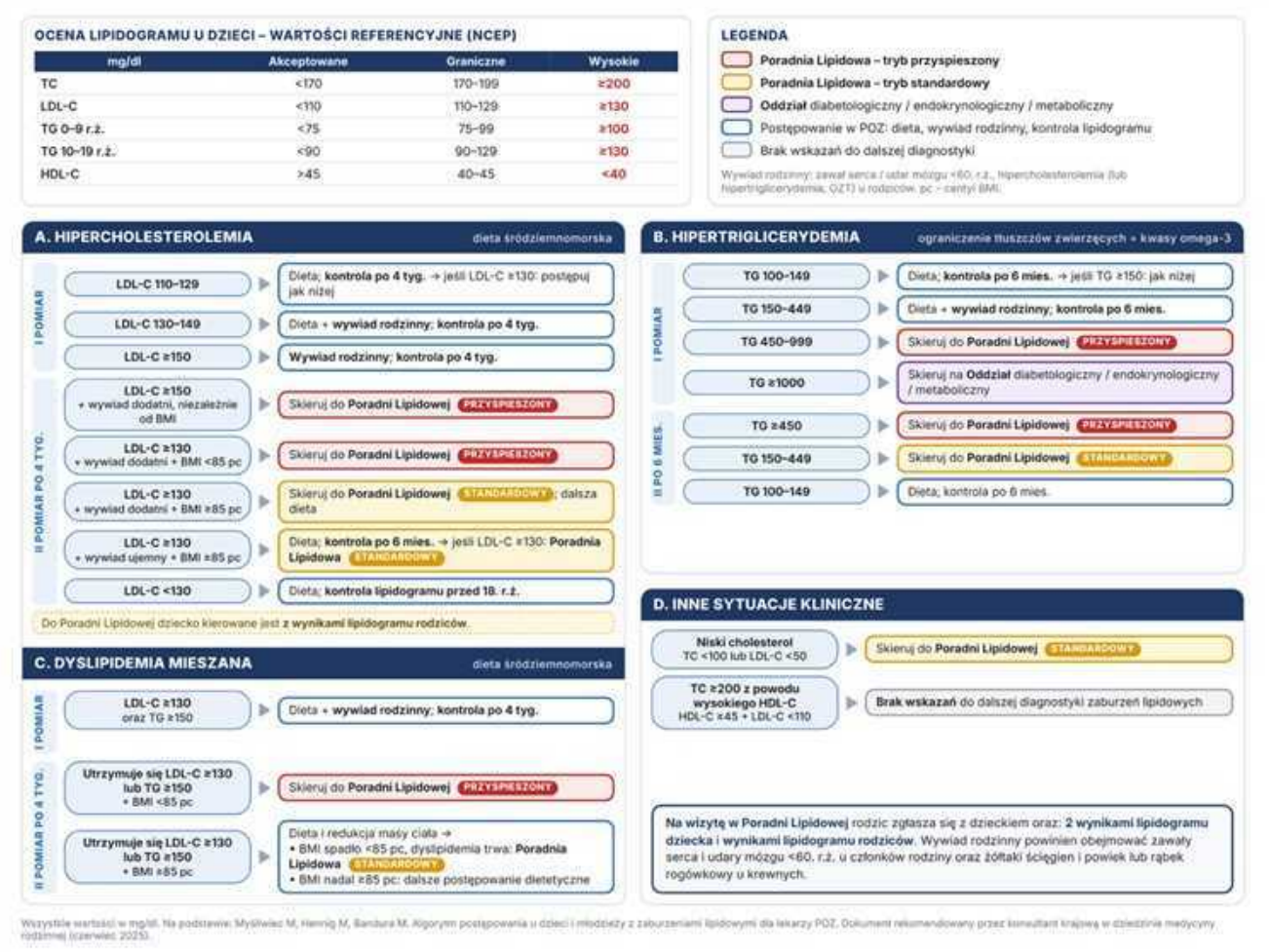
Tabela 54. Obowiązujące normy stężeń lipidów opublikowane w Raporcie Programu Edukacji Cholesterolowej u Dzieci (National Education Cholesterol Program [NCEP] - Expert Panel on Blood Cholesterol Levels In Children and Adolescents).

Kategoria	Stężenie akceptowane	Stężenie graniczne	Stężenie nieprawidłowe
TC	<170 mg/dl (4,4 mmol/l)	170 - 199 mg/dl (4,4 - 5,15 mmol/l)	≥200 mg/dl (5,17 mmol/l)
LDL-C	<110 mg/dl (2,84 mmol/l)	110 - 129 mg/dl (2,84 - 3,34 mmol/l)	≥130 mg/dl (3,36 mmol/l)

Uncorrected Proof

Triglicerydy • **0 - 9 r.ż..** • **10 - 19 r.ż..**	<75 mg/dl (0,85 mmol/l) <90 mg/dl (1,02 mmol/l)	75 - 99 mg/dl (0,85 - 1,12 mmol/l) 90 - 129 mg/dl (1,02-1,46 mmol/l)	≥100 mg/dl (1,13 mmol/l) ≥130 mg/dl (1,47 mmol/l)
HDL-C	>45 mg/dl (1,16 mmol/l)	40 - 45 mg/dl (1,03 - 1,16 mmol/l)	<40 mg/dl (1,03 mmol/l)

Rycina 44. Postępowanie w zaburzeniach lipidowych u dzieci i młodzieży w podstawowej opiece zdrowotnej. Opracowano na podstawie algorytmu Myśliwiec M, Hennig M, Bandura M (dokument rekomendowany przez konsultant krajową w dziedzinie medycyny rodzinnej, czerwiec 2025).



Podczas diagnostyki zaburzeń lipidowych należy zawsze uwzględnić możliwe przyczyny wtórne. W celu ich wykluczenia konieczne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu i badania fizykalnego. U każdego dziecka należy zmierzyć wysokość i masę ciała, obliczyć BMI i odnieść uzyskane wartości do właściwych siatek centylowych. W wywiadzie należy zwrócić szczególną uwagę na schorzenia oraz czynniki mogące wpływać na profil lipidowy, w tym

Uncorrected Proof

również na przyjmowane leki. Diagnostykę należy uzupełnić o odpowiednie badania laboratoryjne, a w razie wskazań klinicznych także o badania obrazowe [53].

Do najczęstszych przyczyn wtórnej hipercholesterolemii zalicza się między innymi:

• chorobę otyłościową, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przysadki (w tym również somatotropinową niedoczynność przysadki), zespół nerczycowy, cukrzycę i stan przedcukrzycowy, zespół Cushinga, porfirię, anoreksję oraz celiakię,
• przewlekłe stosowanie niektórych leków, takich jak diuretyki tiazydowe i pętlowe, glikokortykosteroidy, cyklosporyna, estrogeny, progestageny, retinoidy, inhibitory proteazy, a także wybrane leki psychiatryczne, w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz część leków przeciwpsychotycznych.

Do przyczyn wtórnej hipolipidemii należą między innymi:

• nadczynność tarczycy, akromegalia, niedoczynność kory nadnerczy, niewydolność nerek, ostre infekcje, zapalenie wątroby, zakażenie HIV, niewydolność wątroby, nieswoiste choroby zapalne jelit, przewlekłe biegunki, zespół krótkiego jelita, przewlekłe zapalenie trzustki, niedożywienie, choroby nowotworowe, celiakia, ciężkie oparzenia oraz jadłowstręt psychiczny,
• stosowanie statyn, fibratów, ezetymibu, inhibitorów PCSK9, oraz innych leków o działaniu hipolipemizującym.

W przypadku wykluczenia przyczyny wtórnej lub jednoczesnego podejrzenia przyczyny pierwotnej konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej. Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej zostaje potwierdzone na podstawie wykrycia patogennego wariantu w badaniu genetycznym lub na podstawie kryteriów klinicznych. W praktyce klinicznej u osób dorosłych do rozpoznania FH wykorzystywana jest skala Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), w której uzyskanie >8 punktów przemawia za rozpoznaniem pewnej FH (**Rozdział 10.1.1**). Skala ta ma jednak ograniczoną przydatność w populacji pediatrycznej, ponieważ nie w pełni odzwierciedla fenotyp choroby u dzieci [1,53]. W populacji pediatrycznej bardziej praktycznym narzędziem w ocenie pierwotnych zaburzeń lipidowych pozostaje skala opracowana przez Simon Broome Register Group (**Tabela 55**). W przeciwieństwie do innych klasyfikacji nie opiera się ona na obecności objawów klinicznych u pacjenta, które u dzieci z heterozygotyczną FH (HeFH) występują bardzo rzadko. Należy jednak podkreślić, że skala ta ma charakter pomocniczy i mimo że ułatwia proces diagnostyczny, nie stanowi samodzielnego kryterium rozpoznania FH ani kryterium kwalifikacji do programu lekowego B.101 (**Tabela**

Uncorrected Proof

22). Jedyną możliwością postawienia rozpoznania FH w populacji pediatrycznej jest diagnostyka molekularna.

Tabela 55: Kryteria rozpoznania FH u dzieci wg Simon Broome Register Group [1,53].

Kryteria A	Cholesterol całkowity >290 mg/dl (7,5 mmol/l) u dorosłych Cholesterol całkowity >260 mg/dl (6,7 mmol/l) u dzieci (<16 lat) lub Cholesterol LDL >190 mg/dl (4,9 mmol/l) u dorosłych Cholesterol LDL >155 mg/dl (4 mmol/l) u dzieci (<16 lat)
Kryteria B	Żółtaki u pacjenta lub krewnego I stopnia
Kryteria C	Mutacja genu LDLR, APOB lub PCSK9
Kryteria D	Zawał serca u krewnego I stopnia przed 60 r.ż. lub krewnego II stopnia przed 50 r.ż.
Kryteria E	Poziom cholesterolu całkowitego >290 mg/dl (7,5 mmol/l) u dorosłego krewnego I lub II stopnia Poziom cholesterolu całkowitego >260 mg/dl (6,7 mmol/l) u dziecka lub rodzeństwa w wieku <16 lat
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej:	
PEWNE:	a i b lub c
PRAWDOPODOBNE:	a i d lub a i e

Dostępne dane wskazują, że dzieci ze stężeniami TC ≥240 mg/dl (≥6,21 mmol/l) i poziomami LDL-C ≥160 mg/dl (≥4,14 mmol/l) mają zwiększone prawdopodobieństwo rozpoznania HeFH [662]. W rodzinach, w których wykryto patogenny wariant genetyczny, dzieci powinny zostać objęte diagnostyką molekularną, niezależnie od aktualnych wartości parametrów lipidowych. Ujemny wynik badania molekularnego nie wyklucza heFH. Niemała część pacjentów spełniających kliniczne kryteria FH nie ma wykrywalnej mutacji w klasycznych genach choroby, co wynika zarówno z ograniczonej czułości dostępnych paneli, jak i z obecności wariantów o niejednoznacznym znaczeniu klinicznym. U pacjentów z wariantem o nieokreślonej patogenności (VUS) należy rozważyć ponowną interpretację

Uncorrected Proof

uzyskanego wyniku. Zgodnie z zaleceniami *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) oraz *Association for Molecular Pathology* (AMP) z 2019, ponowna analiza powinna być wykonywana wtedy, gdy pojawią się nowe dane kliniczne, populacyjne lub funkcjonalne [663]. Podwyższone stężenie cholesterolu może mieć również podłoże poligenowe, związane z kumulacją wielu częstych wariantów genetycznych [664]. O wskazaniach do leczenia decyduje przede wszystkim stężenie LDL-C oraz obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

11.1.1. Leczenie dyslipidemii w populacji pediatrycznej

Leczenie dyslipidemii u dzieci i młodzieży obejmuje edukację zdrowotną, modyfikację stylu życia oraz farmakoterapię. Edukacja powinna dotyczyć zarówno pacjenta, jak i wszystkich członków jego rodziny, a zakres oraz sposób przekazywania informacji powinny być dostosowane do wieku dziecka i możliwości efektywnej komunikacji z opiekunami. Niezbędne jest zapewnienie odpowiedniej ilości czasu na omówienie istoty choroby, jej przyczyn i możliwych następstw, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz znaczenia i zasad terapii. W razie potrzeby proces edukacyjny powinien być realizowany etapowo podczas kolejnych wizyt. Postępowanie powinno opierać się na zindywidualizowanym poradnictwie, uwzględniającym poglądy, obawy i wątpliwości dziecka oraz jego opiekunów. Decyzje terapeutyczne należy podejmować wspólnie z pacjentem i jego rodziną, wzmacniając ich zaangażowanie w długoterminowe leczenie.

Zasadne jest minimalizowanie ryzyka przekazywania sprzecznych zaleceń, zarówno przez lekarzy i pielęgniarki w obrębie tej samej praktyki, jak i przez personel opieki specjalistycznej. Realizację działań edukacyjnych ułatwia wypracowanie właściwej relacji terapeutycznej oraz znajomość uwarunkowań psychospołecznych pacjenta i jego rodziny — zarówno sprzyjających zmianie zachowań (np. pozytywne nastawienie, stabilna sytuacja socjalna), jak i ją utrudniających (stres, napięcia rodzinne, izolacja społeczna) [1,665].

Postępowanie niefarmakologiczne stanowi podstawę leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży i obejmuje wprowadzenie oraz utrwalenie prawidłowego sposobu żywienia, zwiększenie aktywności fizycznej, normalizację masy ciała, unikanie narażenia na dym tytoniowy, a u młodzieży również bezwzględny zakaz palenia tytoniu i spożywania alkoholu. Zmiany stylu życia należy wdrożyć u każdego dziecka powyżej 2. roku życia, u którego stwierdza się nieprawidłowy profil lipidowy, w szczególności stężenie LDL-C >110 mg/dl (2,84 mmol/l) oraz/lub podwyższone stężenie triglicerydów (dzieci 0-9 lat: TG ≥100 mg/dl [≥1,1 mmol/l]; dzieci 10–19 lat: TG ≥130 mg/dl [≥1,5 mmol/l]) [53]. Leczenie dietetyczne

Uncorrected Proof

powinno stanowić integralny element terapii u każdego dziecka z dyslipidemią powyżej 2. roku życia. W przypadku młodszych dzieci lub w sytuacjach wymagających wcześniejszej interwencji modyfikacje diety powinny być wprowadzane w poradni specjalistycznej przez doświadczonego lekarza we współpracy z dietetykiem. Zaleca się udział dietetyka w całym procesie terapeutycznym, ponieważ zmiany żywieniowe wymagają systematycznego monitorowania i oceny wpływu na prawidłowy wzrost oraz rozwój dziecka [666]. Jeśli w praktyce lekarza rodzinnego efekt leczenia dietetycznego jest niewystarczający, pacjenta i jego rodzinę należy skierować na profesjonalną konsultację dietetyczną.

11.1.2. Postępowanie dietetyczne w dyslipidemii

Podwyższone stężenie LDL-C jest wskazaniem do: zmniejszenia podaży energii pochodzącej z tłuszczów do 25-30%, w tym <10% z tłuszczów nasyconych (im mniej tym lepiej), zastąpienia tłuszczów nasyconych nienasyconymi (w tym przede wszystkimi wielonienasyconymi) oraz ograniczenia podaży cholesterolu <300 mg na dobę [667]. Badania kliniczne wykazały prawidłowy wzrost i rozwój dzieci stosujących dietę z ograniczoną zawartością tłuszczu, pod warunkiem zapewnienia odpowiedniej podaży energii oraz mikroskładników odżywczych [83,668,669]. Zaleca się zwiększenie spożycia ryb i owoców morza, warzyw, owoców, orzechów i nasion, wybór produktów mlecznych o obniżonej zawartości tłuszczu oraz rozważenie włączenia do diety steroli i stanoli roślinnych w ilości do 2 g/dobę [667,670]. W Polsce dostępne są preparaty zawierające sterole roślinne, m.in. w formie żelu, z których pojedyncza porcja może zawierać około 2,5 g steroli roślinnych. Zaleca się zwiększenie podaży błonnika pokarmowego, orientacyjnie do około 10 g/dobę u dzieci w wieku 5 lat, 15 g/dobę u dzieci w wieku 10 lat oraz 20 g/dobę u młodzieży w wieku 15 lat. W badaniach prowadzonych w populacji pediatrycznej zwiększone spożycie błonnika było dobrze tolerowane i wiązało się z wysokim przestrzeganiem zaleceń, a działania niepożądane występowały sporadycznie [671].

Podwyższone stężenie triglicerydów stanowi wskazanie do ograniczenia spożycia cukrów prostych, w szczególności napojów słodzonych, słodyczy oraz produktów o wysokim indeksie glikemicznym, a także do eliminacji lub istotnego ograniczenia żywności wysokoprzetworzonej [672]. Zaleca się jednocześnie zwiększenie udziału błonnika pokarmowego oraz węglowodanów złożonych w diecie, a w przypadku nadmiernej masy ciała, wdrożenie postępowania ukierunkowanego na jej redukcję.

W ramach modyfikacji stylu życia zaleca się ograniczenie ekspozycji dzieci w wieku poniżej 2 lat na ekrany, w tym telewizję. U dzieci starszych wskazane jest zmniejszenie czasu

Uncorrected Proof

spędzanego przed ekranem do maksymalnie 2 godzin dziennie oraz zwiększenie codziennej aktywności fizycznej do około 60-90 minut [673,674] (**Tabela 56**).

Tabela 56. Rekomendacje dotyczące stylu życia u dzieci z zaburzeniami lipidowymi.

Rekomendacje	Klasa	Poziom
U wszystkich dzieci w wieku >2 r.ż. i młodzieży z zaburzeniami lipidowymi jako leczenie pierwszego wyboru zalecane jest wczesne wprowadzenie zmian stylu życia.	I	A
Wskazana jest prawidłowa dieta, zwiększenie aktywności fizycznej, normalizacja masy ciała i całkowity zakaz spożywania alkoholu i palenia papierosów.	I	A
Zalecane jest zapewnienie odpowiedniego (dobrze zbilansowanego) spożycia składników odżywczych i kalorii w celu utrzymania prawidłowego rozwoju oraz prowadzenie systematycznego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa interwencji dietetycznej.	I	B
Zalecane jest ograniczenie czasu spędzanego przed ekranem do maksymalnie 2 godzin dziennie (u dzieci powyżej 2. r.ż.) oraz zapewnienie 60-90 minut dobowej aktywności ruchowej.	I	C

11.1.3. Nutraceutyki

Brakuje jednoznacznych rekomendacji dotyczących stosowania nutraceutyków w populacji dzieci i młodzieży, co wynika z ograniczonej liczby badań o wysokiej jakości metodologicznej. Dostępne doniesienia sugerują jednak, że ich zastosowanie może być rozważane w celu wsparcia i uzupełnienia diety u pacjentów z podwyższonym stężeniem cholesterolu, którzy nie spełniają kryteriów włączenia leczenia farmakologicznego. W populacji dzieci z FH nutraceutyki mogą stanowić jedynie uzupełnienie leczenia farmakologicznego, którego podstawą pozostaje optymalnie prowadzona terapia zgodna z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi. Nutraceutyki wykazują umiarkowane działanie hipolipemizujące [258,259]. U osób dorosłych potwierdzono ich dobry profil bezpieczeństwa (nutrivigilance) oraz korzystny wpływ na funkcję śródbłonka i sztywność tętnic (**Rozdział 7.6**). W populacji pediatrycznej dostępne dane są ograniczone i dotyczą głównie błonnika pokarmowego oraz fitosteroli i stanoli roślinnych [675].

Można rozważyć zastosowanie u dzieci powyżej 10. roku życia berberyny (w dawkach 500-1500 mg na dobę) lub ekstraktu z bergamoty (w dawkach 500-1000 mg na dobę) [53]. Badania przeprowadzone w populacji osób dorosłych wskazują, że suplementacja tymi nutraceutykami wiąże się z obniżeniem stężenia LDL-C (w zależności od badania o około 15-20%), a także z redukcją stężenia triglicerydów oraz wzrostem stężenia frakcji HDL-C

Uncorrected Proof

[258,276]. Mimo ograniczonej liczby danych dotyczących stosowania berberyny w leczeniu zaburzeń lipidowych u dzieci, dostępne obserwacje kliniczne sugerują jej dobrą tolerancję w populacji pediatrycznej [676].

11.1.4. Leczenie farmakologiczne

Wskazania do leczenia farmakologicznego u dzieci i młodzieży są odmienne u pacjentów z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną i bez jej rozpoznania. W obu przypadkach lekami pierwszego wyboru pozostają statyny. W dzieci z FH leczenie farmakologiczne należy włączyć u dzieci od 6. roku życia w przypadku utrzymywania się stężenia LDL-C >130 mg/dl mimo postępowania niefarmakologicznego [53,83] W odniesieniu do dzieci i młodzieży z heterozygotyczną i homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH i HoFH) wiarygodne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zaburzeń lipidowych pochodzą z licznych długoletnich prób klinicznych [677-680]. Dostępne dowody wskazują, że wczesne wdrożenie terapii hipolipemizującej u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną istotnie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe w późniejszym życiu oraz wpływa, że przewidywalna długość życia dzieci/osób z FH jest porównywalna jak dla osób bez choroby [677]. W 20-letniej obserwacji pacjentów leczonych statynami wykazano, że osoby rozpoczynające terapię w wieku 8-18 lat charakteryzowały się istotnie niższą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z ich rodzicami w analogicznym wieku, którzy w dzieciństwie nie byli leczeni hipolipemizująco. Co istotne, w tej grupie odnotowano również mniejszą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [677]. Z kolei długofalowe obserwacje z praktyki klinicznej u pacjentów z FH w wieku 6-8 lat wskazują, że stosowane leczenie charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz zachowuje skuteczność terapeutyczną [601] (**Tabela 57**).

U dzieci bez potwierdzonej pierwotnej przyczyny hipercholesterolemii decyzja o włączeniu leczenia farmakologicznego zależy od wartości stężenia LDL-C oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Powinna być ona podejmowana po co najmniej 6 miesiącach modyfikacji stylu życia, jeżeli nie osiągnięto celów terapeutycznych. Na podstawie dotychczasowych zaleceń i obserwacji klinicznych, terapię statynami, należy rozpocząć w tej grupie dzieci w wieku ≥8 lat z utrzymującym się stężeniem LDL-C ≥190 mg/dl niezależnie od obecności innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub ≥160 mg/dl u dzieci z dodatnimi czynnikami ryzyka [53].

W przypadku wtórnej przyczyny dyslipidemii w pierwszej kolejności należy leczyć chorobę podstawową [681]. Zasada ta dotyczy również pacjentów z nadwagą i chorobą

Uncorrected Proof

otyłościową. Leczeniem pierwszego wyboru pozostaje postępowanie niefarmakologiczne, a w razie wskazań wdraża się leczenie farmakologiczne zgodnie z aktualnymi rekomendacjami [682] (**Tabela 57**).

Tabela 57. Rozpoczynanie farmakoterapii u dzieci i młodzieży, czynniki ryzyka i stężenie lipidów.

Charakterystyka pacjenta	Parametr lipidowy i stężenie
Bez czynników ryzyka sercowo naczyniowych	LDL-C ≥190 mg/dl (4,9 mmol/l)
Z jednym czynnikiem wysokiego* ryzyka lub dwoma czynnikami pośredniego** ryzyka, z wywiadem rodzinnym wczesnej choroby sercowo-naczyniowej (przed 55 r.ż.)	LDL-C ≥160 mg/dl (4,2 mmol/l)
Z cukrzycą lub z FH	LDL-C ≥130 mg/dl (3,4 mmol/l)
Bez czynników ryzyka	TG ≥450 mg/dl (5,08 mmol/l)
Z czynnikami ryzyka	TG >150 mg/dl (1,58 mmol/l)

**Czynniki wysokiego ryzyka: nadciśnienie tętnicze wymagające farmakoterapii, niewydolność nerek, BMI >97 percentyla, wysokie stężenie Lp(a); **Czynniki pośredniego ryzyka: nadciśnienie tętnicze bez farmakoterapii, HDL <1,0 mmol/l (40 mg/dl), BMI 95-97 percentyla, przewlekła choroba zapalna (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy), zespół nerczycowy.*

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego konieczna jest szczegółowa ocena pacjenta, obejmująca wiek, płeć, stopień dojrzewania płciowego oraz dokładny wywiad rodzinny. Należy zidentyfikować czynniki mogące wpływać na bezpieczeństwo terapii, w tym miopatie oraz choroby wątroby, przewodu pokarmowego, nerek i układu nerwowego, a także obecność ciężkich infekcji oraz zaburzeń metabolicznych, hormonalnych i elektrolitowych. Obowiązkowym elementem oceny jest analiza aktualnie stosowanej farmakoterapii pod kątem potencjalnych interakcji lekowych. Należy również oszacować potencjalne korzyści wynikające z obniżenia stężenia cholesterolu w odniesieniu do możliwych działań niepożądanych planowanego leczenia [53,683,684].

Statyny stanowią leczenie pierwszego wyboru w hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Leki te są na ogół bardzo dobrze tolerowane, a maksymalne dawki stosowane w populacji pediatrycznej pozostają niższe niż w populacji osób dorosłych [1,53]. Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki, podawanej raz dziennie o stałej porze [53]. Dawkę należy zwiększać stopniowo, w zależności od uzyskanego efektu terapeutycznego oraz tolerancji leczenia, monitorując wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych. W przypadku braku osiągniecia celu terapeutycznego należy rozważyć dodanie ezetymibu, najlepiej w terapii skojarzonej (SPC), co nie tylko pozwala na osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C, ale pozwala uniknąć potencjalnych działań niepożądanych, które mogą się pojawić po leczeniu statynami (umożliwiając zastosowanie niższej dawki statyny w połączeniu, jeśli to

Uncorrected Proof

nadal pozwoli na utrzymanie celu) [53]. Dawkowanie powinno być dobierane indywidualnie z uwzględnieniem wieku dziecka oraz maksymalnych dawek dopuszczonych w danej grupie wiekowej [685]. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ezetymibu u dzieci poniżej 18 lat pozostają ograniczone. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz zespołami złego wchłaniania. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym jest biegunka, zazwyczaj o charakterze przejściowym [53].

Przed leczeniem należy oznaczyć aktywność aminotransferaz oraz kinazy kreatynowej [1,53,83]. Kolejne oznaczenie enzymów wątrobowych oraz CK powinno być wykonane po 4-12 tygodniach (optymalnie po 6 tygodniach) od włączenia leczenia oraz każdorazowo po zmianie dawki leku [53]. Sposób monitorowania terapii umieszczono w **Tabeli 58.**

Tabela 58. Monitorowanie leczenia farmakologicznego u dzieci z zaburzeniami lipidowymi.

Etap	**Zakres badań**	**Częstość**
Przed rozpoczęciem leczenia	lipidogram, ALT, AST, CK	jednorazowo, przed wdrożeniem terapii
Pierwsza kontrola	lipidogram, ALT, AST, CK, ocena tolerancji terapii,	4-12 tyg. (optymalnie 6 tyg.) po rozpoczęciu leczenia
Kontrola po zwiększeniu dawki	lipidogram, ALT, AST, CK*, ocena tolerancji terapii,	4-12 tyg. (optymalnie 6 tyg.) po każdej modyfikacji dawki
Kolejne wizyty - 1. rok leczenia	lipidogram, ALT, AST, CK*, ocena tolerancji terapii,	co ~3 miesiące
Kolejne wizyty - następne lata leczenia	lipidogram, ALT, AST, CK*, ocena tolerancji terapii,	co ~6 miesięcy
**CK - zawsze w przypadku dolegliwości mięśniowych lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem polekowych powikłań mięśniowych; do rozważenia w innych przypadkach. Monitorowanie parametrów laboratoryjnych w trakcie leczenia inhibitorami PCSK9 - zgodnie z Programem Lekowym B.101.*		

Ogólnym celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia LDL-C <130 mg/dl (<3,4 mmol/l, poniżej 95 percentyla) lub jego obniżenie o 30-50%. U dzieci z FH oraz u dzieci z cukrzycą zalecane jest uzyskanie stężenia LDL-C <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) lub redukcja stężenia LDL-C o co najmniej 50% [53,686]. W celu uniknięcia ryzyka rezydualnego nie-HDL-C (lub apoB jeśli badanie jest dostępne) powinien stanowić drugorzędowy cel leczenia; w populacji pediatrycznej za wartość pożądaną uznaje się <145 mg/dl (<3,75 mmol/l)

Uncorrected Proof

[685]. W przypadku wtórnej dyslipidemii związanej z przewlekle źle wyrównaną cukrzycą typu 1 (T1DM) można rozważyć włączenie małej dawki statyny w celu ograniczenia długoterminowego ryzyka sercowo-naczyniowego, którym pacjenci z T1DM obciążeni są w wieku dorosłym. Docelowa wartość LDL-C w tej grupie pacjentów wynosi <100 mg/dl <2,6 mmol/l). Równolegle kluczowe znaczenie ma intensyfikacja leczenia cukrzycy i poprawa wyrównania metabolicznego. Wykazano, że narażenie na podwyższone stężenie LDL-C oraz utrzymujące się nieprawidłowe wyrównanie metaboliczne w dzieciństwie istotnie zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym [687]. Mimo, że w literaturze brakuje jednoznacznych danych uzasadniających rutynowe włączanie farmakoterapii hipolipemizującej u dzieci z dyslipidemią w przebiegu źle wyrównanej T1DM, wyniki badań przeprowadzonych w populacji osób dorosłych wskazują na korzystny efekt kardioprotekcyjny stosowania statyn u pacjentów z cukrzycą, a także na istotny wpływ na zmniejszenie ryzyka powikłań mikro- i makronaczyniowych w przebiegu T1DM [688,689].

Pacjenci z dyslipidemią w przebiegu nowo rozpoznanej cukrzycy powinni mieć odroczone leczenie hipolipemizujące (wyjątek stanowi stężenie TG >1000 mg/dl – a nawet >880 mg/dl / 10 mmol/l – co może także wskazywać na rodzinną chylomikronemię i ryzyko OZW). Ponowną ocenę lipidogramu zaleca się po około 3 miesiącach od rozpoznania cukrzycy i uzyskania wyrównania metabolicznego. Jeżeli pomimo prawidłowego wyrównania metabolicznego utrzymuje się podwyższone stężenie LDL-C, konieczne jest szczegółowe zebranie wywiadu rodzinnego w kierunku incydentów sercowo-naczyniowych oraz dyslipidemii u krewnych I i II stopnia (wskazana ocena lipidogramu rodziców). W tej grupie chorych należy brać pod uwagę możliwość współistnienia hipercholesterolemii rodzinnej.

U pacjentów, u których zaburzenia lipidowe występują wtórnie jako efekt stosowanej farmakoterapii, w pierwszej kolejności należy rozważyć modyfikację leczenia choroby podstawowej. Jeżeli zmiana dotychczasowej terapii nie jest możliwa, należy wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne oraz można rozważyć zastosowanie nutraceutyków (**Rozdział 7.6** oraz **11.1.3)**. W przypadku utrzymywania się stężenia LDL-C ≥190 mg/dl lub TG ≥450 mg/dl zasadne jest rozważenie czasowego włączenia leczenia hipolipemizującego.

Uncorrected Proof

Tabela 59. Wytyczne 2026 dotyczące leczenia farmakologicznego u dzieci z zaburzeniami lipidowymi.

Rekomendacje	Klasa	Poziom
W przypadku pierwotnej prewencji sercowo-naczyniowej, rozpoczęcie farmakoterapii wskazane jest po sześciu miesiącach, jeśli zmiany stylu życia nie są wystarczające.	I	A
Rozpoczęcie terapii statynami jest zalecane u dzieci z FH w wieku ≥6 lat, jeśli utrzymuje się poziom LDL-C ≥130 mg/dl pomimo stosowania leczenia niefarmakologicznego.	I	C
U dzieci z FH oraz z cukrzycą w wieku ≥6 lat należy dążyć do poziomu LDL-C <100 mg/dl.	I	C
U dzieci z nierozpoznaną FH i nierozpoznaną cukrzycą należy dążyć do LDL-C <130 mg/dl.	I	C
U dzieci w wieku ≥8 lat, z rozpoznaną FH, u których maksymalne dawki statyn nie zapewniają osiągnięcia docelowego LDL-C <100 mg/dl, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 w ramach programu lekowego.	I	A
U dzieci w wieku ≥8 lat, z rozpoznaną FH, u których stwierdzono całkowitą nietolerancję statyn, zaleca się leczenie inhibitorem PCSK9 w ramach programu lekowego.	I	B
U dzieci z FH, u których nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C <100 mg/dl mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, zaleca się dołączenie ezetymibu w ramach terapii skojarzonej w celu intensyfikacji leczenia.	IIa	C
Terapię statynami należy włączyć u dzieci w wieku ≥8 lat bez dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowych, z utrzymującym się LDL-C ≥190 mg/dl, z czynnikami ryzyka przy LDL-C ≥160 mg/dl; w przypadku niepowodzenia leczenia niefarmakologicznego.	IIa	C
U dzieci bez dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie ≥130 mg/dl pomimo co najmniej 6-miesięcznego postępowania niefarmakologicznego, można rozważyć zastosowanie wybranych nutraceutyków o udowodnionych właściwościach hipolipemizujących jako terapii wspomagającej.	IIb	C

W kwietniu 2024 r. rozszerzono program lekowy B.101. leczenia inhibitorami PCSK9 (ewolokumabem i alirokumabem) o możliwość terapii dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią rodzinną. W ramach programu dzieci z heterozygotyczną i homozygotyczną postacią choroby (HeFH i HoFH) w wieku powyżej 10 lat, które nie osiągają celu terapeutycznego (stężenie LDL-C <100 mg/dl) pomimo stosowania maksymalnej, dopuszczonej dla danego wieku dawki statyny lub u których stwierdzono całkowitą nietolerancję statyn, mogą być leczone ewolokumabem. Od października 2025 r. program lekowy B.101. obejmuje również możliwość stosowania alirokumabu u dzieci z HeFH (bez wskazania w postaci homozygotycznej) w wieku powyżej 8 lat (**Tabela 22**). Dostępne dane z badań klinicznych w populacji pediatrycznej wskazują na bardzo dobrą tolerancję inhibitorów

Uncorrected Proof

PCSK9, a najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne, bóle głowy oraz infekcje górnych dróg oddechowych [53]. W przypadku nietolerancji lub niepełnej odpowiedzi terapeutycznej jednego z inhibitorów PCSK9 zasadne jest wdrożenie drugiego leku z tej grupy. Skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii w populacji pediatrycznej potwierdzono w badaniach ODYSSEY KIDS oraz HAUSER-RCT [690,691]. Ewolokumab podaje się podskórnie w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie. Dawkowanie alirokumabu zależy od masy ciała: u pacjentów <50 kg stosuje się 150 mg co 4 tygodnie, natomiast u pacjentów ≥50 kg - 300 mg co 4 tygodnie (**Tabela 22**).

Dostępne są także wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa **inklisiranu** w tej populacji. Opublikowano już pierwszą część wyników badania ORION-13 u dzieci z HoFH. Wykazano w nim skuteczne obniżenie stężenia LDL-C (średnio o 33.3%) oraz dobry profil tolerancji leku [692]. W marcu 2026 roku opublikowano wyniki badania ORION-16 u dzieci z heFH [693]. Do badania włączono 141 pacjentów w średnim wieku 15,1 lat. W ciągu pierwszych 330 dni badania redukcja LDL-C w grupie leczonej inklisiranem wyniosła -27,1% (korekta w stosunku do grupy placebo: -28,5%), a w 720 dniu odnotowano średnią procentową zmianę stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych na poziomie -33,7%. Inklisiran był dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem obserwowanym w badaniach z udziałem dorosłych (odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały u 9% pacjentów dla całego okresu obserwacji) [693]. W toku są również badania ORION-19 i ORION-20, obejmujące młodszą grupę wiekową dzieci w wieku od 2 do 12 lat - odpowiednio z HoFH i HeFH oraz kontynuowane są badania nad długoterminowym bezpieczeństwem i tolerancją inklisiranu u pacjentów z HoFH i HeFH, którzy ukończyli badania ORION-13 i 16. Niezależnie już na tę chwilę istnieją przesłanki do wprowadzenia inklisiranu do programu B101, szczególnie po decyzji EMA co do rozszerzenia wskazań z 3 sierpnia 2026 r. Już 12 lutego 2026 r. FDA zatwierdziła lek inklisiran (Leqvio®) do stosowania zarówno w heFH, jak i hoFH u pacjentów pediatrycznych w wieku 12 lat i starszych. 25 czerwca 2026 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przy EMA wydał 25 czerwca 2026 r. pozytywną opinię, rozszerzając pozwolenie na dopuszczenie do obrotu inklisiranu o pacjentów pediatrycznych z heFH w wieku 12 lat i starszych, a 3 sierpnia 2026 r. KE oficjalnie rozszerzyła wskazania na dwie populacje: osoby dorosłe z pierwotną hipercholesterolemią – heterozygotyczną rodzinną i wielogenową – lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną [694].

Kwas bempediowy jest wciąż w trakcie badań u dzieci i młodzieży z rodzinną

Uncorrected Proof

hipercholesterolemią (HeFH oraz HoFH). Zakończono już wyniki badania fazy 2 (badanie CLEAR Path 1 / NCT05694260), a w marcu 2025 roku ogłoszono zgodę na przygotowania do badań fazy 3 u dzieci w wieku 6–17 lat. Badanie CLEAR Path 1 potwierdziło, że kwas bempediowy skutecznie po 8 tygodniach leczenia obniżał stężenie LDL-C w zakresie od 6% do 25% przy korzystnym profilu bezpieczeństwa leku [695]. Planowane są badania fazy 3 - CLEAR Path 2 (u dzieci z HeFH) oraz CLEAR Path 3 (u dzieci z HoFH), których celem będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego (z jednoczesnym podawaniem ezetimibu lub bez niego) u dzieci z HeFH lub HoFH, u których stężenie LDL-C wynosi ≥130 mg/dl (3,4 mmol/l) mimo stosowania optymalnej dawki statyny. Każde z tych badań zaplanowano na 52 tygodnie: przez pierwsze 24 tygodnie pacjenci będą przydzielani losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej badany lek lub grupy kontrolnej, po czym nastąpi 28-tygodniowy okres otwartej fazy badania.

W przypadku HoFH u dzieci już od 6 miesiąca życia dostępne jest leczenie biologiczne **ewinakumabem (Rozdział 10.1.2**. oraz **Rycina 31)**. Lek ten jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko białku ANGPTL3, którego hamowanie prowadzi do obniżenia stężenia LDL-C w mechanizmie niezależnym od funkcji receptora LDL. Ewinakumab podaje się w postaci dożylnego wlewu w dawce 15 mg/kg co 4 tygodnie jako leczenie uzupełniające standardową terapię hipolipemizującą [611]. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z HoFH wykazano redukcję stężenia LDL-C o około 45-50% po 24 tygodniach leczenia [608]. Najczęściej obserwowane działania niepożądane obejmują zakażenia górnych dróg oddechowych, objawy grypopodobne, nudności, zawroty głowy oraz reakcje związane z wlewem, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Ewinakumab jest obecnie w ocenie w celu refundacji u dzieci z hoFH (decyzja spodziewana jest w 2 połowie 2027 r.).

Lomitapid, dostępna w HoFH w ramach programu lekowego B101, jest obecnie wyłącznie stosowana w populacji osób dorosłych i działa jako inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTP), hamując syntezę lipoprotein zawierających apolipoproteinę B i prowadząc do zmniejszenia wytwarzania VLDL oraz LDL-C **(Rozdział 10.1.2**. oraz **Rycina 31)**. W badaniu klinicznym fazy 3 wykazano, że jako leczenie uzupełniające w tej grupie chorych lomitapid prowadził do redukcji stężenia LDL-C o około 40-50% po 26 tygodniach terapii, z utrzymaniem efektu w dłuższej obserwacji [696]. 5 czerwca 2026 r. EMA zatwierdziła stosowanie lomitapidu u dzieci w wieku 5 lat i starszych z HoFH. Decyzja ta opiera się na wynikach wieloośrodkowego badania klinicznego 3. fazy, prowadzonego w układzie otwartym, w którym oceniano skuteczność lomitapidu u 43

Uncorrected Proof

pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do 17 lat z HoFH [697]. W badaniu APH-19 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy: po 24 tygodniach odnotowano średnie obniżenie stężenia LDL-C o 53,5% w stosunku do wartości wyjściowych (p<0,0001). Zdarzenia niepożądane miały w większości łagodny charakter i dotyczyły głównie układu pokarmowego oraz wątroby. U 12% pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu – u dwóch dotyczyły układu pokarmowego, a u trzech – wątroby [697].

Dawkowanie leków hipolipemizujących u dzieci oraz objawy uboczne i ich przeciwskazania przedstawiono w **Tabeli 60**.

Tabela 60. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń lipidowych u dzieci i młodzieży dostępne w Polsce.

Nazwa leku (ów)	**Dawki wstępna maksymalna**	**Możliwe objawy uboczne**	**Przeciwskazania u dzieci**
Statyny *Rosuwastatyna* *Atorwastatyna* *Pitawastatyna* *Simwastatyna* *Prawastatyna*	 5-10 mg od 6 do 10 r.ż.; 5-20 mg od 10 r.ż. 10 - 40 mg od 10 r.ż. 2 mg od 6 do 10 r.ż. 4 mg od 10 r.ż. 10 - 40 mg od 10 r.ż. 10 - 40 mg od 8 r.ż.	wzrost aminotransferaz wątrobowych, mialgia, miopatia, rabdomioliza, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zmęczenie, bezsenność, bóle głowy, zmiany skórne, neuropatia obwodowa, zespół toczniopodobny.	nadwrażliwość na lek, miopatia w związku z podawaniem statyn, aktywna choroba wątroby, wysoka aktywność aminotransferaz lub 3-krotne przekroczenie normy w trakcie podawania statyn, niewydolność nerek, ciężkie infekcje, poważne urazy i zabiegi operacyjne, nasilone zaburzenia metaboliczne, hormonalne. Szczegółowe przeciwskazania znajdują się w ChPL konkretnych preparatów.
Lek hamujący wchłanianie cholesterolu *Ezetymib*	 >10 rż 10 mg	mialgia, miopatia, zmęczenie, bóle głowy, bóle brzucha, biegunka, wzdęcia, niestrawność, choroba refluksowa przełyku, nudności, podwyższony poziom aminotransferaz.	nadwrażliwość na lek, zaburzenia czynności wątroby, wysoki poziom aminotransferaz
Inhibitory PCSK-9 *Ewolokumab*	 >10 lat 140 mg podawane co 2 tygodnie	grypa, zakażenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, wysypka, nudności, bóle pleców, bóle	Zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby, alergia na lateks.

Uncorrected Proof

		stawów, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka.	
Alirokumab	>8 lat masa ciała <50 kg: 150 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie; masa ciała ≥50 kg: 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie.	objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, pokrzywka.	Reakcje alergiczne po podaży leku, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby.

11.1.5. Postępowanie w hipertriglicerydemii u dzieci

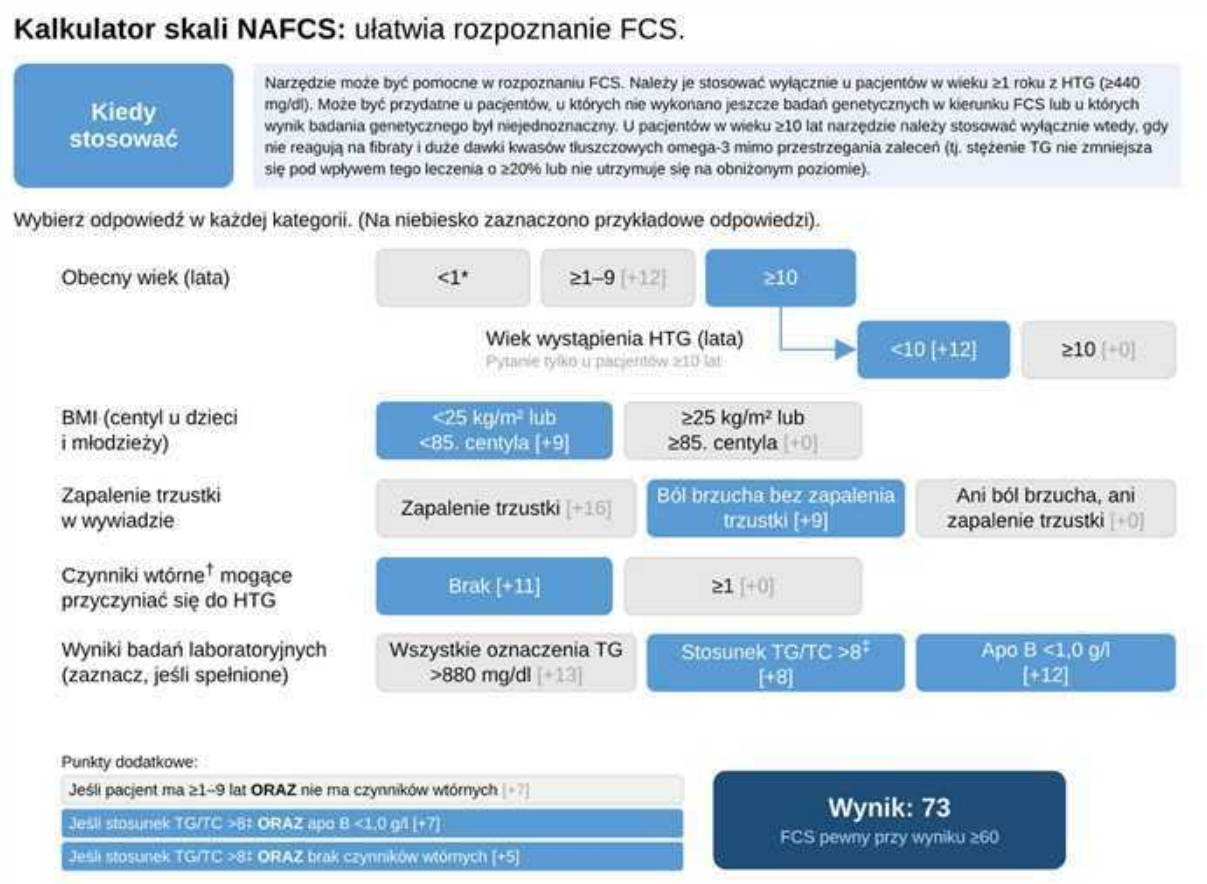
W odróżnieniu do dorosłych, za nieprawidłowe uznaje się wartości triglicerydów >75 mg/dl u dzieci do 9 roku życia oraz >90 mg/dl u dzieci od 10 roku życia. Ze względu na etiologię wyróżnia się postać pierwotną, wynikającą z defektu genetycznego oraz wtórną, związaną z chorobami współistniejącymi, zaburzeniami metabolicznymi i/lub stosowaną farmakoterapią. Izolowany wzrost poziomu TG obserwuje się rzadko. Hipertriglicerydemia zwykle stanowi składową dyslipidemii mieszanej [53].

Pierwotne przyczyny hipertriglicerydemii obejmują monogenowe i wielogenowe zaburzenia metabolizmu lipoprotein, w tym defekt lipazy lipoproteinowej (LPL) lub genów szlaku LPL (LPL, LMF1, GPIHBP1, APOC2, APOA5), prowadzące do zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS). Ponadto można wyróżnić hipertriglicerydemię wielogenową oraz zespół chylomikronemii wieloczynnikowej (MCS, hiperlipoproteinemia typu V), w których współdziałanie predyspozycji genetycznej i czynników wtórnych prowadzi do istotnego wzrostu stężenia triglicerydów (**Rozdział 8.9** oraz **10.3**).

Wskazaniem do pogłębionej diagnostyki, w tym rozważenia badań genetycznych, jest ciężka hipertriglicerydemia (TG ≥500 mg/dl [5.6 mmol/l], a w szczególności ≥1000 mg/dl [≥11.3 mmol/l] – choć ostatnie badania wskazują na predyktywną wartość odcięcia ≥880 mg/dl [10 mmol/l]), wczesny początek objawów w dzieciństwie, nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki, obecność objawów klinicznych takich jak kępki żółte, tłuszczakowatość siatkówki (*lipemia retinalis* - kremowo-białe lub łososiowe zabarwieniu naczyń krwionośnych w siatkówce oka) i/lub hepatosplenomegalia, a także dodatni wywiad rodzinny w kierunku ciężkich zaburzeń lipidowych, w tym ostrego zapalenia trzustki, lub przedwczesnych incydentów sercowo-naczyniowych [53]. W takich przypadkach zaleca się różnicowanie pomiędzy postacią monogenową (FCS) a wielogenową (MCS), gdyż ma to istotne znaczenie dla dalszego postępowania terapeutycznego i rokowania.

Uncorrected Proof

W celu fenotypowego rozpoznania FCS rekomendowane jest zastosowanie kalkulatorów wg Moulin *i wsp.* [147] (**Rozdział 10.3)**, choć większe zastosowanie u dzieci ma kalkulator zaproponowany przez North American FCS (NAFCS Score) [698] (**Rycina 45**), dostępny np. na stronie: https://www.guidelinecentral.com/calculator/489/. W diagnostyce różnicowej należy w pierwszej kolejności wykluczyć wtórne przyczyny hipertriglicerydemii, w tym nadwagę i chorobę otyłościową, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, cukrzycę, niedoczynność tarczycy, choroby nerek (np. zespół nerczycowy), choroby wątroby, choroby zapalne oraz stosowanie leków mogących podwyższać stężenie triglicerydów (m.in. glikokortykosteroidy, retinoidy, estrogeny, leki przeciwpsychotyczne, beta-adrenolityki i niektóre leki immunosupresyjne) [699].



Rycina 45. Kalkulator NAFCS do rozpoznawania rodzinnej chylomikronemii (FCS) u dzieci (na podstawie [698]; licencja CC-BY – zgoda na przedruk nie jest wymagana).

Rycina przedstawia statyczną kalkulatora ryzyka. Elementy zaznaczone na niebiesko to przykładowe odpowiedzi, przedstawione w celach poglądowych. Kalkulatora nie można stosować u pacjentów w wieku <1 roku. Jeśli u niemowlęcia nie występują czynniki wtórne mogące przyczyniać się do HTG, należy rozważyć rozpoznanie FCS. Jeśli u niemowlęcia występuje ≥1 czynnik wtórny mogący przyczyniać się do HTG, ale w dwóch oznaczeniach stężenie TG przekracza 880 mg/dl i występuje niewyjaśnione zahamowanie rozwoju, należy rozważyć rozpoznanie FCS. †Pełna lista znajduje się w tekście wytycznych. ‡Przy oznaczeniach w mg/dl.

Skróty: apo B – apolipoproteina B-100; BMI – wskaźnik masy ciała; FCS – zespół rodzinnej chylomikronemii (familial chylomicronemia syndrome); HTG – hipertriglicerydemia; NAFCS – północnoamerykańska skala FCS (North American FCS); TC – cholesterol całkowity; TG – triglicerydy.

Uncorrected Proof

W leczeniu hipertriglicerydemii u dzieci i młodzieży w pierwszej kolejności zaleca się eliminację lub istotne ograniczenie żywności wysokoprzetworzonej oraz modyfikację diety polegającą na ograniczeniu podaży cukrów prostych (w szczególności napojów słodzonych i soków owocowych) i zwiększeniu spożycia błonnika oraz węglowodanów złożonych. Tłuszcze nasycone i trans należy zastępować nienasyconymi, a ryby morskie spożywać co najmniej dwa razy w tygodniu. U dzieci z nadwagą lub otyłością celem jest normalizacja BMI względem siatek centylowych, najczęściej przez zahamowanie przyrostu masy ciała przy zachowanym wzroście, a nie restrykcyjną dietę redukcyjną. Zaleca się codzienną aktywność fizyczną o umiarkowanej lub dużej intensywności, trwającą łącznie co najmniej 60 minut, oraz ograniczenie czasu przed ekranem. Zmiany powinny obejmować całą rodzinę. U młodzieży należy jednoznacznie zalecać unikanie alkoholu [700]. W ciężkiej hipertriglicerydemii, a zwłaszcza w zespole rodzinnej chylomikronemii, konieczna jest dieta bardzo ubogotłuszczowa (tłuszcz około 10–15% energii), z ewentualnym uzupełnieniem triglicerydami średniołańcuchowymi (MCT). Taka dieta wymaga zapewnienia podaży niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz stałej opieki dietetyka pediatrycznego (**Tabela 28**). U niemowląt stosuje się mieszanki specjalistyczne z MCT.

Przy nieznacznie podwyższonym stężeniu triglicerydów (<150 mg/dl) postępowanie ma charakter głównie niefarmakologiczny. Pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W miarę możliwości zaleca się konsultację dietetyczną oraz można rozważyć suplementację kwasami tłuszczowymi omega-3. Częstość kontroli lipidogramu należy ustalać indywidualnie, w zależności od obrazu klinicznego. Rekomenduje się ponowną ocenę lipidogramu co najmniej raz przed ukończeniem 18. roku życia.

W przypadku wyższych wartości triglicerydów podstawą postępowania pozostaje leczenie niefarmakologiczne obejmujące redukcję masy ciała (w przypadku jej nadmiaru), ograniczenie spożycia cukrów prostych i tłuszczów nasyconych, zwiększenie aktywności fizycznej oraz w uzasadnionych przypadkach suplementację kwasów omega-3. W razie utrzymywania się nieprawidłowych wartości lub obecności dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, pacjent powinien zostać skierowany do specjalistycznej poradni lipidowej w celu pogłębienia diagnostyki i rozważenia farmakoterapii. Postępowanie powinno koncentrować się przede wszystkim na redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez normalizację stężenia LDL-C (docelowo <130 mg/dl) oraz nie-HDL-C (<145 mg/dl). W przypadku braku osiągnięcia celu terapeutycznego podstawą leczenia farmakologicznego pozostają statyny- prowadzą do obniżenia stężenia triglicerydów nawet o około 30%, w

Uncorrected Proof

zależności od wartości wyjściowych [685,686]. Można również rozważyć suplementacje preparatami kwasów omega-3 (rejestracji w populacji pediatrycznej nie ma ikozapent etylowy [Vazkepa®] czy zarejestrowany jako lek Omacor®). W dostępnych publikacjach opisuje się ich zastosowanie w dawkach 1–4 g/dobę (EPA+DHA), jednak optymalne dawkowanie nie zostało jednoznacznie ustalone [699]. Preparaty te są dostępne głównie w postaci suplementów diety, dlatego decyzja o ich zastosowaniu powinna być podejmowana indywidualnie i pozostawać pod nadzorem specjalisty.

Farmakoterapia jest zazwyczaj zarezerwowana dla pacjentów z wysokim stężeniem triglicerydów (TG ≥500 mg/dl [≥5.6 mmol/l]) oraz dla dzieci z podejrzeniem zaburzeń uwarunkowanych genetycznie. W tej grupie konieczne jest pilne obniżenie stężenia TG ze względu na zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki. Pacjent powinien zostać skierowany do specjalistycznej poradni lipidowej w celu pogłębienia diagnostyki, wykluczenia wtórnych przyczyn zaburzeń lipidowych oraz włączenia leczenia hipolipemizującego. Przy stężeniu TG ≥880-1000 mg/dl (10-11.3 mmol/l) postępowanie powinno być ukierunkowane przede wszystkim na redukcję ryzyka OZT. W przypadku podejrzenia OZT dziecko wymaga pilnej hospitalizacji w oddziale pediatrycznym lub gastroenterologicznym. Jeżeli ciężka hipertriglicerydemia nie przebiega z objawami klinicznymi ostrego zapalenia trzustki, pacjent powinien zostać skierowany do pediatrycznego oddziału diabetologii, endokrynologii lub chorób metabolicznych, w celu dalszej, pogłębionej diagnostyki i leczenia. W leczeniu ciężkiej hipertriglicerydemii stosuje się: insulinę w dawce 0,02 j./kg m.c./h, glukozę dożylnie w dawce 2-3 mg/kg m.c./min oraz heparynę niefrakcjonowaną w dawce 15 j./kg m.c./h. Terapię należy kontynuować nie dłużej niż 48 godzin. Równolegle wskazane jest włączenie doustnego leczenia hipolipemizującego - fenofibratu lub statyny, w zależności od wieku pacjenta. Fenofibrat zaleca się u dzieci powyżej 10. roku życia, natomiast u dzieci w wieku 6–9 lat preferowane jest stosowanie statyn według schematów analogicznych do stosowanych w hipercholesterolemii rodzinnej. Działanie kwasów omega-3 w ciężkiej hipertriglicerydemii jest ograniczone, a ich skuteczność w populacji dzieci i młodzieży nie została jednoznacznie potwierdzona. Ponadto należy pamiętać, że preparaty omega-3 stanowią dodatkowe źródło tłuszczu w diecie, co przy bardzo wysokich stężeniach TG (szczególnie >2000 mg/dl) może utrudniać kontrolę metaboliczną, a w skrajnych przypadkach nawet nasilać hipertriglicerydemię. Z tego względu w ciężkiej hipertriglicerydemii nie są one rekomendowane [699]. W sytuacji braku możliwości hospitalizacji można rozważyć podanie heparyny drobnocząsteczkowej podskórnie w dawce terapeutycznej pod kontrolą specjalistyczną.

Uncorrected Proof

Warto też zaznaczyć, że trwają badania nad nowymi, innowacyjnymi lekami – inhibitorami apolipoproteiny C3 – olezarsenem i plozasiranem w populacji dziecięcej z ciężką HTG. Trwa badanie 3 fazy z zastosowaniem olezarsenu u dzieci z rozpoznaną FCS (NCT07727538) ze stężeniem TG ≥880 mg/dl (≥10 mmol/l). Jest to badanie otwarte z dwiema kohortami: 12–17 lat oraz 2–11 lat. Ma objąć około 12 pacjentów; rozpoczęło się w lipcu 2026, a zakończenie planowane jest na 2031 rok. W przypadku plozasiranu EMA uzgodniła plan badań pediatrycznych (PIP, decyzja P/0071/2024), ale badania odroczono do czasu rejestracji u dorosłych, co oficjalnie nastąpiło 22 czerwca 2026 r.

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego hipertriglicerydemii należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych (ALT, AST) oraz kinazy kreatynowej (CK). Kontrolne badania laboratoryjne wraz z oceną tolerancji leczenia powinny zostać wykonane po 4–12 tygodniach, następnie co około 3 miesiące w pierwszym roku terapii, a w kolejnych latach co 6 miesięcy. Pacjenci z ciężką hipertriglicerydemią wymagają stałej, długoterminowej opieki specjalistycznej poradni lipidowej.

Plazmafereza może być rozważana jako metoda szybkiego obniżenia stężenia triglicerydów u dzieci w ciężkim stanie ogólnym, zwłaszcza w przebiegu ostrego zapalenia trzustki, wstrząsu lub zagrożenia niewydolnością narządową. Postępowanie to stosuje się w wybranych przypadkach skrajnej hipertriglicerydemii, gdy leczenie zachowawcze nie przynosi efektu [699,701] (**Tabela 53**, **Rozdział 10.8**).

11.1.6. Postępowanie z podwyższoną lipoproteiną(a) u dzieci

Podwyższone stężenie Lp(a) jest w dużej mierze (70-90%) uwarunkowane genetycznie i zależne od wariantów genu *LPA*, stanowiąc niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [155] (**Rozdział 9.2**). Po urodzeniu stężenie Lp(a) jest niskie, co jest związane z niepełną ekspresją genu *LPA*. Pełna ekspresja genowa zostaje osiągnięta po 18-24 miesiącu życia, a stabilizacja jego stężenia zachodzi około 2-5 rż, jednak stężenie Lp(a) w populacji pediatrycznej może wykazywać zmienność, szczególnie w okresie dojrzewania [702-704].

Wskazaniem do oznaczenia stężenia Lp(a) u dzieci po 5. roku życia jest:

- podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej (FH),
- pokrewieństwo I stopnia z osobą z wysokim stężeniem Lp(a) (≥125 nmol/l/≥50 mg/dl),
- przebyty przez dziecko udar niedokrwienny mózgu,
- obecność chorób naczyniowych,

Uncorrected Proof

- dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnych (<55 rż.) incydentów sercowo-naczyniowych.

Identyfikacja tych czynników pozwala na wczesne wyodrębnienie grupy dzieci obciążonych podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i wdrożenie odpowiedniego nadzoru klinicznego. W wytycznych PTK/PTL 2024 dotyczących diagnostyki i postępowania z podwyższonymi stężeniami Lp(a) [155] po raz pierwszy na świecie rekomendowano (IIa C - co jest również elementem niniejszych Wytycznych – **Tabela 33**), by rozważyć oznaczenie Lp(a) u dzieci i młodych dorosłych <18 rż, w celu optymalizacji leczenia niefarmakologicznego, ale co równie ważne diagnostyki kaskadowej i rozpoznania krewnych pierwszego stopnia (rodziców, dziadków), u których stwierdzenie podwyższonego stężenia Lp(a) wiąże się z ponowna oceną ryzyka i odpowiednimi decyzjami terapeutycznymi, by uniknąć pierwszego lub kolejnego incydentu sercowo-naczyniowego.

W przypadku stężenia Lp(a) ≥125 nmol/l (≥50 mg/dl) zalecana jest opieka w specjalistycznej poradni lipidowej dla dzieci, Kolejnym etapem postępowania jest oznaczenie pełnego lipidogramu oraz intensyfikacja działań niefarmakologicznych, obejmujących promocję zdrowego stylu życia, utrzymanie prawidłowej masy ciała. Konieczna jest również optymalna kontrola chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość czy inne postacie dyslipidemii, których niewyrównanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wskazane jest również wykonanie tego badania u krewnych I stopnia jako elementu diagnostyki kaskadowej. Ze względu na prozakrzepowe właściwości Lp(a), wynikające m.in. z hamowania fibrynolizy, w uzasadnionych przypadkach, szczególnie u dzieci z obciążonym wywiadem zakrzepowo-zatorowym, zasadne jest rozważenie konsultacji hematologicznej.

Dostępne badania kohortowe wskazują, że podwyższone stężenie Lp(a) oznaczone w pierwszych dwóch dekadach życia wiąże się z około dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w wieku późniejszym. Natomiast współistnienie wysokiego stężenia Lp(a) z podwyższonym stężeniem LDL-C zwiększa je ponad czterokrotnie [705]. W badaniach populacyjnych wykazano ponadto, że efekt ten jest najbardziej nasilony przy wyższych wartościach LDL-C >135 mg/dl (3,5 mmol/l), a jeszcze jest wyraźniejszy przy stężeniach ≥210 mg/dl (5,5 mmol/l), co potwierdza addytywne działanie Lp(a) i LDL-C jako czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [706]. Stąd wysokie stężenie Lp(a) należy traktować jako istotny modyfikator ryzyka sercowo-naczyniowego (**Rozdział 9.2**). W związku z tym stężenie Lp(a) ≥125 nmol/l (≥50 mg/dl), stanowi wskazanie do

Uncorrected Proof

włączenia leczenia hipolipemizującego u dzieci w wieku ≥8 lat w przypadku współistnienia stężenia LDL-C ≥160 mg/dl, zgodnie z zasadami intensyfikacji prewencji pierwotnej w grupach podwyższonego ryzyka (Tabela 61).

Tabela 61. Kryteria diagnostyczne i rekomendowane postępowanie przy podwyższonym stężeniu Lp(a) w populacji pediatrycznej.

Rekomendacje	Klasa	Poziom
Wskazaniem do oznaczenia stężenia Lp(a) u dzieci w wieku ≥5 r.ż. jest: rozpoznanie FH; przebyty przez dziecko udar niedokrwienny mózgu; obecność chorób naczyniowych; pokrewieństwo I° z osobą z wysokim stężeniem Lp(a); dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnych incydentów sercowo-naczyniowych	**I**	**C**
Należy rozważyć oznaczenie stężenie Lp(a) możliwie jak najwcześniej, nawet u osób poniżej 18 r.ż., w celu oceny ryzyka, wykonania diagnostyki kaskadowej, monitorowania i modyfikacji stylu życia.	**IIa**	**C**
Należy rozważyć włączenie leczenia hipolipemizującego u dzieci ≥8 lat ze stężeniem Lp(a) ≥125 nmol/l (≥50 mg/dl), w przypadku LDL-C ≥160 mg/dl.	**IIa**	**C**

11.2. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe

Nadciśnienie tętnicze oraz hipercholesterolemia stanowią kluczowe, modyfikowalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, których jednoczesna kontrola stanowi fundament prewencji pierwotnej i wtórnej. Zgodnie z wynikami badania WOBASZ II, oba zaburzenia współistnieją u 32,2% dorosłych Polaków, przy czym częstość ich współwystępowania wykazuje ścisłą korelację z wiekiem, przekraczając odsetek 50% u osób powyżej 60. roku życia [707]. Jednoczesna skuteczna kontrola obu czynników ryzyka tj. nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii raportowana jest zaledwie u 5,4% obciążonej populacji, co jest pochodną niedostatecznego upowszechnienia farmakoterapii – leczenie hipotensyjne otrzymuje 59%, a hipolipemizujące jedynie 31% pacjentów. Analizy wykazują, iż wyższe wykształcenie oraz rozpoznana choroba układu krążenia sprzyjają skuteczności podejmowanych interwencji, natomiast palenie tytoniu istotnie utrudnia uzyskanie optymalnych wyników leczenia [707]. Podsumowując, badanie WOBASZ II ujawniło znaczną skalę współwystępowania nadciśnienia i zaburzeń lipidowych przy jednoczesnym niskim stopniu osiągania celów terapeutycznych w Polsce [707]. Wstępne wyniki badania WOBASZ-3, wykazały, że o ile w nadciśnieniu tętniczym obserwujemy znaczącą poprawę (wartości docelowe osiąga aż 56.4%), to liczba osób z hipercholesterolemią praktycznie się nie zmieniła (56,3%), a po zawale lub udarze docelowe LDL-C <55 mg/dl osiąga mniej niż co piąty pacjent [708].

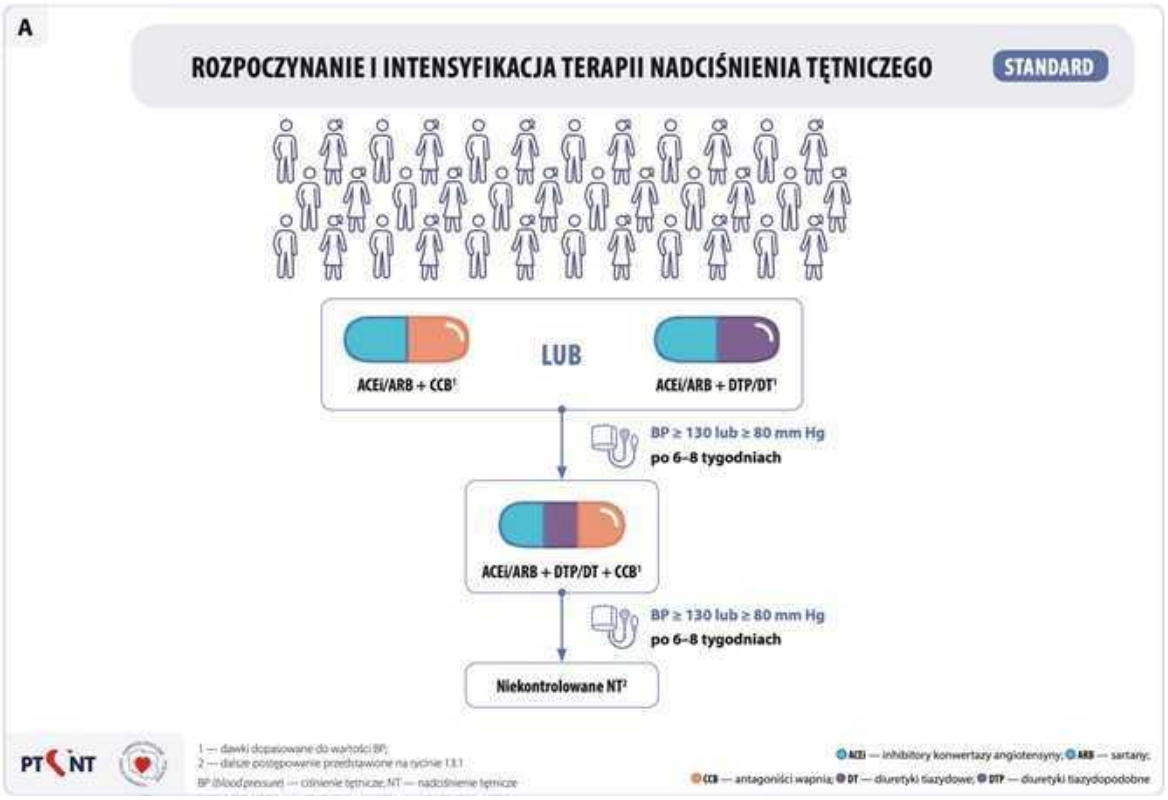
Uncorrected Proof

Skuteczne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego stanowi kluczową interwencję, która w sposób istotny redukuje ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [709]. Z tego względu niezwykle istotne jest niezwłoczne wdrożenie leczenia hipotensyjnego u wszystkich pacjentów z prawidłowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym. Osoby z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (120-139/70-89 mm Hg w pomiarach gabinetowych) winni podjąć działania niefarmakologiczne sprzyjające jego redukcji [709]. Farmakoterapię należy wprowadzić u osób z rozpoznanym nadciśnieniem, a także rozważyć jej zastosowanie u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których wartości ciśnienia utrzymują się w granicach 130–139/80–89 mmHg po trzech miesiącach postępowania niefarmakologicznego [709]. U większości chorych docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny mieścić się w przedziale 120–129/70–79 mmHg. W określonych przypadkach uzasadnione jest ustalenie zindywidualizowanych, bardziej liberalnych założeń, obejmujących na przykład ciśnienie skurczowe w zakresie 130–139 mmHg (m. in. osoby w wieku 80 lat i więcej, osoby z zespołem kruchości) [709].

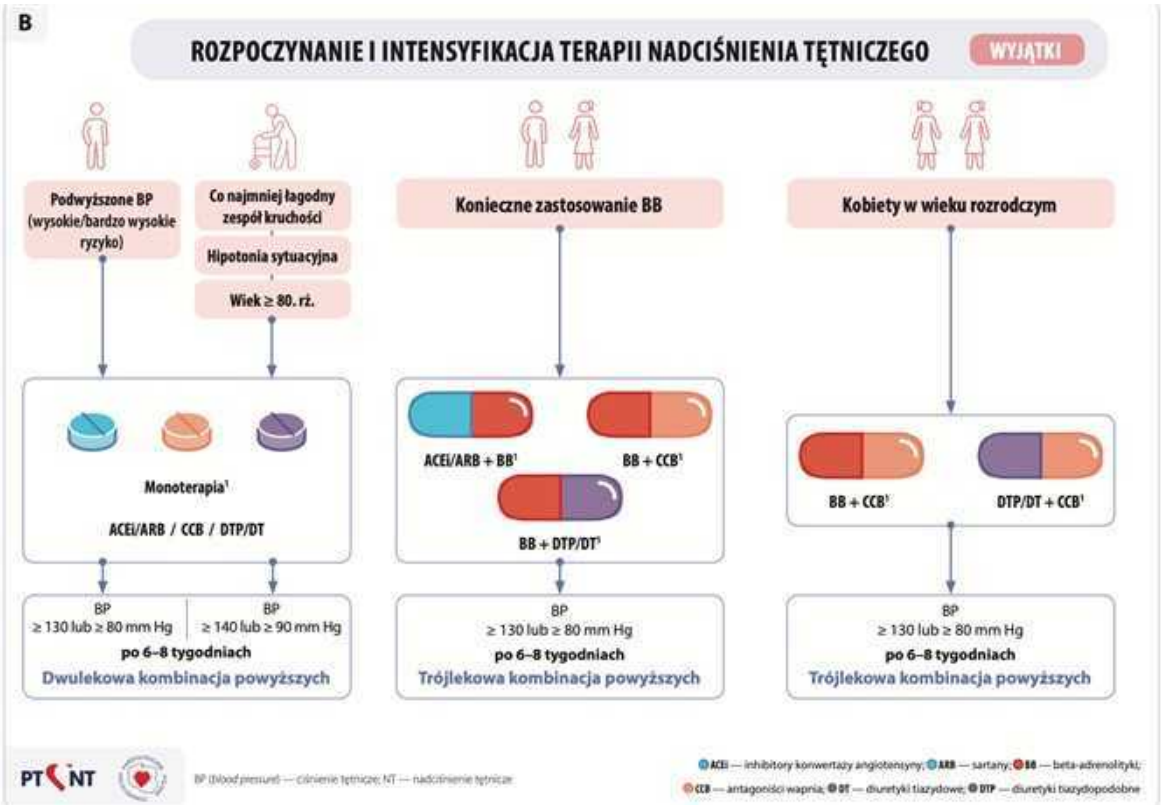
Ze względu na fakt, iż większość leków stosowanych w monoterapii obniża ciśnienie tętnicze o mniej niż 20/10 mmHg – i to zaledwie u połowy pacjentów – standardem staje się leczenie skojarzone. Zaleca się rozpoczynanie terapii od preparatów złożonych (SPC), co zapewnia szybsze osiągnięcie celów terapeutycznych oraz sprzyja lepszej współpracy pacjenta z lekarzem [709]. Odstępstwo od tej zasady stanowią m. in. osoby w złym stanie ogólnym lub dotknięte zespołem kruchości, u których decyzje o sposobie leczenia podejmuje się indywidualnie. Do grup leków o udowodnionej skuteczności w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), antagoniści receptora AT1 (sartany), antagoniści wapnia (CCB), diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne oraz leki beta-adrenolityczne [709]. Trzy pierwsze grupy stanowią fundament terapii jako leki pierwszego wyboru. Podstawowa strategia leczenia nadciśnienia tętniczego przedstawiona jest na **Rycinie 46**, natomiast wyjątki postępowania przedstawiono na **Rycinie 47**.

Uncorrected Proof

Rycina 46. Podstawowa strategia leczenia nadciśnienia tętniczego według PTNT/PTK [709].



Rycina 47. Wyjątki w leczeniu nadciśnienia tętniczego według PTNT/PTK [709].



Uncorrected Proof

Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego oraz dyslipidemii powoduje „geometryczny wzrost" ryzyka sercowo-naczyniowego, nawet w przypadkach, gdy udaje się zapewnić osiągnięcie celów terapeutycznych w zakresie ciśnienia tętniczego. W badaniu kohortowym obejmującym 63,091 osób poddawanych badaniom profilaktycznym wykazano, iż wyższe stężenie triglicerydów lub cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l skojarzone było z większą częstością występowania nadciśnienia tętniczego o około 6%, podczas gdy stężenie cholesterolu frakcji HDL wykazywało korelację ujemną [710]. Nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej otyłości i cukrzycy, dyslipidemia - charakteryzująca się głównie wysokim stężeniem LDL-C i niskim HDL-C - jest zjawiskiem powszechnym [711].

Niezwykle istotne jest, aby zarówno ciśnienie tętnicze, jak i parametry gospodarki lipidowej znajdowały się pod ścisłą kontrolą. Randomizacja mendlowska przeprowadzona wśród 423,821 uczestników UK-Biobanku wykazała niezależną i sumaryczną redukcję ryzyka w przypadku jednoczesnego obniżenia stężenia LDL-C (szlak statyn/PCSK9) oraz ciśnienia tętniczego (szlak beta-adrenolityków/antagonistów wapnia) [712]. Nie stwierdzono interakcji osłabiających to działanie, a jedynie korzyść addytywną w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym, udarom, niewydolności serca, przewlekłej chorobie nerek oraz otępieniu. Metaanaliza badań klinicznych z 2024 roku u pacjentów z nadciśnieniem i hipercholesterolemią wykazała, iż preparat złożony antagonisty wapnia ze statyną zapewniało istotniejszą redukcję LDL-C i ciśnienia rozkurczowego niż stosowanie tych leków za pomocą osobnych tabletek [713]. Terapia trójskładnikowa (dwa leki hipotensyjne i statyna w jednej tabletce) skutkowała największym obniżeniem ciśnienia bez zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Niestety, preparaty złożone, łączące statynę z jednym lub dwoma lekami hipotensyjnymi, są w Polsce wciąż mało rozpowszechnione, co wynika głównie z ograniczonej dostępności różnych kombinacji leków i dawek oraz braku refundacji.

DO ZAPAMIĘTANIA:

- Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych prowadzi do geometrycznego wzrostu zagrożenia zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. W praktyce klinicznej kluczowe jest odejście od izolowanej oceny poszczególnych parametrów na rzecz całościowego szacowania ryzyka, gdyż nawet niewielkie odchylenia w profilu lipidowym przy współistniejącym nadciśnieniu tętniczym istotnie potęgują prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Uncorrected Proof

- Równoczesne dążenie do osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL przynosi sumaryczne korzyści zdrowotne. Skojarzone obniżanie obu parametrów redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe w stopniu znacznie wyższym niż leczenie każdego z tych czynników z osobna.
- Należy dążyć do wczesnego i zdecydowanego wdrażania farmakoterapii zarówno hipotensyjnej, jak i hipolipemizującej. Skuteczna profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wymaga konsekwentnego monitorowania postępów leczenia aż do momentu uzyskania optymalnych wartości klinicznych w obu zakresach.

11.3. Zaburzenia lipidowe a choroba otyłościowa

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje otyłość jako przewlekłą, złożoną chorobę spowodowaną nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie, która prowadzi do rozwoju szeregu poważnych powikłań, między innymi chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2. Otyłość wynika z utrzymującego się przez długi czas nieprawidłowego bilansu energetycznego tzn. stanu, w którym podaż energii przewyższa wydatek energetyczny [714,715]. W celu rozpoznania otyłości i określenia jej stopnia wykonuje się pomiary masy ciała i wzrostu, aby wyliczyć wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI) – masa ciała (kg)/wzrost² (m²) (**Tabela 62**). Dodatkowymi parametrami do oceny typu otyłości (brzuszna, udowo-pośladkowa) są obwód talii i obwód bioder [715]. Prawidłowy obwód talii dla populacji europejskiej to <80cm dla kobiet i <94cm dla mężczyzn. Coraz powszechniej wykonuje się również pomiary określające procentową zawartość tkanki tłuszczowej.

Tabela 62. Ocena stopnia odżywienia u osób dorosłych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

BMI (kg/m^2)	**Stopień odżywienia**
<18,5	niedowaga
18,5–24,9	prawidłowa masa ciała
25,0–29,9	nadwaga
30,0–34,9	otyłość I stopnia
35,0–39,9	otyłość II stopnia
>40	otyłość III stopnia (tzw. otyłość olbrzymia)

Nadwaga i otyłość stanowią ogromny problem epidemiologiczny na świecie i w Polsce. W roku 2019, według danych Głównego Urzędu Statystycznego, w Polsce - 56,6% osób powyżej 15. rż. miało nadwagę lub otyłość (otyłość - 18,5% osób) [3]. Według prognoz

Uncorrected Proof

zawartych w raporcie *"World Obesity Atlas"* przewiduje się znaczny wzrost odsetka osób z otyłością w Polsce w 2035 roku (ponad 35% dorosłych mężczyzn i ponad 25% dorosłych kobiet będzie spełniało kryteria rozpoznania otyłości) [717]. Już teraz dostępne wyniki ankietowe prawie 3,7 mln osób z programu „Moje Zdrowie" wskazują, że 61,5% osób w Polsce ma nadwagę lub otyłość, w tym samą chorobę otyłościową 25,2%, co potwierdzają także wyniki dla prawie 213,000 respondentów 10-tki dla Serca (10-tki dla Zdrowia) – wskazujące na 58,3% osób z nadwaga i otyłością [530] oraz wstępnie ogłoszone wyniki badania WOBASZ-3 - nadwagę ma ok. 39% dorosłych, otyłość 21% (łącznie 18.1 mln osób; w tym otyłość brzuszna ok. 37% populacji – 11 mln osób) [708]. Stąd, tak ważna jest profilaktyka otyłości i jej wczesne leczenie po rozpoznaniu [718].

Otyłość bardzo często wiąże się z występowaniem zespołu metabolicznego, czyli współistnienia kilku czynników predysponujących do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [69]. U osób z otyłością brzuszną należy szukać pozostałych składowych zespołu metabolicznego [719]. Zgodnie z definicją polskich ekspertów z 2022 r. zespół metaboliczny rozpoznajemy gdy wartość BMI jest ≥30 kg/m^2 lub obwód talii wynosi ≥88 cm u kobiet lub ≥102 cm u mężczyzn oraz występują co najmniej dwa z poniższych kryteriów:

1) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥130 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥85 mmHg w pomiarach w poradni/szpitalu lub skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥130 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥80 mmHg w pomiarach domowych lub przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych;

2) stężenie glukozy we krwi żylnej na czczo ≥100 mg/dl (≥5,6 mmol/l) i/lub stężenie glukozy we krwi żylnej w 2 godzinie testu doustnego obciążenia 75g glukozy ≥140mg/dl (≥7,8 mmol/l) i/lub odsetek hemoglobiny glikowanej we krwi ≥5,7 lub przyjmowanie leków przeciwhiperglikemicznych;

3) stężenie cholesterolu nie-HDL we krwi ≥ 130 mg/dl (≥3,4 mmol/l) lub przyjmowanie leków hipolipemizujących [69].

Opublikowana analiza badania populacyjnego Białystok PLUS (2110 losowo wybranych dorosłych mieszkańców miasta Białystok rekrutowanych od 2018 roku) wykazała, że zespół metaboliczny był zdiagnozowany u 22,1% uczestników używając obu definicji. Ponadto, 13,1% badanych spełniało kryteria zespołu metabolicznego z konsensusu ekspertów z 2009 r. i 5,1% spełniało kryteria z 2022 r. [720].

Uncorrected Proof

11.3.1. Zaburzenia lipidowe w otyłości

W otyłości, jak też w cukrzycy typu 2, charakterystycznym zaburzeniem metabolizmu lipidów jest aterogenna dyslipidemia, charakteryzująca się w profilu lipidowym podwyższonym stężeniem triglicerydów (a właściwie lipoprotein bogatych w triglicerydy - TRLs), obniżonym stężeniem HDL-C i obecnością małych, gęstych cząsteczek LDL-C (**Rozdział 5**). Wartość BMI oraz obwód talii koreluje ze stężeniami parametrów lipidowych we krwi w szczególności ze stężeniem triglicerydów [721,722]. Zaburzenia lipidowe w otyłości wynikają głównie z nieprawidłowej funkcji tkanki tłuszczowej jako „bufora energetycznego", zmiany dystrybucji tkanki tłuszczowej oraz braku hamującego wpływu insuliny na proces lipolizy. Jedną z głównych funkcji tkanki tłuszczowej jest magazynowanie energii pod postacią triglicerydów. Zmniejszona zdolność magazynowania triglicerydów przez tkankę tłuszczową w otyłości prowadzi do ektopowego gromadzenia tłuszczu w innych narządach m.in. w wątrobie, w mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej nasierdziowej. Dodatkowo w otyłości obserwuje się nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej. Komórki trzewnej tkanki tłuszczowej są większe, mają większą aktywność metaboliczną, wydzielają więcej prozapalnych adipokin oraz uwalniają więcej wolnych kwasów tłuszczowych niż komórki tkanki tłuszczowej podskórnej. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie stymuluje syntezę i wydzielanie lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i triglicerydów, a także dochodzi do zwiększenia stężenia LDL-C powstałego z VLDL [721,722]. Dodatkowo insulinooporność i przewlekłe zapalenie o małej aktywności wpływają na aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL) w śródbłonku naczyń włosowatych tkanki mięśniowej i tłuszczowej, co utrudnia rozpad TRLs (takich jak chylomikrony i VLDL) i sprzyja wzrostowi ich stężenia we krwi [721,722]. W wyniku nadprodukcji VLDL przez wątrobę dochodzi do zwiększonej aktywacji białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP). Działanie CETP polega na wymianie triglicerydów pomiędzy VLDL a cząsteczkami HDL. Małe, niestabilne, bogate w triglicerydy cząsteczki HDL są bardziej podatne na hydrolizę przez lipazę wątrobową oraz są szybciej usuwane z krążenia przez nerki, co w konsekwencji daje niskie stężenie HDL-C we krwi [721,722].

11.3.2. Aktualne wytyczne leczenia otyłości

Celem leczenia nadwagi i otyłości jest poprawa ogólnego stanu zdrowia i zapobieganie rozwojowi licznych chorób i powikłań związanych z otyłością, w tym cukrzycy typu 2. Ponadto, nadwaga i otyłość należą do istotnych czynników zwiększających ryzyko chorób

Uncorrected Proof

układu sercowo-naczyniowego [723]. Aby osiągnąć cel leczenia nadwagi i otyłości, konieczna jest redukcja masy tkanki tłuszczowej. Cel ten powinien być ustalany indywidualnie, uwzględniający stopień otyłości, powikłania zdrowotne otyłości, preferencje pacjenta, możliwości ekonomiczne, a także przeciwskazania do danego typu leczenia. Ważnym elementem terapii jest uświadomienie, że jest to terapia przewlekła, wymagająca zmiany stylu życia, zaangażowania pacjenta, a także często osób bliskich/rodziny. Leczenie otyłości wymaga współpracy z dietetykiem, fizjoterapeutą oraz psychologiem. Analogicznie jak w terapii cukrzycy, wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia otyłości, powinny być podejmowane wspólnie z pacjentem, po uzyskaniu jego akceptacji. Leczenie otyłości obejmuje postępowanie niefarmakologiczne, farmakoterapię, metody endoskopowe oraz chirurgię bariatryczną.

Leczenie niefarmakologiczne nadwagi i otyłości

Wszystkie zalecenia towarzystw naukowych dotyczące leczenia otyłości podkreślają znaczenie w terapii otyłości postępowania behawioralnego, obejmującego leczenie dietetyczne/żywieniowe oraz odpowiednio dostosowaną aktywność fizyczną, zależną od stopnia otyłości [724-727]. Ważne elementy postępowania behawioralnego to również odpowiednia ilość godzin snu, unikanie stresu, zaprzestanie palenia tytoniu oraz picia alkoholu [725]. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*American Diabetes Association*, ADA) jednoznacznie wskazują, że interwencje dietetyczne i behawioralne powinny być stosowane jako leczenie pierwszego wyboru u osób z nadwagą i otyłością. Utrata masy ciała rzędu 3–7% wiąże się z poprawą glikemii, ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego, a utrata >10% masy ciała może prowadzić do remisji cukrzycy typu 2 oraz znaczącej poprawy rokowania w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego i jakości życia [724]. Z danych z piśmiennictwa wynika, że skuteczność postępowania behawioralnego jest ograniczona i najczęściej krótkotrwała - średnia redukcja masy ciała w wyniku postępowania behawioralnego wynosi od 3-5% [728]. Mamy jednak dowody, że uzyskanie trwałej redukcji masy ciała w wyniku postępowania behawioralnego w otyłości istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy. Przykładem jest badanie *Diabetes Prevention Program* (DPP), którego celem było oceny efektu modyfikacji stylu życia, przy uzyskaniu co najmniej 7% redukcji masy ciała (interwencja behawioralna polegająca na zmniejszeniu kaloryczności diety o 450 kcal, zmianie nawyków żywieniowych, zwiększeniu aktywności fizycznej -150 minut/tydzień, zaprzestaniu palenia, prowadzona przy współpracy całego zespołu terapeutycznego) na ryzyko wystąpienia cukrzycy w obserwacji prospektywnej. Badanie było przeprowadzone w trzech grupach (interwencja

Uncorrected Proof

behawioralna, metformina, placebo) u osób ze stanem przedcukrzycowym i otyłością (średnie BMI 34 kg/m2). Główny wynik badania to znacząca redukcja progresji do cukrzycy (o 58%) w grupie z interwencją behawioralną w 3-letniej obserwacji, w porównaniu do placebo [729]. W grupie, w której do prewencji cukrzycy w badaniu DPP stosowano metforminę i standardowe rekomendacje dotyczące postępowania behawioralnego, po 3 latach zaobserwowano 31% redukcję zapadalności na cukrzycę vs. placebo. Co ciekawe, dalsza obserwacja osób włączonych do badania DPP, znanego jako badanie obserwacyjne *DPP Outcome Study* (DPPOS) wykazała częściowo utrzymujący się korzystny efekt interwencji behawioralnej na opóźnienie rozwoju cukrzycy nawet po 21 latach obserwacji [730].

Ważną składową leczenia behawioralnego jest leczenie żywieniowe, które w przypadku otyłości obejmuje zawsze zmniejszenie kaloryczności diety z zachowaniem zalecanych proporcji składników odżywczych [724-727]. Bardzo ważne jest indywidualne ustalenie deficytu energetycznego celem stopniowej i bezpiecznej redukcji masy ciała. Rekomenduje się, aby średnia redukcja masy ciała wynosiła od 5-10% w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy leczenia [726]. Zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych, nie ma uniwersalnej diety dla wszystkich osób z otyłością – najlepsze wydają się: dieta śródziemnomorska, dieta DASH, dieta fleksitariańska (tzw. elastyczny wegetarianizm, który polega na opieraniu jadłospisu na produktach roślinnych przy jednoczesnym ograniczeniu – ale nie całkowitym wyeliminowaniu – mięsa i produktów odzwierzęcych) i inne diety zawierające jak najmniejszą zawartość składników przetworzonych, cukrów prostych, nasyconych kwasów tłuszczowych (**Rozdział 7.5, Tabela 19**). Jednocześnie rekomenduje się zwiększenie stosowania w diecie błonnika pokarmowego, uzupełnienia brakujących mikroelementów, co ma szczególne znaczenie przy długotrwałym leczeniu otyłości [724-727]. Niepolecane są natomiast diety o dużych restrykcjach kalorycznych oraz głodówki. Należy zwrócić uwagę, że obecnie stosowane leki stosowane do terapii otyłości mogą powodować znaczną redukcję masy ciała, w związku z tym dieta musi zawierać odpowiednią ilość białka [731].

Aktywność fizyczna jest zalecanym elementem terapii behawioralnej, ale jak wspomniano powyżej musi być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta. Pacjenci ze znaczną masą ciała, utrudniająca swobodne poruszanie się, szczególnie w początkowym etapie terapii otyłości powinni mieć indywidualnie zaplanowany program usprawniający, zachęcający do podejmowania aktywności fizycznej (**Rozdział 9.1**). W dalszej terapii, ważne jest aby łączyć wysiłek tlenowy z wysiłkiem oporowym, aby zapewnić odpowiednią masę mięśniową, przy dużej utracie masy ciała. Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), gdy postępowanie niefarmakologiczne w leczeniu otyłości nie skutkuje wystarczającą

Uncorrected Proof

redukcją masy ciała, nie należy zwlekać z wdrożeniem leczenia farmakologicznego lub kwalifikacją do chirurgii metabolicznej [724].

Leczenie farmakologiczne nadwagi i otyłości

Obecnie w Polsce zarejestrowane są następujące leki do terapii otyłości: leki inkretynowe - liraglutyd, semaglutyd, tirzepatyd, preparat złożony składający się z chlorowodorku naltrexonu oraz chlorowodorku bupropionu oraz orlistat. Wskazaniem do farmakologicznego leczenia otyłości, jak wspomniano powyżej, jest brak efektu postępowania behawioralnego u osób z otyłością (BMI≥30kg/m2) oraz nadwagą (BMI≥27kg/m2), przy współistnieniu przynajmniej jednego powikłania otyłości [725].

Lekiem najwcześniej zarejestrowanym do leczenia otyłości był orlistat, którego mechanizm działania opiera się na hamowaniu lipaz przewodu pokarmowego. Orlistat działa w świetle żołądka i jelita cienkiego i hamuje wchłanianie tłuszczów. Lek ten nie hamuje apetytu. W badaniu XENDOS orlistat (3 x 120mg) w połączeniu z interwencją behawioralną spowodował większą redukcję masy ciała i zmniejszył ryzyko rozwoju cukrzycy w porównaniu do placebo o 37% [732]. Redukcja masy ciała w 4-letniej obserwacji wynosiła średnio 2,8 kg. Jednak ze względu na objawy uboczne związane ze stosowaniem leku (objawy ze strony przewodu pokarmowego, biegunki tłuszczowe) stosowanie tego preparatu jest ograniczone.

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu otyłości jest preparat złożony składający się z chlorowodorku naltrexonu oraz chlorowodorku bupropionu. Lek ten hamuje apetyt i w konsekwencji przyjmowanie pokarmu, wykorzystując głównie mechanizm ośrodkowy. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, obie substancje czynne działają głównie w dwóch obszarach mózgu – jądro łukowate i mezolimbiczny dopaminergiczny układ nagrody. W randomizowanym badaniu klinicznym COR-1 u pacjentów z otyłością lub nadwagą, nalterxon/bupropion (16mg/180mg) stosowany 2x dziennie w porównaniu do placebo spowodował w obserwacji 56-tygodniowej 6,1% redukcję masy ciała (1,3% w grupie z placebo) [733]. Należy zaznaczyć, że częstość głównych objawów ubocznych (bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty) byłą wyższa w grupie aktywnie leczonej w porównaniu do placebo (20,1 vs. 9,6%) [733].

Prawdziwym przełomem w terapii otyłości była rejestracja nowych leków do terapii otyłości. Należą do nich – agoniści receptora GLP-1 (GLP-1RA) – liraglutyd i semaglutyd oraz podwójny agonista receptorów dla GLP-1 oraz GIP (glukozozależny peptyd insulinotropowy) – tirzepatyd [734-736]. Mechanizm działania GLP-1RA obejmuje szereg mechanizmów ważnych w terapii otyłości. Receptory dla GLP-1 występują w wielu tkankach, między innymi

Uncorrected Proof

w przewodzie pokarmowym, trzustce, sercu, naczyniach krwionośnych i mózgu. Stosowanie tej grupy leków powoduje zmniejszenie uczucia głodu, zwiększenie uczucie sytości poprzez bezpośrednie działanie w ośrodkowym układzie nerwowym, ponadto zwolnienie opróżnianie żołądka, a także zwiększenie zależnej od glukozy sekrecji insuliny. Efektem działania tych leków jest istotny spadek masy ciała u większości osób oraz poprawa metabolizmu glukozy. Ponadto w badaniach klinicznych wykazano ich działanie kardio- i nefroprotekcyjne [737].

Pierwszym lekiem zarejestrowanym do terapii otyłości z leków inkretynowych był liraglutyd. W 56-tygodniowym badaniu SCALE u osób z otyłością lub nadwagą wykazano, że liraglutyd (3 mg 1x dz. podawany podskórnie) spowodował 8,0% redukcję masy ciała vs. 2,6% w grupie z placebo [734]. Objawy uboczne, głównie ze strony przewodu pokarmowego występowały częściej w grupie z liraglutydem, co spowodowało przerwanie leczenia u 9,9% pacjentów i było większe niż w grupie z placebo (3,8%) [734]. Kolejnym lekiem był semaglutyd, który w 68-tygodniowym badaniu (badanie STEP I) u osób z otyłością lub nadwagą, w dawce 2,4 mg 1x na tydzień podawanej podskórnie, spowodował spadek masy ciała o 14,9% (w grupie placebo – spadek o 2,4%). Główne objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego występowały istotnie rzadziej i były powodem przerwania terapii u 4,5% osób w grupie aktywnie leczonej w porównaniu do 0,2% w grupie placebo [735].

Lekiem, który został zarejestrowany i jest stosowany w Polsce również do leczenia otyłości jest tirzepatyd, podwójny agonista dla receptora GLP-1 i GIP. Należy on także do leków inkretynowych i oprócz opisanych wcześniej mechanizmów działania związanych z pobudzeniem receptora GLP-1, wpływa prawdopodobnie bezpośrednio na metabolizm tkanki tłuszczowej, co może potencjalizować jego działanie w aspekcie terapii otyłości. W badaniu SURMONT, trwającym 72 tygodnie, oceniano wpływ tirzepatydu w dawce 5mg, 10 mg, 15 mg na masę ciała u osób z nadwagą lub otyłością. Wykazano zależną od dawki redukcję masy ciała, która wynosiła odpowiednio dla kolejnych dawek 15%, 19,5% i 20,9% (spadek masy ciała w grupie z placebo – 3,9%). Objawy uboczne obejmowały głównie objawy ze strony przewodu pokarmowego o małym i średnim nasileniu i były powodem przerwania terapii u 4,3% osób przy dawce 5 mg, 7,2% przy dawce 10 mg i 6,1% przy dawce 15 mg (2,6% w grupie placebo) [736]. Wszystkie wyżej wymienione badania dotyczyły osób z nadwagą lub otyłością, bez współistniejącej jeszcze cukrzycy. Bardzo ważnym badaniem dotyczącym stosowania leków inkretynowych w terapii otyłości jest badanie SELECT z semaglutydem w dawce 2.4 mg, w którym oceniano wpływ na powikłania sercowo–naczyniowe. Badanie trwało średnio 40 tygodni i było przeprowadzone w grupie 17,604 osób z nadwagą/otyłością i zdiagnozowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Główny wynik badania to znamienna statystycznie

Uncorrected Proof

redukcja występowania pierwszorzędowego 3-punktowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) o 20%, co wskazuje, że terapia semaglutydem zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe –u pacjentów z otyłością bez rozpoznanej jeszcze cukrzycy [738].

W świetle powyższych i wielu innych opublikowanych wyników badań, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) rekomenduje stosowanie leków inkretynowych do terapii otyłości w prewencji cukrzycy typu 2, jak również do terapii otyłości w cukrzycy [725]. Zaleca się, w przypadku BMI ≥27 kg/m2 i obecności stanu przedcukrzycowego, oprócz leczenia behawioralnego, rozważenie farmakoterapii z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1 o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 w tej grupie osób (liraglutyd, semaglutyd, tirzepatyd). Ponadto, biorąc pod uwagę wspólną patogenezę otyłości, cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych u osób z otyłością bez rozpoznanej jeszcze cukrzycy, ale z chorobami sercowo-naczyniowymi, z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym stanem przedcukrzycowym, należy rozważyć farmakoterapię otyłości z zastosowaniem agonisty receptora GLP-1 o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko sercowo- naczyniowe w tej grupie osób (semaglutyd) [725]. U każdego pacjenta z rozpoznaną cukrzycą, którego BMI wynosi ≥27 kg/m2, należy rozważyć farmakoterapię z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, biorąc pod uwagę przeciwhiperglikemiczne działanie tych leków. W przypadku większości pacjentów leki te pozwalają zmniejszyć masę ciała >10%, poprawiając jednocześnie kontrolę metaboliczną cukrzycy i wyniki leczenia chorób towarzyszących, co może wymagać modyfikacji ich farmakoterapii. Wartym podkreślenia jest fakt, że u osób z cukrzycą typu 2, dulaglutyd, liraglutyd i semaglutyd zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowo-nerkowe.

Chirurgia bariatryczna

Pomimo postępu jaki dokonał się w terapii farmakologicznej otyłości, nadal u osób z otyłością olbrzymią (III stopień otyłości według klasyfikacji WHO), najskuteczniejszym sposobem postępowania, z najbardziej trwałym efektem jest chirurgia bariatryczna. Do najczęściej wykonywanych zabiegów należą: resekcja rękawowa żołądka oraz wyłączenie żołądkowe z zespoleniem pętlowym lub Roux-Y. Zasady kwalifikacji do chirurgii bariatrycznej u osób z otyłością opisano w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości [726,739]. Wartym podkreślenia jest fakt, że w Polsce prowadzony był pilotażowy program leczenia otyłości olbrzymiej KOS-BAR (Program kompleksowej opieki medycznej dla chorych na

Uncorrected Proof

otyłość olbrzymią leczoną chirurgicznie). Szczegółowe dane są dostępne w raporcie NFZ dotyczącym otyłości [716]. Dane dotyczące redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u osób po operacji bariatrycznej pochodzą z badania *Swedish Obese Subject Study* (SOS) [740]. Badanie miało charakter obserwacji prospektywnej w grupie 4047 osób z otyłością – 2010 osób było poddanych operacji bariatrycznej, natomiast 2037 osób było leczonych zachowawczo. Średni spadek masy ciała w obserwacji prospektywnej wynosił od 14-25% w grupie poddanej leczeniu operacyjnemu otyłości (w zależności od typu operacji bariatrycznej) i +/- 2% w grupie leczonej zachowawczo w okresie 10,9 lat obserwacji. Śmiertelność całkowita była istotnie niższa w grupie osób z otyłością leczonych chirurgicznie (HR 0,76, p<0,04). Jedną z częstszych przyczyn zgonów był zawał mięśnia sercowego, który istotnie częściej wystąpił w grupie kontrolnej (25 vs.13) [740]. PTD rekomenduje kwalifikację do chirurgii metabolicznej gdy postępowanie niefarmakologiczne i farmakologiczne w leczeniu otyłości nie skutkuje wystarczającą redukcją masy ciała. Dane z piśmiennictwa wskazują, że chirurgia metaboliczna jest skuteczna w prewencji cukrzycy typu 2, szczególnie u osób ze stanem przedcukrzycowym [725]. U osób z cukrzycą i BMI >35 kg/m2 należy rozważyć chirurgiczne leczenie otyłości, zwłaszcza przy nieskutecznym leczeniu otyłości metodami zachowawczymi, przy współistnieniu innych chorób i niezadowalającej kontroli glikemii w przypadku stosowania terapii behawioralnej i leków przeciwhiperglikemicznych oraz przy braku przeciwskazań do tego typu leczenia [725].

11.3.3. Leczenie aterogennej dyslipidemii u osób z chorobą otyłościową

Cele leczenia zaburzeń lipidowych w otyłości wynikają z określanego poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych w tej grupie, zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz niniejszymi Wytycznymi. Nowe rekomendacje ESC dotyczące leczenia dyslipidemii wskazują otyłość jako istotny czynnik kliniczny/modyfikator ryzyka, który należy brać pod uwagę w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego [86]. Warto też zaznaczyć, że jeśli dodatkowo weźmiemy pod uwagę fakt, że u osób z chorobą otyłościową współistnieją inne rezydualne czynniki ryzyka (modyfikatory ryzyka), takie jak podwyższone hsCRP ≥2 mg/l, podwyższone stężenie TG ≥150 mg/dl, siedzący tryb życia i/lub obturacyjny bezdech senny, to w zasadzie większość osób z chorobą otyłościowa, szczególnie po 40 rż, to pacjenci co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (**Tabela 6** i **7**). To ważne, ponieważ bardzo często ocena ryzyka w tej grupie jest niedoszacowana, a tym samym pacjenci Ci nie są odpowiednio intensywnie leczeni. Poza tym, zasady leczenia farmakologicznego aterogennej dyslipidemii w otyłości nie odbiegają od

Uncorrected Proof

obowiązujących rekomendacji - w tej grupie pacjentów powinniśmy korzystać z algorytmów leczenia hipolipemizującego, który nie zwiększa ryzyka NODM, a nawet może wesprzeć leczenie (**Rycina 20 -** *Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi*).

Podkreślenia jednak wymaga fakt, że u osób z otyłością sama utrata masy ciała może prowadzić do korzystnych zmian w profilu lipidowym (zarówno w kontekście redukcji TRLs, nie-HDL-C oraz samego LDL-C). W wielu badaniach wykazano, że zarówno postępowanie behawioralne (terapia żywieniowa, aktywność fizyczna), jak też leczenie farmakologiczne przy stosowaniu leków do terapii otyłości oraz chirurgia bariatryczna powodują poprawę profilu lipidowego. Modyfikacja stylu życia pozwala na umiarkowaną poprawę lipidogramu (spadek LDL-C o ok. 5–15%, TG o 10–20%), podczas gdy farmakoterapia inkretynowa (GLP-1 i GLP-1/GIP) wyraźnie wzmacnia ten efekt, obniżając TG o 20–30%; LDL-C nieznacznie o 3-12%. Najbardziej istotne zmiany elementów profilu lipidowego przynosi chirurgia bariatryczna, która poprzez bardzo istotną redukcję masy ciała prowadzi do dużej redukcji stężenia triglicerydów o 30% [724-740]. W piśmiennictwie toczy się dyskusja akademicka czy leczenie otyłości nie powinno być pierwszą interwencją (*Treat Obesity First*) w normalizacji profilu lipidowego u osób z otyłością [721]. Wiąże się to z faktem, że w większości badań, gdzie zastosowano leczenie niefarmakologiczne, farmakologiczne, bariatryczne obserwowano istotną redukcję stężenia TG we krwi, nieznaczny wzrost stężenie HDL-C we krwi, natomiast dane dotyczące wpływu na stężenie LDL-C są niejednoznaczne, wykazując niewielką poprawę w niektórych badaniach. Opierając się na rekomendacjach *Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024* można stwierdzić, że poprawa profilu lipidowego wiąże się ze stopniem redukcji masy ciała [721]. Nie można natomiast w postępowaniu opierać się wyłącznie na obesitocentryczności, a zawsze optymalnie postępować ze wszystkimi czynnikami ryzyka (szczególnie po optymalnym oszacowaniu ryzyka), w tym z LDL-C oraz TG/TRLs, tak by uniknąć choroby i pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego.

DO ZAPAMIĘTANIA

- Otyłość jest przewlekłą chorobą, która zwiększa ryzyko wielu chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2, oraz znacznie obniża jakość życia.
- Najczęstszym zaburzeniem profilu lipidowego w otyłości jest dyslipidemia aterogenna, charakteryzująca się podwyższonym stężeniem TG, obniżonym stężeniem HDL-C, podwyższonym

Uncorrected Proof

stężeniem cholesterolu nie-HDL (non-HDL-C) i apolipoproteiny B oraz zmianami jakościowymi cząstek LDL (małe, gęste LDL) o silnym działaniu proaterogennym.

- Otyłość jest istotnym modyfikatorem ryzyka sercowo-naczyniowego, który często współistnieje z innymi modyfikatorami ryzyka (przewlekłym stanem zapalnym, hipertriglicerydemią, obturacyjnym bezdechem sennym). Ma to bezpośredni wpływ na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ u osób z otyłością ryzyko jest często niedoszacowane, a leczenie niewłaściwe.
- U wszystkich osób z nadwagą lub otyłością rekomenduje się postępowanie behawioralne obejmujące leczenie dietetyczne oraz indywidualnie dobraną aktywność fizyczną.
- Leczenie farmakologiczne otyłości rekomenduje się u osób z BMI ≥30 kg/m² lub z BMI ≥27 kg/m² i co najmniej jednym powikłaniem otyłości.
- W farmakoterapii nadwagi lub otyłości należy rozważyć zastosowanie agonistów receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, biorąc pod uwagę skuteczność tych leków w prewencji cukrzycy typu 2 (liraglutyd, semaglutyd, tirzepatyd) oraz w redukcji powikłań sercowo-naczyniowych u osób z otyłością (semaglutyd).
- Leczenie niefarmakologiczne i farmakologiczne otyłości oraz chirurgia bariatryczna wpływają korzystnie na profil lipidowy, w szczególności obniżając stężenie TG. Nie zmienia to jednak zasad leczenia hipolipemizującego, które zależy od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego i celów terapeutycznych.

11.4. Zaburzenia lipidowe u chorych z cukrzycą

Pomimo postępu w zakresie wczesnego rozpoznawania i strategii leczenia, które redukują miażdżycowe czynniki ryzyka CVD, cukrzyca pozostaje jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Jest ona niezależnym czynnikiem ryzyka CVD i znosi ochronną rolę płci u kobiet [741,742]. Aktualne dane wskazują, że cukrzyca zwiększa ryzyko CVD średnio dwukrotnie, ale ryzyko to jest bardzo zróżnicowane w zależności od badanej populacji i włączonego leczenia. U osób z cukrzycą zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe jest silnie determinowane przez obecność uszkodzeń narządowych, przede wszystkim cukrzycowej choroby nerek. Przy rozpoznaniu cukrzycy typu 2 typowo współistnieją inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak otyłość brzuszna, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, nierzadko definiujące zespół metaboliczny [101]. Zdecydowana większość osób z cukrzycą typu 2 ma bardzo wysokie lub wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, i tak ryzyko osób z cukrzycą (poza młodymi dorosłymi z T1DM)

Uncorrected Proof

klasyfikują niniejsze Wytyczne (**Tabela 5**). Osoby z cukrzycą typu 1 szacowane ryzyko sercowo-naczyniowe powinny mieć w skalach dedykowanych tej populacji [743].

11.4.1. Zaburzenia lipidowe u osób z cukrzycą typu 1

U osób z cukrzycą typu 1 z przewlekle dobrze kontrolowaną glikemią stwierdza się „superprawidłowy" profil lipidowy, który charakteryzuje się wysokim stężeniem w osoczu HDL-C oraz niskim stężeniem TG i LDL-C. U osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 wzrost stężenia HDL-C obserwowany jest już po 3 miesiącach od rozpoczęcia insulinoterapii [744]. Można to wyjaśnić podskórnym podawaniem insuliny, która zwiększa aktywność LPL w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych i w rezultacie przyspiesza obrót cząsteczek VLDL [745]. Korzystny układ ilościowy nie oznacza równie dobrej jakości i funkcji. Dysfunkcyjność HDL-C nadaje tym cząsteczkom właściwości proaterogenne [746]. U znacznego odsetka osób z cukrzycą typu 1 stwierdza się współwystępowanie otyłości i warunkowanych insulinoopornością zaburzeń metabolicznych. Zbyt duże dawki egzogennej insuliny oraz droga jej podania generują wtórnie zjawisko insulinooporności z jej następstwami metabolicznymi i koniecznością dedykowanych im interwencji terapeutycznych. Postępowania w zaburzeniach lipidowych u dzieci z T1DM przedstawia **Rozdział 11.1.**

11.4.2. Zaburzenia lipidowe u osób z cukrzycą typu 2

Dla cukrzycy typu 2 charakterystyczna jest aterogenna dyslipidemia, charakteryzująca się w profilu lipidowym podwyższonym stężeniem TG, obniżonym stężeniem HDL-C, podwyższonym stężeniem nie-HDL-C oraz najczęściej podwyższonym stężeniem LDL-C (z dominującym zwiększeniem stężenia sdLDL) [747]. Jest ona następstwem insulinooporności i względnego niedoboru insuliny. Zwiększenie stężenia dużych cząsteczek VLDL w cukrzycy typu 2 inicjuje sekwencję zdarzeń, która generuje aterogenne remnanty, małe gęste LDL oraz małe gęste dysfunkcyjne cząsteczki HDL o dużej zawartości TG [65]. W naturalnym przebiegu cukrzycy typu 2 zmiany ilościowo-jakościowe lipoprotein stwierdzane są już w stanie przedcukrzycowym. Zwiększenie w osoczu stężenia apo C-III, spowalnia usuwanie cząstek bogatych w TG. Tak więc, zwiększona synteza jak i wadliwy katabolizm cząstek bogatych w TG prowadzą do zwiększenia stężenia w osoczu TG oraz apo B [748].

Uncorrected Proof

11.4.3. Wytyczne leczenia przeciwhiperglikemicznego u osób z cukrzycą typu 2

Farmakoterapia jest ważną składową kompleksowej opieki nad osobami z cukrzycą typu 2 obejmującej ustrukturyzowaną edukację, właściwe postępowanie żywieniowe, wsparcie psychologiczne i systematyczną aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy pacjenta, w tym jego priorytety, motywację, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne.

Leczenie przeciwhiperglikemiczne uwzględnia mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 – insulinooporność, upośledzone wydzielanie insuliny i upośledzony efekt inkretynowy. Odrębnym mechanizmem terapeutycznym leków przeciwhiperglikemicznych jest działanie glikozuryczne. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia oraz uwzględniać schorzenia towarzyszące. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna (nie jest osiągana docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}), należy po 3–4 miesiącach intensyfikować leczenie przeciwhiperglikemiczne. Unikanie zjawiska inercji terapeutycznej jest jednym z fundamentów efektywnej terapii cukrzycy typu 2 [725,749]. Przy doborze terapii i kojarzeniu leków przeciwhiperglikemicznych należy kierować się ich wpływem na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, sercowo-naczyniowe, nerkowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, profil lipidowy itp.), przestrzegając równocześnie zasady indywidualizacji leczenia. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową (**Tabela 63**). Efekt ten wykazano w przypadku inhibitorów SGLT2 (flozyny) i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 [750-760]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, analogu GLP-1 [725,749]. U pacjentów z rozpoznaną ASCVD należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia glikemicznego celu terapeutycznego [725,749]. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1, podwójnego agonistę receptora dla GLP-1 i GIP lub inhibitorów

Uncorrected Proof

SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) lub agonistę PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptors*) [725,749].

Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2, w tym wyznaczanie indywidualnie zdefiniowanych celów – glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej, powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji.

11.4.4. Znaczenie leków przeciwhiperglikemicznych w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego

Przy doborze terapii i kojarzeniu leków przeciwhiperglikemicznych należy rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne, w tym wpływ na metabolizm lipidów i profil lipidowy oraz redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki randomizowanych badań klinicznych oraz RWE wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 [750-760].

Tabela 63. Wpływ leków przeciwhiperglikemicznych na parametry lipidowe, masę ciała, zdarzenia sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym oraz niewydolność serca.

Lek przeciwhiperglikemiczny	LDL-C	TG	HDL-C	Masa ciała	Wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym	Niewydolność serca
Metformina	↓	↓	↑	↓/↔	Korzystny	Neutralny
Pochodne sulfonylomocznika	↔	↔	↔	↑ (z wyjątkiem gliklazydu)	Neutralny	Neutralny
Inhibitory SGLT-2 (flozyny)	↔/↑	↔	↑	↓	Korzystny (empagliflozyna, kanagliflozyna)	Korzystny (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna)
Agoniści receptora GLP-1	↓	↓↓	↑	↓↓	Korzystny (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd)	Korzystny (semaglutyd)
Podwójny agonista GLP-1/GIP	↓	↓↓	↑	↓↓	Korzystny	Neutralny

Uncorrected Proof

Lek przeciwhiperglikemiczny	LDL-C	TG	HDL-C	Masa ciała	Wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym	Niewydolność serca
Inhibitory DPP-4 (gliptyny)	↓/↔	↔	↔	↔	Neutralny	Neutralny (niekorzystny: saksagliptyna)
Pioglitazon	↔	↓	↑	↑	Potencjalnie korzystny	Niekorzystny
Insulina	↔	↓	↑	↑	Neutralny	Neutralny

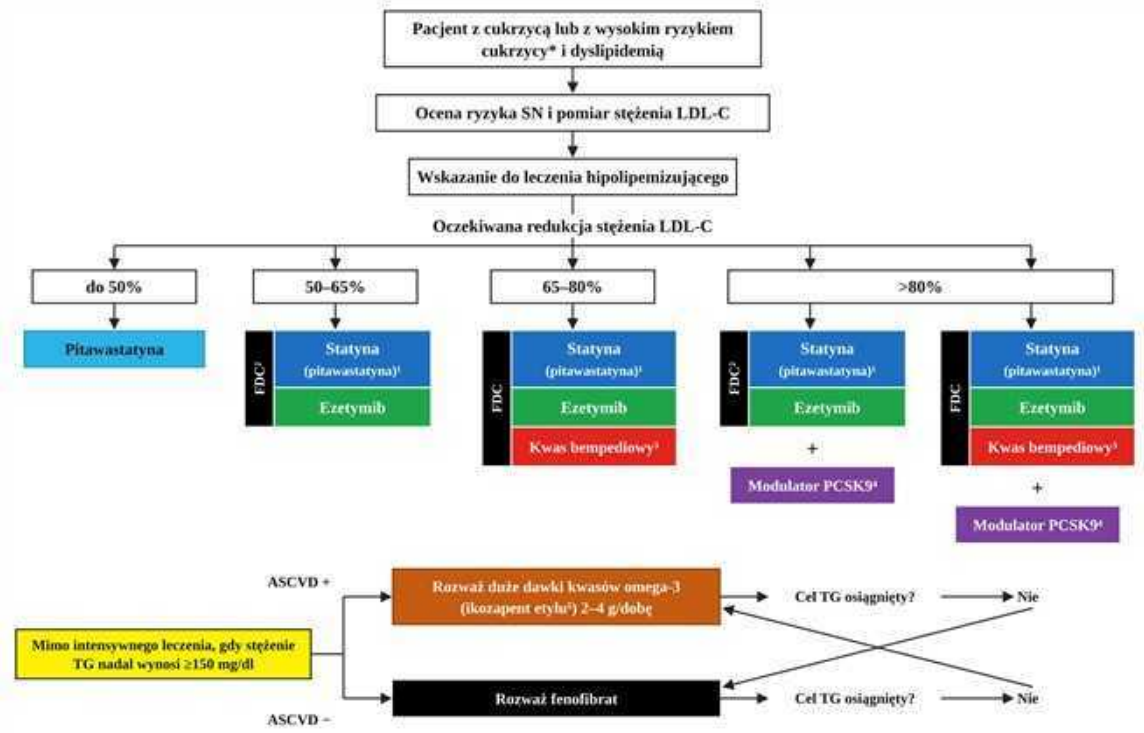
↑ – wzrost; ↓ – spadek; ↓↓ – znaczny spadek; ↔ – brak istotnego wpływu. GIP – glukozależny peptyd insulinotropowy; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1; DPP-4 – dipeptydylopeptydaza 4; SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2.

11.4.5. Personalizacja leczenia zaburzeń lipidowych u osób z cukrzycą

U osób z cukrzycą z zaburzeniami lipidowymi lekami hipolipemizującymi pierwszego rzutu są statyny [1,761]. U pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym zaleca się stosowanie statyn w najwyższych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, aby osiągnąć cele terapeutyczne, najlepiej natychmiast w połączeniu z ezetymibem (SPC), by jak najszybciej osiągnąć cele terapeutyczne. U pacjentów z cukrzycą wymagających terapii wieloma lekami, zwłaszcza metabolizowanymi przez enzym CYP3A4 w cytochromie P450 w personalizacji leczenia należy rozważyć zastosowanie pitawastatyny. Pitawastatyna, ze względu na swój metabolizm, charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem interakcji lekowych. Ze względu na najwyższą biodostępność spośród statyn, jest stosowana w mniejszych dawkach (1-4 mg), co może poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich. Ma umiarkowane do silnego działanie obniżające lipidy i jest trzecią najsilniejszą statyną, umożliwiającą obniżenie stężenia w surowicy cholesterolu LDL nawet o 47%. Ze względu na swoje właściwości metaboliczne, w tym wpływ na aterogenną dyslipidemię oraz działając neutralnie lub poprawiającą nieznacznie profil glikemiczny (aktywuje kinazę 3-fosfatydyloinzoytolu PI3K, stymulując syntezę glikogenu, zmniejszając stężenie glukozy i HbA1c), należy ją rozważyć jako podstawową opcję terapeutyczną u osób z zaburzeniami metabolicznymi, w tym z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym [293]. U pacjentów z wysoki lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C pomimo optymalnej terapii statyną i ezetymibem lub nie tolerują statyn, zaleca się dołączenie kwasu bempediowego, inhibitora PCSK9 lub inklisiranu [762-766]. W przypadku całkowitej nietolerancji statyn (może dotyczyć ok. 7-10% pacjentów z cukrzycą) należy rozważyć ezetymib w monoterapii, połączenie z kwasem bempediowym (35% redukcji

Uncorrected Proof

LDL-C) i/lub w skojarzeniu z modulatorami PCSK9 (łącznie: 70-75% redukcji LDL-C) [764-766] (wytyczne 2026 postępowania w tych grupach przedstawiają **Ryciny 16-20**, **Tabela 23 i 24** w **Rozdziale 8.8**). U pacjentów z hipertriglicerydemią (TG: 150–499 mg/dl; 1,7–5,6 mmol/l) można rozważyć zastosowanie ikozapentu etylowego (IPA) w dużych dawkach (2 g x 2 razy dziennie) w skojarzeniu ze statyną i ezetymibem. Zastosowanie znajduje również fenofibrat, szczególnie w prewencji pierwotnej, ze względu na swoje właściwości zmniejszające ryzyko powikłań mikro- i makroangiopatycznych u chorych z cukrzycą (**Rozdział 8.9**, **Rycina 23**). Schemat personalizowanej farmakoterapii zaburzeń lipidowych, mającej na celu nie tylko osiąganie celów lipidowych, ale także wspomaganie leczenia przeciwhiperglikemicznego i nie zwiększanie ryzyka NODM (u osób jeszcze bez cukrzycy) po raz pierwszy zaproponowano w 2022 r. przez Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (ILEP) (**Rycina 47**) [137]. Na tej podstawie powstały aktualne, obowiązujące rekomendacje leczenia pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, które przedstawia **Rycina 20**.



Rycina 47. Proponowany schemat leczenia pacjentów z cukrzycą lub wysokim ryzykiem cukrzycy i dyslipidemią [137]. (zmodyfikowana zgodnie z Wytycznymi 2026). Licencja CC BY 4.0 (zgoda na przedruk ni jest wymagana).

*Leczenie hipolipemizujące w maksymalnych tolerowanych dawkach. *Pacjenci z ryzykiem rozwoju cukrzycy (z zaburzeniami metabolicznymi, chorobą otyłościową, zespołem metabolicznym, insulinoopornością w przebiegu różnych chorób), ze stanem przedcukrzycowym, a także chorzy na cukrzycę ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi. [1]Preferowana jest pitawastatyna; [2]w przypadku stosowania innej statyny (rosuwastatyny lub atorwastatyny) należy zawsze rozważyć preparat złożony z ezetymibem; [3]opcją może być również preparat złożony statyny z ezetymibem uzupełniony o kwas bempediowy; [4]w większości krajów kryteria refundacyjne nie pozwalają na rozpoczęcie leczenia od razu od terapii potrójnej z modulatorem PCSK9; [5]ikozapent etylowy nadal nie jest dostępny w wielu krajach w Europie.*

Uncorrected Proof

Farmakoterapia pozostaje w komplementarności do leczenia behawioralnego, w tym zwiększenia aktywności fizycznej z personalizowanymi zaleceniami (**Rozdział 9.1**), zmniejszeniem nadmiernej masy ciała (**Rozdział 11.3**), zaprzestaniem palenia papierosów, ograniczenia spożycia tłuszczów nasyconych <10% całkowitej ilości zapotrzebowania energetycznego, cholesterolu <300 mg/dzień lub <200 mg/dzień przy podwyższonym stężeniu LDL-C, maksymalne ograniczenie tłuszczów trans-nienasyconych. Zalecane jest także spożycie n-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w ilości 4–8%, a n-3 wielonienasyconych w ilości 2 g kwasu linolenowego i 200 mg/dzień kwasów tłuszczowych posiadających bardzo długi łańcuch [725]

W cukrzycy typu 1 wysokie wartości LDL-C obserwuje się u pacjentów z niekontrolowaną glikemią. Wysokie stężenia HDL-C mogą być prozapalne, a zatem aterogenne [65]. Określenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 1 jest słabiej zbadane niż u pacjentów z cukrzycą typu 2. Na podstawie szkocko-szwedzkiego rejestru cukrzycy opracowano narzędzie do przewidywania 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 1: https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/, które może być przydatne jako uzupełnienie do skali SCORE2. Statyny są podstawą leczenia obniżającego stężenie lipidów w cukrzycy typu 1. U pacjentów z cukrzycą typu 1, powyżej 40. roku życia, bez choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy należy rozważyć terapię statyną celem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów z cukrzycą typu 1 w młodszym wieku (**Rozdział 11.1**), poniżej 40. roku życia, wczesne rozpoczęcie stosowania statyn może być uzasadnione obecnością innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub mikronaczyniowymi powikłaniami lub 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym > 10% wyliczonym w oparciu o model szkocko-szwedzki [725,767] (**Tabela 64**).

Tabela 64. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób z cukrzycą.

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U osób z otyłością w stanie przedcukrzycowym i cukrzycą typu 2 zaleca się redukcję masy ciała poprzez zmianę nawyków żywieniowych i wzmożony wysiłek fizyczny.	I	A
Pacjenci z cukrzycą typu 2 z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się LDL-C <55 mg/dl (<1,4 mmol/l), nie-HDL-C poniżej <85 mg/dl (<2,2 mmol/l) oraz apoB <60 mg/dl.	I	A
Pacjenci z cukrzycą typu 2 należący do wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową	I	A

Uncorrected Proof

zaleca się LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l), nie-HDL-C poniżej 100 md/dl (<2,6 mmol/l) oraz apoB <70 mg/dl.		
Pacjenci po ostrym zespole wieńcowym z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) >125 nmol/l (<50 mg/dL) *lub* hsCRP ≥2 mg/L *lub* przewlekła choroba nerek [eGFR <60ml/min/1,73m^2]) powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C <40 mg/dl (<1,0 mmol/l), nie-HDL-C poniżej 70 md/dl (<2,6 mmol/l) oraz apoB <50 mg/dl	**IIb**	**B**
U chorych z cukrzycą można rozważyć intensywną terapię statyną z ezetymibem w celu szybszego osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C i zmniejszenia ryzyka wystąpienia ASCVD i jej powikłań.	**IIb**	**C**
U osób z cukrzycą typu 2 należy rozważyć dołączenie fibratu do terapii statynami (z ezetymibem) przy utrzymującym się stężeniu TG ≥150 mg/dl (1,7 mmol/L).	**IIa**	**B**
U pacjentów z cukrzycą typu 1 należących do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka zaleca się stosowanie statyn.	**I**	**A**

11.5. Zaburzenia lipidowe a prewencja udaru mózgu

11.5.1. Wczesna terapia skojarzona a ryzyko udaru mózgu

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce (dane za rok 2024) występuje ok. 90 tys. udarów mózgu rocznie (wliczając udary krwotoczne), z czego 73,7 tys. przypadków to udary niedokrwienne mózgu (85–87%) [768]. Wczesna intensywna terapia hipolipemizująca oparta na zasadach „im wcześniej, tym lepiej", „im niżej, tym lepiej" i „im dłużej, tym lepiej" umożliwia maksymalne ograniczenie skumulowanej ekspozycji na LDL-C i przekłada się na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym redukcję ryzyka udaru niedokrwiennego (lub kolejnego udaru) [77]. Pomimo jednoznacznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hipolipemizującego, odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości LDL-C pozostaje niezadowalający [38]. W badaniu obejmującym 9,044 pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tylko 20,1% osiągnęło cele terapeutyczne zgodne z wytycznymi [18]. Zastosowanie terapii skojarzonej, głównie statyny z ezetymibem, wiązało się z większym odsetkiem osiągania celów LDL-C niż monoterapia [19]. Rekomendacje ILEP 2024 dla leczenia hipolipemizującego u pacjentów z rozpoznanym ASCVD (w tym po udarze niedokrwiennym) oraz po ACS zdecydowanie rekomendują rozważenie wczesnej terapii skojarzonej LLT u wszystkich pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnie wysokiego ryzyka, podkreślając jej zastosowanie przed wystąpieniem zdarzenia [77]. Zaktualizowane wytyczne ESC/EAS przyjęły podobne

Uncorrected Proof

stanowisko, rekomendując (IIa) wczesną skojarzoną terapię LLT, choć obecnie tylko dla pacjentów z ACS [86].

Znaczenie wczesnej (natychmiastowej) terapii skojarzonej w redukcji ryzyka udaru zostało udokumentowane w wielu dostępnych badaniach i analizach. W badaniu Lee i wsp. terapia skojarzona statyny z ezetymibem wiązała się z redukcją ryzyka udaru niezakończonego zgonem o 23% po roku leczenia, a efekt utrzymywał się podczas dalszej obserwacji [421]. Podobnie Jang i wsp. wykazali 17% redukcję ryzyka udaru u pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z monoterapią statyną [422]. Metaanaliza Banacha i wsp. obejmująca ponad 108 tys. pacjentów bardzo wysokiego ryzyka wykazała, że terapia skojarzona umiarkowanie do intensywną dawką statyny z ezetymibem istotnie redukuje ryzyko udaru (OR 0,83; 95% CI: 0,75–0,91), a także MACE i śmiertelność całkowitą [307]. Korzyści wynikające z intensywnego leczenia hipolipemizującego potwierdzają również dane dotyczące regresji procesu miażdżycy w tej grupie pacjentów. Wykazano, że intensywne leczenie, w tym leczenie skojarzone istotnie redukowało objętości blaszki miażdżycowej oraz zmniejszało grubość kompleksu intima–media (CIMT), co przekładało się na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru [426,769-771]. Natomiast zastosowanie preparatów złożonych (FDC) dodatkowo poprawia adherencję do leczenia, zwiększa odsetek osiągania docelowych wartości LDL-C oraz wiąże się z redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru niedokrwiennego [77,86,428]. **Tabele 65-67** podsumowują dostępne dane dotyczące wpływu leczenia statynami, terapią skojarzoną z ezetymibem oraz terapii nie-statynowymi w prewencji udaru i kolejnego udaru niedokrwiennego.

Tabela 65. Badania randomizowane oceniające wpływ terapii obniżającej stężenie lipidów na względne ryzyko udaru (na podstawie [39]). Numer licencji: 6376980368079.

Kategoria	Badanie	Rok	Leczenie	Populacja	Redukcja udaru
Prewencja pierwotna	**ASCOT-LLA**	2003	Atorwastatyna 10 mg	Nadciśnienie tętnicze + ≥3 czynniki ryzyka SN, średnie stężenie cholesterolu	27%
	CARDS	2004	Atorwastatyna 10 mg	Cukrzyca typu 2 bez wcześniejszej CHD	48% (wszystkie udary)
	JUPITER	2008	Rosuwastatyna 20 mg	Niskie lub prawidłowe LDL-C + podwyższone hsCRP	48% (udar niedokrwienny)
	WOSCOPS	1995	Prawastatyna 40 mg	Mężczyźni z hipercholesterolemią bez wcześniejszej CHD	32% (udar + TIA)

Uncorrected Proof

Kategoria	Badanie	Rok	Leczenie	Populacja	Redukcja udaru
Prewencja wtórna	**4S**	1994	Simwastatyna 20–40 mg	Choroba wieńcowa	28%
	CARE	1996	Prawastatyna 40 mg	Niedawno przebyty zawał serca	32%
	HPS	2002	Simwastatyna 40 mg	Wysokie ryzyko, część pacjentów po udarze	17%
	PROSPER	2002	Prawastatyna 40 mg	Wiek 70–82 lat, choroba naczyniowa lub wysokie ryzyko	20% (podgrupa prewencji wtórnej)
	SPARCL	2006	Atorwastatyna 80 mg	Niedawno przebyty udar/TIA, bez CHD	16%
	TNT	2005	Atorwastatyna 80 mg vs 10 mg	Stabilna choroba wieńcowa	25% (dodatkowa redukcja)
Terapia skojarzona	**IMPROVE-IT**	2015	Ezetymib + statyna vs statyna	Po ACS	21%
	FOURIER	2017	Ewolokumab + statyna vs statyna	Przebyta ASCVD	25%
	ODYSSEY OUTCOMES	2018	Alirokumab + statyna vs statyna	Po ACS	27%

ACS – ostry zespół wieńcowy; ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym; CHD – choroba wieńcowa; hsCRP – białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości; SN – sercowo-naczyniowe; TIA – przemijający napad niedokrwienny.

Tabela 66. Najważniejsze badania oceniające wpływ terapii niestatynowych na ryzyko udaru mózgu (na podstawie [39]). Numer licencji: 6376980368079.

Klasa terapii	Badanie	Populacja	Główny wynik
Kwas bempediowy	**CLEAR Harmony**	ASCVD lub HeFH	LDL-C ↓ ok. 18%
	CLEAR Wisdom	Wysokie ryzyko ASCVD	LDL-C ↓ 17–18%
	CLEAR Outcomes	Nietolerancja statyn (ok. 70% z ASCVD, ok. 15% po udarze)	LDL-C ↓ ok. 21%
Inhibitory PCSK9	**FOURIER** (ewolokumab)	Miażdżyca, wysokie ryzyko	Wszystkie udary ↓ 21% (HR 0,79); udary niedokrwienne ↓ 25% (HR 0,75); brak wpływu na udary krwotoczne
	Moustafa *i wsp.* (alirokumab/ewolokumab/bokocizumab/inklisiran)	Metaanaliza 20 RCT; n=93,093	Udar ↓ 25% (RR 0,75)
	Wu *i wsp.* (alirokumab/ewolokumab)	Ostry udar niedokrwienny z ICAS; n=661	Nawrót udaru ↓ ok. 65% (HR 0,34)
	Kim *i wsp.* (ewolokumab)	Pacjenci po trombektomii; n=261	Lepszy wynik czynnościowy, rzadziej END i sICH

Uncorrected Proof

Klasa terapii	Badanie	Populacja	Główny wynik
	Shin i wsp. (alirokumab/ewolokumab)	Metaanaliza 25 RCT; obserwacja 52 tyg.	Ryzyko udaru ↓ 27%; bez wzrostu częstości udarów krwotocznych
	VESALIUS-CV (ewolokumab)	Bez wcześniejszego MI/udaru; n=12,257	Udar niedokrwienny ↓ ok. 20%

END – wczesne pogorszenie neurologiczne; HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; HR – współczynnik ryzyka; ICAS – miażdżycowe zwężenie tętnic wewnątrzczaszkowych; MI – zawał serca; RCT – badanie z randomizacją; RR – ryzyko względne; sICH – objawowy krwotok śródczaszkowy.

Tabela 68. Podsumowanie kluczowych badań dotyczących skojarzonej terapii hipolipemizującej u pacjentów po udarze (na podstawie [39]). Numer licencji: 6376980368079.

Badanie	Rok	Interwencja	Populacja	Najważniejsze wyniki dotyczące udaru / zdarzeń klinicznych
Rea *i wsp.*	2021	Statyna + ezetymib: preparat złożony (SPC) vs terapia dwutabletkowa	Z kohorty 256 012 pacjentów wyodrębniono i dopasowano metodą PSM 2881 pacjentów leczonych terapią dwutabletkową oraz 5351 pacjentów leczonych SPC	SPC wiązał się z większym prawdopodobieństwem wysokiej adherencji (+87%; 95% CI: 75–99%) i mniejszym prawdopodobieństwem niskiej adherencji (–79%; 95% CI: 72–84%). Wysoka adherencja wiązała się z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych niższym o 55%.
Lee *i wsp.*	2023	Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg vs rosuwastatyna 20 mg	72 050 pacjentów po implantacji stentu uwalniającego lek (DES): 10 794 w grupie terapii skojarzonej i 61 256 w grupie monoterapii rosuwastatyną 20 mg	Terapia skojarzona zmniejszała ryzyko pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (11,6% vs 15,2%; HR 0,75; 95% CI: 0,70–0,79; p<0,001). Ryzyko udaru niezakończonego zgonem było niższe po 12 miesiącach (HR 0,77; 95% CI: 0,63–0,94), a efekt utrzymywał się po 2 i 3 latach (HR 0,85 i 0,80).
Jang *i wsp.*	2023	Statyna o umiarkowanej intensywności + ezetymib vs statyna o wysokiej intensywności	Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe pacjentów z ACS; po PSM wybrano 10 723 pary	Terapia skojarzona zmniejszała ryzyko złożonego punktu końcowego (HR 0,85; 95% CI: 0,78–0,92; p<0,001), śmiertelności całkowitej (HR 0,79; 95% CI: 0,70–0,89) oraz udaru (HR 0,83; 95% CI: 0,73–0,95).
Jun *i wsp.*	2024	Statyna o małej/umiarkowanej intensywności + ezetymib vs statyna o wysokiej intensywności	Analiza obserwacyjna danych Korean National Health Insurance Service; dwie kohorty porównujące monoterapię statyną z wczesną terapią skojarzoną po dopasowaniu metodą PSM (1:1)	Terapia skojarzona zmniejszała ryzyko złożonego punktu końcowego (HR 0,84; 95% CI: 0,77–0,92; p<0,001), MI (HR 0,81; 95% CI: 0,71–0,94; p=0,005) oraz udaru (HR 0,78; 95% CI: 0,65–0,93; p=0,005).

Uncorrected Proof

Badanie	Rok	Interwencja	Populacja	Najważniejsze wyniki dotyczące udaru / zdarzeń klinicznych
Banach *i wsp.*	2025	Statyna o umiarkowanej/wysokiej intensywności + ezetymib vs statyna o wysokiej intensywności	Metaanaliza 14 badań (11 RCT i 3 badania kohortowe) obejmująca 108 373 pacjentów bardzo wysokiego ryzyka	Terapia skojarzona skuteczniej obniżała LDL-C (MD –12,96 mg/dl; 95% CI: –17,27 do –8,65; p<0,001) oraz zmniejszała śmiertelność całkowitą (OR 0,81), częstość MACE (OR 0,82) i udaru (OR 0,83; 95% CI: 0,75–0,91; p<0,001).
Leosdottir *i wsp.*	2025	Wczesne vs późne dodanie ezetymibu do statyny lub brak ezetymibu	35 826 pacjentów po MI: 6040 otrzymało ezetymib wcześnie, 6495 późno, a 23 291 nie otrzymało ezetymibu; mediana obserwacji 3,96 roku	Wczesne wdrożenie terapii skojarzonej statyną i ezetymibem wiązało się z korzystniejszym profilem klinicznym niż opóźniona intensyfikacja leczenia lub brak ezetymibu. Różnica ryzyka udaru po 3 latach wynosiła 0,7% w porównaniu z późnym wdrożeniem i 0,8% w porównaniu z brakiem ezetymibu.

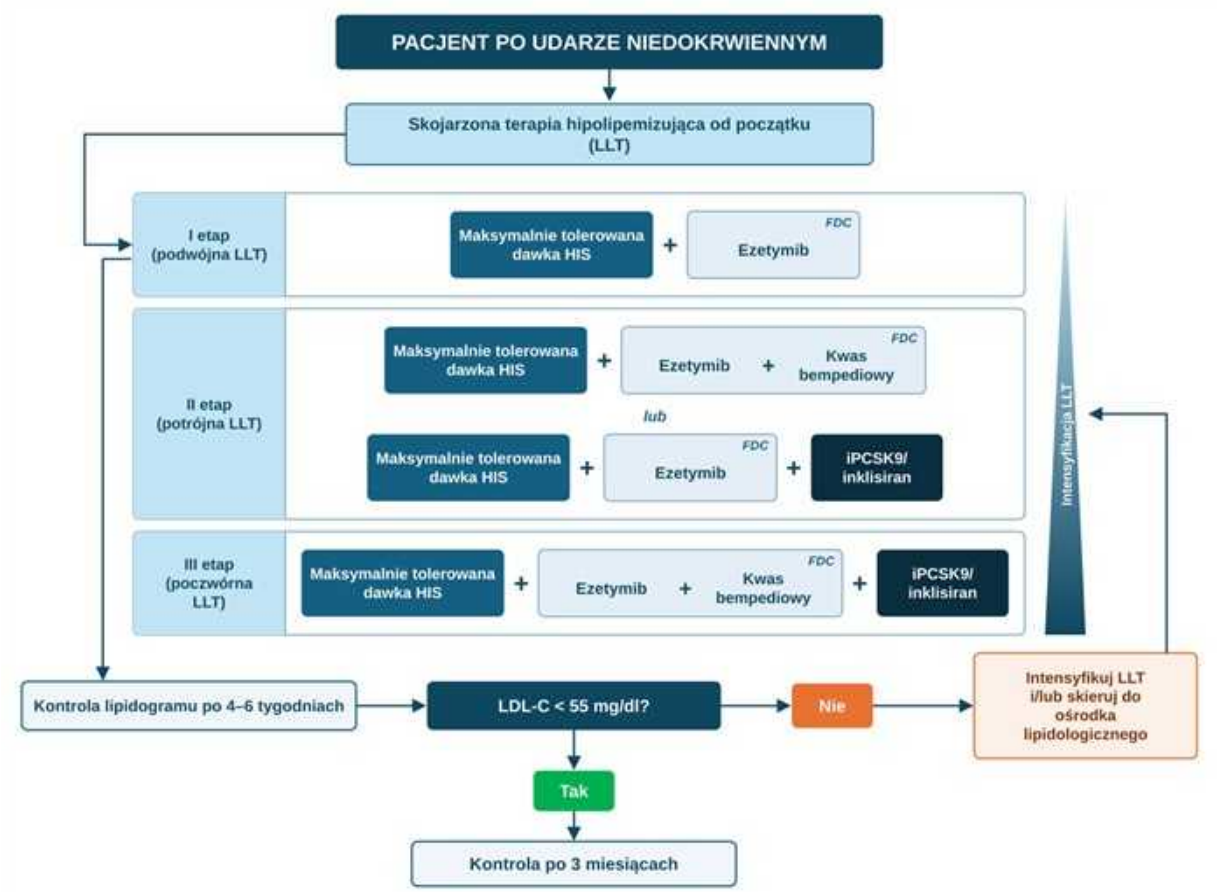
CI – przedział ufności; DES – stent uwalniający lek; MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe; MD – różnica średnich; OR – iloraz szans; PSM – dopasowanie na podstawie wskaźnika skłonności; SPC – preparat złożony.

11.5.2. *Wytyczne dotyczące postępowania hipolipemizującego w prewencji udaru niedokrwiennego oraz u pacjentów po przebytym udarze*

Prewencja pierwotna udaru mózgu u pacjentów z grup ryzyka powinna opierać się na tych samych zasadach co prewencja innych postaci miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). Docelowe stężenia LDL-C powinny być dostosowane do poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego i wynosić: <115 mg/dl (<3,0 mmol/l) dla pacjentów niskiego ryzyka, <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) dla umiarkowanego ryzyka, a u pacjentów wysokiego, bardzo wysokiego i ekstremalnie wysokiego ryzyka odpowiednio <70 mg/dl (<1,8 mmol/l), <55 mg/dL (<1,4 mmol/l) i <40 mg/dl (<1,0 mmol/l), przy jednoczesnej redukcji LDL-C o ≥50% względem wartości wyjściowych [77,190]. Postępowanie powinno opierać się na zasadach „im niżej, tym lepiej, na dłużej" oraz „im wcześniej, tym lepiej", co umożliwia maksymalne ograniczenie skumulowanej ekspozycji na LDL-C i redukcję ryzyka udaru [77,190]. Dostępność skutecznych terapii hipolipemizujących stosowanych w skojarzeniu pozwala obecnie osiągnąć redukcję stężenia LDL-C przekraczającą nawet 85%. Ze względu na nadal niewystarczający odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości LDL-C zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu, oraz fakt, że znaczna część pacjentów po udarze (do ~40%) nadal nie otrzymuje leczenia hipolipemizującego, należy rozważyć wczesne wdrożenie terapii skojarzonej statyną i ezetymibem, szczególnie u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka oraz w prewencji wtórnej po udarze mózgu. W tych grupach terapia skojarzona powinna

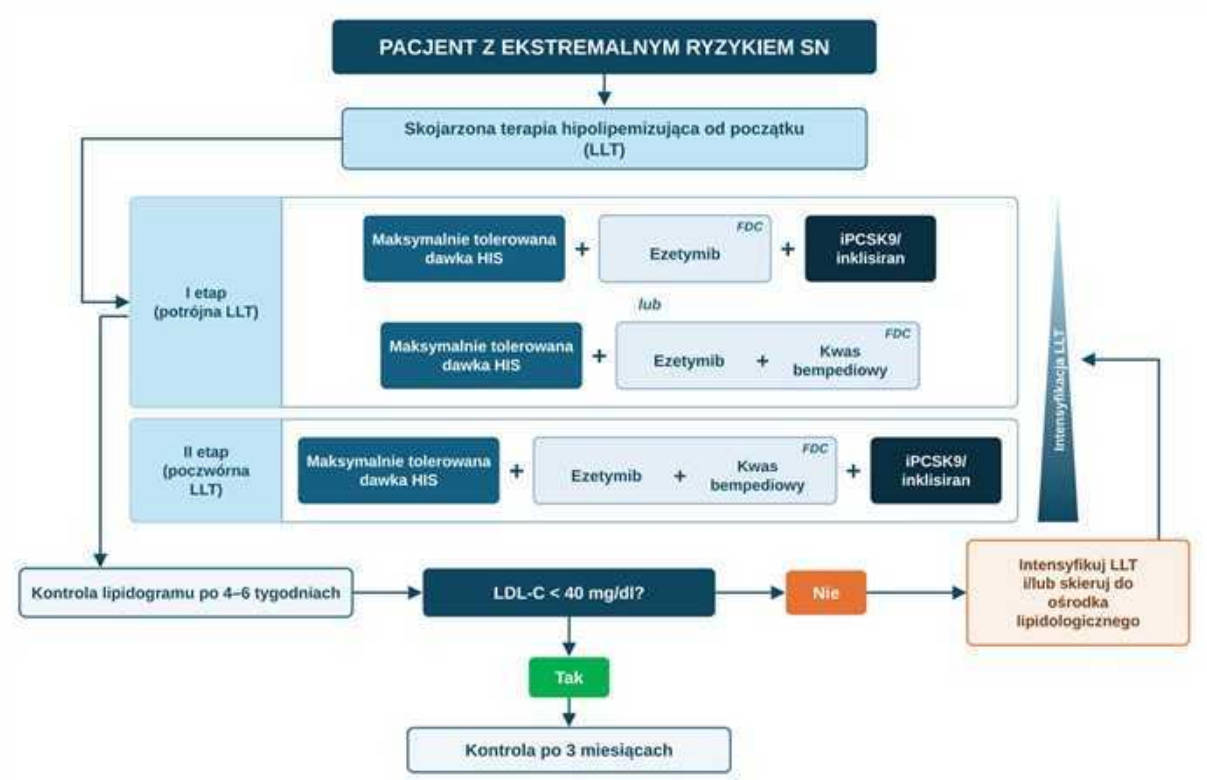
Uncorrected Proof

stanowić standard postępowania w celu zmniejszenia ryzyka nawrotowych udarów, które wiążą się z wysokim ryzykiem niepełnosprawności i zgonu [77,190]. U pacjentów o ekstremalnie wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, między innymi z chorobą wielołożyskową, z wielonaczyniową chorobą miażdżycową lub po przebytych incydentach naczyniowych (w tym mózgowych), można rozważyć wczesne zastosowanie potrójnej terapii hipolipemizującej obejmującej statynę, ezetymib oraz inhibitor PCSK9 (lub statynę, ezetymib, kwas bempediowy – zakładając, że będzie wkrótce dostępny w Polsce, zgodnie z informacją dystrybutora), jeśli nie istnieją ograniczenia refundacyjne [190]. W przypadku częściowej lub całkowitej nietolerancji statyn wartościową alternatywę mogą stanowić także inne terapie niestatynowe, w tym kwas bempediowy oraz inklisiran [190]. Podsumowanie Wytycznych dla pacjentów z ryzykiem udaru oraz po przebytym udarze przedstawiono na **Rycinach 48** i **49** oraz **Tabeli 69** [190]. Konsumują one zarówno niniejsze Wytyczne PTL 2026 postepowania u chorych wysokiego do ekstremalnego ryzyka z ASCVD jak i wspólny konsensus ekspercki ILEP oraz *ESC Council on Stroke* [190].



Rycina 48. Algorytm optymalnej skojarzonej terapii hipolipemizującej u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Zmodyfikowano na podstawie [190]. Numer licencji: 6376980368079.

Uncorrected Proof



Rycina 49. Algorytm optymalnej skojarzonej terapii hipolipemizującej u pacjentów z chorobą naczyń mózgowych należących do grupy ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (np. pacjentów z chorobą naczyń mózgowych i przebytym incydentem naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat lub po ACS i z PVD, w tym chorobą naczyń mózgowych). Adaptacja z [190]. Numer licencji: 6376980368079.

Tabela 69. Podsumowanie rekomendacji dotyczących zasad terapii hipolipemizującej u pacjentów z ryzykiem udaru mózgu w prewencji pierwotnej i wtórnej [190].

Rekomendacje	Klasa	Poziom
Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla określonego poziomu ryzyka.	I	A
Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem.	I	A
U pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej udaru można rozważyć rozpoczęcie terapii skojarzonej maksymalną tolerowaną dawkę statyny i ezetymibem.	IIb	C
U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie osiągną celu cholesterolu LDL przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem/modulatorem* PCSK9.	I	A
Należy rozważyć rozpoczęcie terapii skojarzonej (statyna o wysokiej intensywności + ezetymib) u pacjentów z OZW w celu szybszego osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C oraz zapobiegania udarom niedokrwiennym.	IIa	B
U pacjentów po udarze, u których wyjściowe stężenie LDL-C uniemożliwia osiągnięcie celu leczenia przy monoterapii statyną, należy rozważyć rozpoczęcie terapii skojarzonej statyną z ezetymibem.	IIa	C

Uncorrected Proof

Rekomendacje	Klasa	Poziom
Kwas bempediowy, w połączeniu lub bez z innymi lekami niestatynowymi, zaleca się pacjentom, u których nie można zastosować terapii statynami w celu osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL.	I	B
Dodanie kwasu bempediowego do maksymalnie tolerowanej dawki statyny, z ezetymibem lub bez, należy rozważyć u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka w celu osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL.	IIa	B
U pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn należy rozważyć natychmiastowe rozpoczęcie leczenia ezetymibem, z innymi lekami niestatynowymi lub bez nich, w celu osiągnięcia celu LDL-C.	IIa	C
U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, z częściową nietolerancją statyn, wymagających redukcji dawki statyn, należy rozważyć natychmiastowe dołączenie ezetymibu do tolerowanej dawki statyny, z innymi lekami niestatynowymi lub bez nich.	IIa	B
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć dodanie inhibitora/modulatora PCSK9* do ezetymibu.	I	B
U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem, zaleca się zastosowanie terapii złożonej (FDC/SPC, polypillu).	I	B

** w przypadku modulatora PCSK9 - inklisiranu klasa i poziom rekomendacji wynika z dostępnych danych wskazujących na skuteczność redukcji cholesterolu LDL oraz osiągania celów terapeutycznych.*

11.5.3. Stanowisko konsensusu dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych u pacjentów z udarem krwotocznym

Krwotok śródmózgowy (ICH) stanowi istotną przyczynę niepełnosprawności i śmiertelności, a jego częstość występowania prawdopodobnie będzie wzrastać w kolejnych dekadach wraz z narastaniem częstości występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i otyłości [190,772]. Od wielu lat istnieją dyskusje i obawy dotyczące potencjalnego związku leczenia hipolipemizującego (LLT), szczególnie statyn oraz osiąganych bardzo niskich stężeń LDL-C ze zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego. W konsekwencji leczenie statynami (hipolipemizujące) bywa przerywane u pacjentów po ICH z powodu obaw dotyczących ryzyka nawrotów lub gorszego rokowania. Dotychczasowe dane kliniczne nie potwierdzają jednak takiego związku [189,773,774]. W badaniu SPARCL wykazano neutralny wpływ statyn na ryzyko udaru krwotocznego, a osiągnięte stężenia LDL-C nie wpływały na częstość jego występowania. Istotnymi czynnikami ryzyka ICH pozostawały natomiast niewyrównane nadciśnienie tętnicze oraz leczenie przeciwkrzepliwe [775]. Wyniki te potwierdzono w licznych metaanalizach. Metaanaliza CTT obejmująca 26 randomizowanych badań nie wykazała istotnego związku pomiędzy terapią statynami a ryzykiem ICH (RR 1,15; 95% CI: 0,93–1,41) [776]. Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie 31 badań z udziałem 182,803

Uncorrected Proof

pacjentów (OR 1,08; 95% CI: 0,88–1,32) [777]. Największa analiza przeprowadzona przez *Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group* i ILEP, obejmująca ponad 520 tys. pacjentów, również nie wykazała istotnego wpływu leczenia hipolipemizującego na ryzyko udaru krwotocznego, niezależnie od osiągniętego stężenia LDL-C oraz rodzaju stosowanej terapii [189]. Nowsze badania randomizowane dodatkowo potwierdzają bezpieczeństwo intensywnego obniżania LDL-C. W badaniu TST u pacjentów po przebytym udarze niedokrwiennym lub TIA intensywne leczenie hipolipemizujące wiązało się z redukcją ryzyka złożonego punktu końcowego o 22,5%, bez zwiększenia ryzyka ICH nawet przy osiąganych stężeniach LDL-C około 1,4 mmol/l [778]. Również badanie IMPROVE-IT nie wykazało zwiększonego ryzyka ICH przy bardzo niskich stężeniach LDL-C osiąganych podczas terapii skojarzonej statyną i ezetymibem [779]. Warto też podkreślić, że takiego związku nie wykazano w żadnym badaniu z zastosowaniem inhibitorów PCSK9, nawet przy stężeniach LDL-C <0,75 mmol/l (<30 mg/dl) [780,781]. Podobne podejście mają także ostatnie rekomendacje oraz stanowiska ekspertów [190,782].

Coraz więcej danych sugeruje także potencjalne korzyści ze stosowania statyn po przebytym ICH. W populacyjnym badaniu obejmującym 519,894 pacjentów stosowanie statyn wiązało się z 22–35% niższym ryzykiem ICH podczas długoterminowej obserwacji (2004–2013) [783]. Metaanaliza 30 badań obejmujących 42,298 pacjentów wykazała istotną redukcję śmiertelności u pacjentów z ICH stosujących statyny (OR 0,61; 95% CI: 0,51–0,73; p<0,01) [784]. Dodatkowo przerwanie terapii statyną po hospitalizacji z powodu ICH wiązało się z gorszym rokowaniem i wyższą śmiertelnością krótkoterminową [785-787].

DO ZAPAMIĘTANIA

Bardziej współczesne dane z metaanaliz i prospektywnych randomizowanych badań klinicznych z LLT **nie wykazują związku między LLT i/lub osiągniętym stężeniem LDL-C a ryzykiem krwotoku śródczaszkowego (ICH).**

Zamiast tego, obecna tendencja do **zaprzestania stosowania statyn w kontekście ICH wydaje się powodować znaczącą szkodę**: dowody sugerują, że pacjenci pozostają z większymi strefami zawałowymi, bardziej nasilonym resztkowym stanem zapalnym, zmniejszoną szansą na odzyskanie funkcji neurologicznych oraz wyższą śmiertelnością.

Uncorrected Proof

11.5.4. Postępowanie w udarze zatorowym o nieustalonej etiologii (ESUS)

Liczne randomizowane badania kliniczne wykazały, że obniżenie stężenia LDL-C zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego i innych incydentów niedokrwiennych. Udar zatorowy o nieustalonej etiologii (*embolic stroke of undetermined source,* ESUS) stanowi istotny podtyp udaru kryptogennego, odpowiadający za około 25% wszystkich udarów niedokrwiennych i wiążący się z wysokim ryzykiem nawrotów, wynoszącym około 4,5% rocznie [788]. Ze względu na heterogenny charakter ESUS oraz różnorodne potencjalne mechanizmy patofizjologiczne, identyfikacja czynników ryzyka i skuteczne strategie leczenia pozostają kluczowe dla poprawy rokowania [788]. Coraz więcej danych wskazuje na korzystny wpływ leczenia statynami u pacjentów z ESUS oraz po przebytym udarze niedokrwiennym. W badaniu van Dongen *i wsp.,* obejmującym 935 pacjentów po pierwszym udarze niedokrwiennym w wieku 15–49 lat, stosowanie statyn wiązało się z niższym ryzykiem śmiertelności całkowitej (HR 0,38; 95% CI: 0,25–0,58) oraz nawrotu udaru (HR 0,29; 95% CI: 0,19–0,44), bez zwiększenia ryzyka udaru krwotocznego [789]. Podobnie metaanaliza Dearborn-Tomazos *i wsp.,* obejmująca 11 badań randomizowanych i 12 badań obserwacyjnych, wykazała redukcję ryzyka nawrotowego udaru po zastosowaniu statyn, bez zwiększenia ryzyka krwawienia śródmózgowego [790]. W badaniu kohortowym obejmującym 153 pacjentów z ESUS obserwowanych przez 48 miesięcy brak leczenia statyną po udarze wiązał się z ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem nawrotu udaru (OR 3,29; 95% CI: 1,27–8,55) oraz złożonego punktu końcowego obejmującego nawrót udaru, MACE i zgon (OR 3,70; 95% CI: 1,44–9,50). Wczesne wdrożenie leczenia statyną wiązało się z redukcją ryzyka nawrotu udaru o 89% [791]. Wyniki te potwierdziły dane z Athens Stroke Registry obejmujące 264 pacjentów z ESUS obserwowanych przez okres do 10 lat, gdzie stosowanie statyn po wypisie było związane z niższym ryzykiem nawrotu udaru (HR 0,48; 95% CI: 0,26–0,90), MACE (HR 0,49; 95% CI: 0,29–0,85) oraz zgonu (HR 0,50; 95% CI: 0,28–0,89) [792]. Potencjalny korzystny wpływ leczenia może wynikać nie tylko z redukcji stężenia LDL-C, lecz także z plejotropowych właściwości statyn, obejmujących działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i antyoksydacyjne.

Uncorrected Proof

DO ZAPAMIĘTANIA

Zalecamy leczenie zaburzeń lipidowych zgodnie z celami terapeutycznymi u pacjentów z ESUS, którzy są w grupie **umiarkowanego, wysokiego, bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka** sercowo-naczyniowego **(zalecenie I C).**

U pacjentów z ESUS w grupie **niskiego ryzyka** należy rozważyć stosowanie statyn w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu udaru **(zalecenie IIa C).**

11.6. Choroba tętnic obwodowych i aorty

Choroba tętnic obwodowych (PAD) oraz choroby tętnic obwodowych i aorty (*peripheral arterial and aortic diseases*, PAAD) stanowią jedną z głównych manifestacji klinicznych miażdżycy i są istotnym problemem zdrowia publicznego ze względu na wysoką częstość występowania, progresywny charakter oraz zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu sercowo-naczyniowego. W Polsce u osób po 50. roku życia PAD/PAAD może dotyczyć nawet 18% osób, a u osób powyżej 70. roku życia częstość występowania szacowana jest nawet na 15–30% [793]. Choroba ta obejmuje szerokie spektrum patologii tętniczych, w tym zwężenia i niedrożności tętnic kończyn dolnych, chorobę tętnic szyjnych, a także zmiany w obrębie aorty, w tym tętniaki i chorobę okluzyjną, które mają wspólne podłoże patofizjologiczne i wspólne implikacje prognostyczne [87,794]. Miażdżyca stanowi chorobę systemową obejmującą jednocześnie różne łożyska naczyniowe, a obecność zmian w jednym obszarze układu tętniczego wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem współistnienia patologii w innych lokalizacjach. Wykazano, że u pacjentów z PAD często współistnieją zmiany w tętnicach wieńcowych lub tętnicach szyjnych, co prowadzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz pogorszenia rokowania długoterminowego [87]. W praktyce klinicznej PAD powinna być traktowana jako marker zaawansowanej choroby miażdżycowej oraz wskaźnik bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, porównywany do rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej - wymagający wdrożenia kompleksowej strategii prewencyjnej i terapeutycznej.

Znaczenie PAD/PAAD wynika nie tylko z ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale również z ryzyka powikłań miejscowych, w tym przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, owrzodzeń niedokrwiennych, zakażeń oraz amputacji (w Polsce wciąż rocznie wykonywanych jest ponad 9000 amputacji), które istotnie pogarszają jakość życia pacjentów oraz zwiększają śmiertelność. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych stanowi końcowe stadium progresji PAD i jest związane z wysokim ryzykiem amputacji oraz zgonu sercowo-naczyniowego, co

Uncorrected Proof

podkreśla konieczność wczesnej diagnostyki oraz wdrożenia odpowiedniego leczenia systemowego i miejscowego [87].

Kluczowym elementem kompleksowego podejścia do PAD/PAAD jest uznanie, że choroba ta nie stanowi wyłącznie problemu lokalnego, a jest uogólnioną chorobą tętnic, obejmującą cały układ naczyniowy. Dlatego nierzadko miażdżyca, nie tylko w kontekście PAD, jest porównywana do rozsianego nowotworu [794]. W konsekwencji strategia terapeutyczna powinna być ukierunkowana na kompleksową redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, a nie jedynie na leczenie objawów miejscowych i rewaskularyzację. Postęp w zrozumieniu patofizjologii miażdżycy oraz rozwój terapii farmakologicznych doprowadziły do zmiany podejścia do leczenia pacjentów z PAD/PAAD, z naciskiem na terapię systemową ukierunkowaną na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, intensywną terapię hipoglikemizującą oraz leczenie przeciwpłytkowe, co stanowi podstawę leczenia farmakologicznego [87]. Terapia skojarzona ukierunkowana na różne mechanizmy patofizjologiczne miażdżycy umożliwia skuteczniejszą redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz poprawę rokowania pacjentów [87]. Niniejsze Wytyczne podkreślają, że do w ramach terapii systemowej PAD należy zawsze uwzględnić także optymalne leczenie hipolipemizujące [795]. W świetle aktualnych danych klinicznych PAD/PAAD powinna być traktowana jako choroba przewlekła wymagająca długoterminowego monitorowania oraz kompleksowego leczenia ukierunkowanego na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zapobieganie progresji choroby. Kluczowym elementem jest także powszechna diagnostyka PAD, która umożliwiłaby skuteczne zapobieganie choroby i jej powikłań.

11.6.1. Patofizjologia choroby tętnic obwodowych i aorty

PAD/PAAD stanowią kliniczną manifestację uogólnionej miażdżycy, która jest przewlekłym procesem prowadzącym do strukturalnej i funkcjonalnej przebudowy ściany tętnicy. Miażdżyca rozwija się w sposób systemowy, obejmując jednocześnie różne łożyska naczyniowe, w tym tętnice wieńcowe, mózgowe i obwodowe, a obecność zmian miażdżycowych w jednym obszarze wiąże się z istotnym prawdopodobieństwem ich współistnienia w innych lokalizacjach (istota tzw. choroby wielołożyskowej). Proces miażdżycowy stanowi konsekwencję interakcji pomiędzy czynnikami metabolicznymi, hemodynamicznymi, zapalnymi i genetycznymi, które prowadzą do zaburzenia homeostazy śródbłonka, akumulacji lipidów w ścianie tętnicy oraz aktywacji odpowiedzi zapalnej. Konsekwencją tych procesów jest powstawanie blaszki miażdżycowej, postępujące zwężenie

Uncorrected Proof

światła naczynia oraz zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych, które stanowią bezpośrednią przyczynę zdarzeń niedokrwiennych [1,86,87].

Dysfunkcja śródbłonka stanowi inicjalny etap rozwoju miażdżycy i odgrywa kluczową rolę w patogenezie PAD/PAAD. Przewlekły stan zapalny prowadzi do proliferacji komórek mięśni gładkich, przebudowy macierzy pozakomórkowej oraz zwiększenia podatności blaszki na destabilizację i powikłania zakrzepowe. Aktywacja układu krzepnięcia oraz płytek krwi stanowi bezpośredni mechanizm zdarzeń niedokrwiennych, takich jak ostre niedokrwienie kończyny, zawał serca lub udar mózgu, co uzasadnia stosowanie terapii przeciwpłytkowej i przeciwzakrzepowej u pacjentów z PAD/PAAD [87,423,796]. Dodatkowo Lp(a), wykazująca właściwości aterogenne i prozakrzepowe, stanowi istotny genetycznie uwarunkowany czynnik ryzyka progresji miażdżycy i choroby wielołożyskowej [796].

11.6.2. Koncepcja miażdżycy jako choroby systemowej.

Miażdżyca stanowi chorobę systemową obejmującą jednocześnie różne segmenty układu tętniczego, w tym tętnice wieńcowe, mózgowe i obwodowe, które funkcjonalnie i patofizjologicznie stanowią element jednego kontinuum naczyniowego. Proces aterogenezy rozwija się w sposób równoległy w wielu łożyskach naczyniowych, co wynika z jednolitych mechanizmów patofizjologicznych obejmujących dysfunkcję śródbłonka, akumulację lipoprotein aterogennych, przewlekły stan zapalny oraz aktywację układu krzepnięcia [87]. To też stanowi argument, że dla różnych łożyska naczyniowych miażdżycy nie można mieć innych celów terapeutycznych oraz innego sposobu leczenia. To nie tylko narażałoby pacjenta na brak skuteczności takiej terapii dla rozpoznanej PAD, ale narażałoby na powikłania wynikające z miażdżycy obecnej w łożysku wieńcowym czy mózgowym [797]. Z tego względu PAD oraz PAAD należy traktować jako element uogólnionej choroby tętnic, a nie jako izolowaną patologię jednego obszaru naczyniowego. Współwystępowanie zmian miażdżycowych w więcej niż jednym łożysku naczyniowym określane jest jako choroba wielołożyskowa i wiąże się ze szczególnie wysokim ryzykiem: zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru mózgu oraz powikłań niedokrwiennych kończyn. W związku z tym identyfikacja pacjentów z chorobą wielołożyskową (PVD) ma kluczowe znaczenie w stratyfikacji ryzyka oraz wyborze strategii terapeutycznej (3), a rozpoznanie PVD oznacza ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe [77,86].

Uncorrected Proof

11.6.3. Rekomendacje diagnostyki PAD/ PAAD

Diagnostyka laboratoryjna stanowi jeden z fundamentalnych elementów oceny, ponieważ umożliwia identyfikację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ocenę mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za rozwój miażdżycy oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Kompleksowa ocena laboratoryjna jest niezbędna zarówno w procesie diagnostycznym, jak i w stratyfikacji ryzyka oraz długoterminowym monitorowaniu pacjentów z PAAD.

Ponieważ PAD stanowi manifestację uogólnionej miażdżycy, diagnostyka laboratoryjna powinna obejmować kompleksową ocenę gospodarki lipidowej, czynników genetycznych, funkcji nerek, markerów zapalnych, parametrów układu krzepnięcia oraz parametrów metabolicznych, które odzwierciedlają kluczowe mechanizmy progresji choroby [86,87,796]. Ocena gospodarki lipidowej stanowi podstawowy element diagnostyki, ponieważ lipoproteiny aterogenne odgrywają centralną rolę w patogenezie miażdżycy obwodowej. Profil lipidowy powinien obejmować cholesterol całkowity (w celu wyliczenia nie-HDL-C), cholesterol frakcji LDL (LDL-C), cholesterol nie-HDL (non-HDL-C), apoB (jeśli badanie jest dostępne) oraz triglicerydy. LDL-C stanowi główny czynnik aterogenny odpowiedzialny za rozwój miażdżycy, natomiast non-HDL-C oraz apoB odzwierciedlają całkowite obciążenie lipoproteinami aterogennymi, w tym LDL, VLDL, IDL oraz lipoproteiną(a), i stanowią istotny markery ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi [423]. Koniecznym Uzupełnieniem diagnostyki lipidowej jest oznaczenie Lp(a), która wykazuje właściwości zarówno aterogenne, jak i prozakrzepowe (w mniejszym stopniu prozapalne), a jej podwyższone stężenie stanowi niezależny czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz progresji choroby wielołożyskowej [87,155] (**Rozdział 5**).

Ocena funkcji nerek stanowi istotny element diagnostyki, ponieważ przewlekła choroba nerek wiąże się z nasileniem procesu miażdżycowego, dysfunkcją śródbłonka oraz zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ocena ta powinna obejmować oznaczenie kreatyniny, obliczenie wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), ocenę albuminurii, oznaczenie elektrolitów oraz badanie ogólne moczu. Równocześnie istotne znaczenie ma ocena markerów zapalnych, takich jak hs-CRP, które odzwierciedlają aktywność procesu zapalnego będącego kluczowym mechanizmem progresji miażdżycy (**Rozdział 9.3**). Warto też pamiętać ze zaburzenie funkcji nerek (zmiany eGFR, ACR) mogą przekładać się na zmiany/zmienność w ocenie Lp(a) (**Rozdział 9.2**). Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych oraz powszechne stosowanie terapii przeciwpłytkowej i przeciwzakrzepowej,

Uncorrected Proof

konieczna jest również ocena parametrów układu krzepnięcia, w tym liczby płytek krwi, czasu protrombinowego (PT), INR oraz APTT, które umożliwiają ocenę ryzyka krwawienia i bezpieczeństwa terapii. Uzupełnieniem diagnostyki jest ocena parametrów metabolicznych, w tym glikemii na czczo oraz hemoglobiny glikowanej (HbA1c), ponieważ cukrzyca stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju PAD oraz progresji choroby miażdżycowej [87,796].Kompleksowa diagnostyka laboratoryjna umożliwia identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, personalizację terapii oraz monitorowanie jej skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiąc podstawowy element nowoczesnego postępowania w PAD/PAAD; parametry, które należy oznaczać w tej grupie chorych opisane są w **Tabeli 70.**

Tabela 70. Kompleksowa diagnostyka laboratoryjna u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych i aorty (PAD/PAAD).

Kategoria	Parametr	Znaczenie kliniczne	Znaczenie w PAD/PAAD
Profil lipidowy	Cholesterol całkowity (TC)	ogólny wskaźnik zaburzeń lipidowych	marker globalnego ryzyka; służy do wyliczenia nie-HDL-C
	LDL-C	główny czynnik aterogenny	podstawowy cel terapii
	ApoB	całkowite liczbowe obciążenie lipoproteinami aterogennymi	równoważny cel terapii; marker ryzyka rezydualnego
	non-HDL-C	całkowite obciążenie lipoproteinami aterogennymi	równoważny cel terapii; marker ryzyka rezydualnego
	Triglicerydy (lipoproteiny bogate w triglicerydy)	marker zaburzeń metabolicznych	związane z ryzykiem CV (modyfikator ryzyka sercowo-naczyniowego)
Lipoproteiny genetyczne	Lipoproteina(a)	czynnik aterogenny, prozakrzepowy i prozapalny	marker ryzyka genetycznego, modyfikator ryzyka sercowo-naczyniowego
Funkcja nerek	Kreatynina	ocena funkcji filtracyjnej	marker ryzyka sercowo-naczyniowego
	eGFR	podstawowy wskaźnik funkcji nerek	czynnik prognostyczny
	Albuminuria / ACR	marker uszkodzenia śródbłonka	marker progresji choroby
Stan zapalny	CRP	marker zapalenia	marker aktywności miażdżycy
	hs-CRP	marker ryzyka CV	marker ryzyka rezydualnego PAD (preferowany w ocenie)

Uncorrected Proof

	IL-6	marker zapalenia	marker ryzyka rezydualnego PAD (jeśli dostępny, drugorzędowy)
Układ krzepnięcia	PLT	liczba płytek	ocena ryzyka zakrzepicy/krwawienia
	PT, INR	funkcja układu krzepnięcia	monitorowanie terapii
	APTT	funkcja układu krzepnięcia	ocena bezpieczeństwa terapii
Parametry metaboliczne	Glikemia na czczo	diagnostyka cukrzycy	czynnik ryzyka PAD
	HbA1c	ocena kontroli glikemii	marker ryzyka progresji

11.6.4. Diagnostyka obrazowa w chorobie tętnic obwodowych i aorty

Diagnostyka obrazowa stanowi kluczowy element rozpoznania, oceny zaawansowania oraz planowania leczenia pacjentów z PAD/PAAD, umożliwiając ocenę obecności zmian miażdżycowych, ich lokalizacji, stopnia zwężenia światła naczynia oraz konsekwencji hemodynamicznych. Ponieważ PAD stanowi manifestację uogólnionej miażdżycy, diagnostyka obrazowa odgrywa również fundamentalną rolę w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, kwalifikacji do rewaskularyzacji oraz monitorowaniu progresji choroby i skuteczności leczenia. Postępowanie diagnostyczne powinno mieć charakter etapowy, obejmując metody nieinwazyjne jako badania pierwszego rzutu oraz metody zaawansowane w celu dokładnej oceny anatomicznej i planowania leczenia interwencyjnego [87] (**Tabela 71**).

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest wskaźnik kostka–ramię (*ang. ankle-brachial index, ABI),* który stanowi prostą, nieinwazyjną i wiarygodną metodę rozpoznania PAD oraz oceny jego zaawansowania. Wartość ABI ≤0,90 stanowi kryterium diagnostyczne PAD i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [86,87]. Warto wspomnieć, że od 1 stycznia 2027 r. badanie ABI to będzie refundowane przez NFZ w wybranych poradniach specjalistycznych (kardiologicznych, diabetologicznych czy leczenia chorób naczyń). Uzupełnieniem diagnostyki pierwszego rzutu jest ultrasonografia duplex Doppler (DUS), która umożliwia jednoczesną ocenę morfologii naczyń oraz parametrów przepływu krwi, pozwalając na identyfikację blaszek miażdżycowych, ocenę stopnia zwężenia tętnicy oraz monitorowanie drożności naczyń po rewaskularyzacji. Metoda ta stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne pierwszego wyboru w obrazowaniu PAD ze względu na swoją nieinwazyjność, dostępność i wysoką wartość diagnostyczną [87].

Uncorrected Proof

W przypadku konieczności dokładnej oceny anatomicznej lub planowania rewaskularyzacji stosuje się zaawansowane techniki obrazowe, takie jak angiografia tomografii komputerowej (CTA), angiografia rezonansu magnetycznego (MRA) oraz angiografia inwazyjna (DSA). CTA umożliwia szczegółową ocenę anatomii naczyń, lokalizacji i stopnia zwężeń oraz obecności zwapnień, natomiast MRA stanowi alternatywę diagnostyczną u pacjentów z przeciwwskazaniami do promieniowania jonizującego lub jodowych środków kontrastowych. Angiografia inwazyjna pozostaje złotym standardem oceny naczyń tętniczych i jest stosowana głównie w kontekście planowania oraz wykonywania procedur rewaskularyzacyjnych, umożliwiając jednoczesną diagnostykę i leczenie zmian naczyniowych. Kompleksowa diagnostyka obrazowa umożliwia precyzyjną ocenę zaawansowania choroby, optymalizację strategii terapeutycznej oraz długoterminowe monitorowanie pacjentów z PAD/PAAD [87].

Tabela 71. Kompleksowa diagnostyka obrazowa w PAD/PAAD – charakterystyka i znaczenie.

Metoda diagnostyczna	Charakter badania	Zakres diagnostyczny	Znaczenie kliniczne	Ograniczenia
ABI	nieinwazyjne	ocena hemodynamiczna	badanie przesiewowe, rozpoznanie PAD	ograniczona wartość przy zwapnieniach tętnic
Ultrasonografia duplex Doppler (DUS)	nieinwazyjne	ocena morfologii i przepływu	badanie pierwszego rzutu, monitorowanie	zależna od operatora
Angiografia tomografii komputerowej (CTA)	nieinwazyjne	dokładna ocena anatomii i zwapnień	planowanie rewaskularyzacji	promieniowanie, kontrast
Angiografia rezonansu magnetycznego (MRA)	nieinwazyjne	ocena anatomii naczyń	alternatywa dla CTA	ograniczenia dostępności
Angiografia inwazyjna (DSA)	inwazyjne	szczegółowa ocena naczyń	złoty standard, procedury interwencyjne	inwazyjność, ryzyko powikłań

11.6.5. Terapia hipolipemizująca w chorobie tętnic obwodowych i aorty

Terapia hipolipemizująca stanowi kluczowy element leczenia pacjentów z PAD/PAAD). Redukcja stężenia LDL-cholesterolu prowadzi do zahamowania i/lub zmniejszenia progresji miażdżycy (a nawet do jej regresji), stabilizacji blaszki miażdżycowej oraz redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [796]. Pacjenci z PAD powinni być traktowani jako pacjenci bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co uzasadnia konieczność wdrożenia

Uncorrected Proof

intensywnej terapii hipolipemizującej [423]. Podstawowym celem terapii hipolipemizującej jest redukcja stężenia LDL- Coraz całkowitego obciążenia organizmu lipoproteinami aterogennymi (nie-HDL-C oraz apoB).

Statyny stanowią podstawę terapii hipolipemizującej u pacjentów z PAD/PAAD. Wykazano, że stosowanie statyn u pacjentów z PAD wiąże się z istotnym zmniejszeniem nie tylko incydentów obwodowych (MALE, *major adverse limb events*), ale ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu sercowo-naczyniowego, co potwierdza ich fundamentalną rolę w leczeniu systemowej miażdżycy oraz w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji pacjentów [1,86,423]. Ezetymib to ważny element terapii w tym schorzeniu, szczególnie w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości cholesterolu LDL pomimo stosowania statyny w maksymalnej tolerowanej dawce. W odniesieniu do pacjentów z dużym ryzykiem PAD (uznane czynniki ryzyka to: palenie tytoniu cukrzyca, zaburzenia lipidowe, w tym RC oraz Lp(a), nadciśnienie tętnicze i PChN, a także podeszły wiek, płeć męska, wywiad rodzinny, przewlekły stan zapalny, otyłość brzuszna, siedzący tryb życia) lub rozpoznaniem PAD, należy zawsze rozważyć natychmiastowe leczenie skojarzone statyny z ezetymibem (dostępne połącznia w SPC w Polsce są z rosuwastatyną, atorwastatyną oraz pitawastatyną) (**Tabela 24,25, Ryciny 16-20**). W przypadkach, w których terapia statyną w skojarzeniu z ezetymibem nie pozwala na osiągnięcie docelowych wartości LDL-C, zasadne jest zastosowanie kwasu bempediowego lub inhibitorów (modulatorów) PCSK9, które stanowią jedną z najbardziej skutecznych metod redukcji stężenia LDL-C. Ze względu na systemowy charakter miażdżycy oraz wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z PAD/PAAD, współczesne podejście terapeutyczne opiera się na intensywnej, wczesnej terapii skojarzonej, co umożliwia skuteczniejszą redukcję obciążenia lipoproteinami aterogennymi, stabilizację blaszki miażdżycowej oraz zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiąc podstawowy element nowoczesnej prewencji wtórnej u pacjentów z chorobą wielołożyskową [77,87,423,798] (**Tabela 72**).

Tabela 72. Algorytm intensyfikacji terapii hipolipemizującej u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych i aorty [87,423,796].

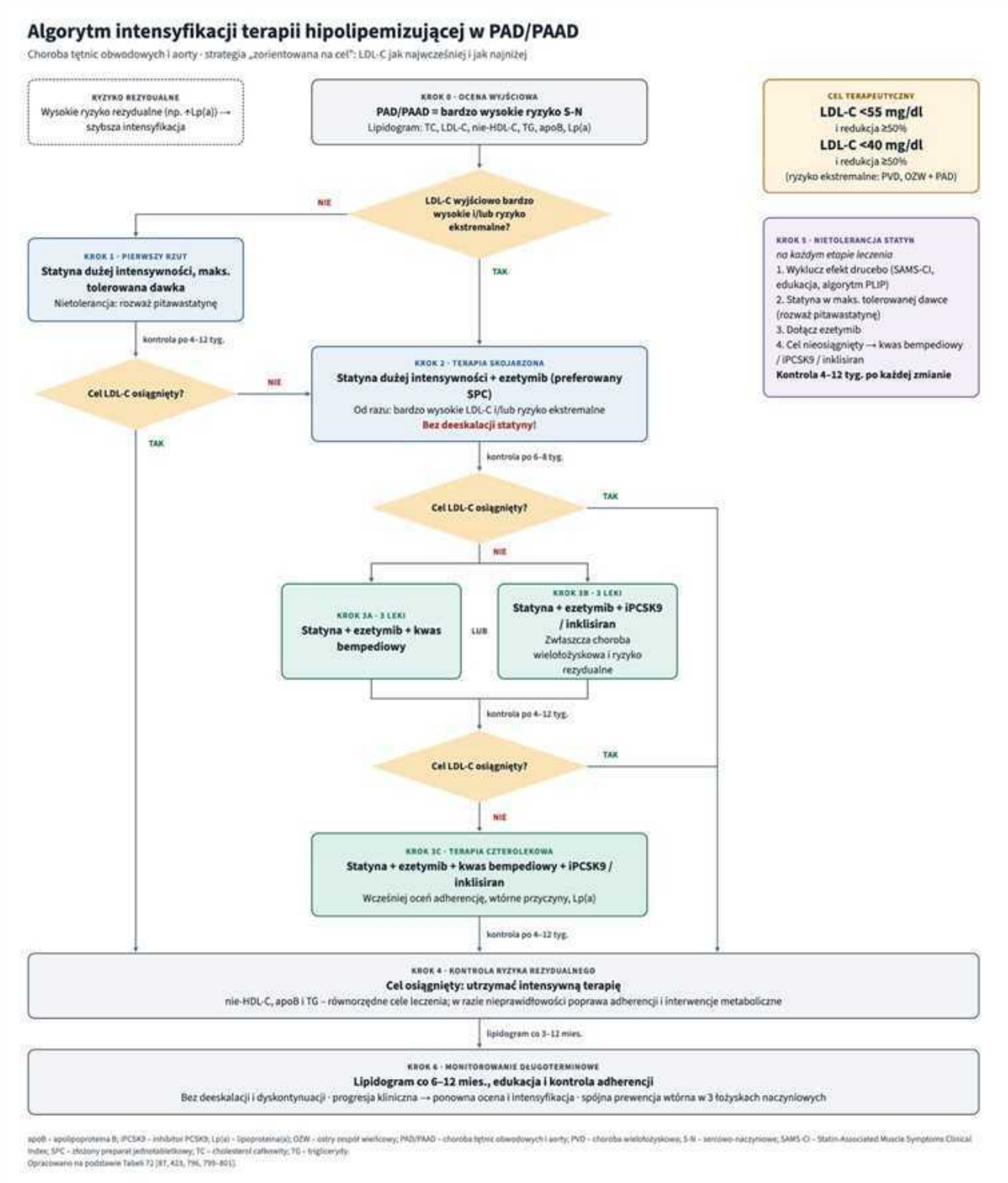
Krok (sekwencja)		Kogo dotyczy	Działanie terapeutyczne	Cel / kryterium decyzji	Kiedy kontrola i co ocenić	Uwagi kliniczne / wyjątki
0	Ocena wyjściowa	Każdy pacjent z PAD/PAAD	Oznaczyć lipidogram (TC, LDL-C, nie-HDL-C, apoB – jeśli dostępne, TG, Lp(a).	Pacjent z PAD/PAAD jest traktowany jako bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe; docelowo **LDL-C <55 mg/dl** i **redukcja ≥50%** od wartości wyjściowej lub pacjent ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku rozpoznania PVD oraz z OZW i PAD.	Badanie wyjściowe przed terapią lub przy pierwszej wizycie; następnie punkt kontrolny po wdrożeniu leczenia	U pacjentów z wysokim ryzykiem rezydualnym (np. podwyższone Lp(a)) strategia intensyfikacji powinna być bardziej agresywna
1	Leczenie pierwszego rzutu	Każdy pacjent z PAD/PAAD bez przeciwwskazań	**Statyna o dużej intensywności** w maksymalnej tolerowanej dawce	Oczekiwana redukcja LDL-C zwykle ≥50%; decyzja o kolejnym kroku zależy od osiągnięcia celu LDL-C	**4–12 tyg.** po rozpoczęciu/zmianie dawki: lipidogram; bezpieczeństwo (ALT/AST wg wskazań i objawów), objawy mięśniowe (wówczas szczegółowy wywiad + SAMS-CI)	Jeśli nietolerancja pełnej dawki: dawka maksymalnie tolerowana, rozważyć pitawastatynę – najlepszy profil bezpieczeństwa, schematy alternatywne; nie opóźniać dodania ezetymibu, gdy cel nieosiągnięty
2	Leczenie pierwszego rzutu: Natychmiastowa terapia skojarzona	Pacjent, u którego LDL-C wyjściowo bardzo wysokie i/lub pacjent ekstremalnego ryzyka	**Statyna o dużej intensywności w maksymalnie tolerowanej dawce + ezetymib (preferowane SPC)**	Jeśli po terapii skojarzonej LDL-C nadal >55 mg/dl (lub >40 mg/dl w zależności od ryzyka) lub redukcja <50% → przejść do kroku 3	**6–8 tyg.** po dodaniu ezetymibu: lipidogram; bezpieczeństwo (objawy niepożądane, adherencja)	Wczesne leczenie skojarzone jest preferowane ze względu na synergizm działania statyn i ezetymibu, większą skuteczność redukcji LDL-C, uzyskiwania celu, a w

						konsekwencji większą skuteczność redukcji incydentów naczyniowych oraz S-N, a także mniejsze ryzyko działań niepożądanych; utrzymać maks. tolerowaną dawkę statyny w połączeniu (brak deeskalacji po dodaniu ezetymibu!)
3	Terapia trójlekowa/ intensywna	Pacjent, u którego cel LDL-C nieosiągnięty na statyna + ezetymib	**Dodać kwas bempediowy** do statyna + ezetymib (terapia potrójna)**	Docelowo LDL-C <55 mg/dl* i redukcja ≥50%; w razie utrzymywania się powyżej celu → ocenić adherencję, wtórne przyczyny, Lp(a)	**4–12 tyg.** po włączeniu inhibitora leku; lipidogram; dalsze kontrole co 3–12 mies.	Subanalizy badania CLEAR-Outcomes wykazała, że kwas bempediowy zmniejsza ryzyko MALE o 36% oraz całkowitą liczbę MALE o 45% [799]
3	Terapia trójlekowa/ intensywna	Pacjent, u którego cel LDL-C nieosiągnięty na statyna + ezetymib	**Dodać inhibitor PCSK9** (lub inklisiran) do statyna + ezetymib (terapia potrójna)**	Docelowo LDL-C <55 mg/dl* i redukcja ≥50%; w razie utrzymywania się powyżej celu → ocenić adherencję, wtórne przyczyny, Lp(a),	**4–12 tyg.** po włączeniu inhibitora PCSK9: lipidogram; dalsze kontrole co 3–12 mies.	W praktyce klinicznej intensyfikacja do PCSK9 jest uzasadniona w przebiegu choroby wielołożyskowej i przy ryzyku rezydualnym. Inhibitory PCSK9 zmniejszają ryzyko zdarzeń związanych z PAD o 31% [800] oraz MALE o 42% [801].
4	Kontrola ryzyka rezydualnego lipidowego	Pacjent po osiągnięciu LDL-C celu lub blisko celu	Ocenić non-HDL-C (i/lub ApoB, jeśli oznaczane) oraz TG; utrzymać intensywną terapię LDL	Utrzymanie docelowego LDL-C i stabilizacja profilu aterogennego; w razie nieprawidłowości	Co 3–12 mies. lipidogram; częściej w okresie intensyfikacji lub niskiej adherencji	Non-HDL-C (równorzędny cel leczenia) jest użyteczny przy podwyższonych TG; ApoB (równorzędny cel

				→ optymalizacja (np. poprawa adherencji, interwencje metaboliczne)		leczenia) może lepiej odzwierciedlać liczbę cząstek aterogennych
5	Postępowanie w nietolerancji statyn	Pacjent z objawami sugerującymi nietolerancję lub działaniami niepożądanymi ograniczającymi dawkę	Potwierdzić związek objawów z terapią (wykluczyć efekt drucebo, skala SAMS-CI, edukacja – algorytm PLIP); zastosować dawkę maksymalnie tolerowaną; **dołączyć ezetymib**, następnie rozważyć kwas bempediowy/modulator PCSK9 jeśli cel nieosiągnięty	Zachować strategię „LDL-C jak najwcześniej i jak najniżej" w granicach tolerancji, bez rezygnacji z intensyfikacji	Kontrola lipidogramu po każdej zmianie 4–12 tyg.; ocena objawów i bezpieczeństwa	U pacjenta bardzo wysokiego ryzyka, odroczenie intensyfikacji zwiększa ryzyko zdarzeń; strategia ma pozostać „zorientowana na cel"
6	Monitorowanie długoterminowe	Każdy pacjent z PAD/PAAD na leczeniu	Utrzymanie schematu, edukacja i kontrola adherencji; okresowa ocena skuteczności	Utrzymanie LDL-C w celu (brak deeskalacji i dyskontynuacji leczenia) i stabilny profil lipidowy; w razie progresji klinicznej → ponowna ocena i intensyfikacja	Lipidogram **co 6–12 mies.**; częściej u niestabilnych pacjentów lub po zmianach	Równolegle prowadzić prewencję wtórną w modelu choroby wielołożyskowej: spójna strategia w 3 łożyskach naczyniowych

***** *lub <40 mg/dl w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego; w przypadku braku osiągnięcia celu terapeutycznego, rozważyć terapię poczwórną.*

Uncorrected Proof



Rycina 50. Wytyczne postępowania hipolipemizującego u pacjentów z PAD.

11.6.6. Zalecenia końcowe: strategia diagnostyki, leczenia i monitorowania

Choroba tętnic obwodowych i aorty stanowi manifestację uogólnionej miażdżycy i jest wskaźnikiem bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jej rozpoznanie wymaga

Uncorrected Proof

wdrożenia zintegrowanej strategii obejmującej zmianę stylu życia (zaprzestanie palenia, regularny wysiłek), kompleksową diagnostykę laboratoryjną i obrazową, intensywną terapię hipolipemizującą, leczenie przeciwpłytkowe, przeciwcukrzycowe oraz długoterminowe monitorowanie, co podsumowuje **Tabela 73.** Postępowanie powinno być ukierunkowane na redukcję globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, stabilizację procesu miażdżycowego oraz zapobieganie zdarzeniom niedokrwiennym i zakrzepowym [87,423,796].

Tabela 73. Kompleksowy algorytm diagnostyki, leczenia i monitorowania PAD/PAAD

Obszar postępowania	Zalecenie	Cel kliniczny	Klasa zaleceń
Stratyfikacja ryzyka	Traktować pacjenta jako bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	redukcja globalnego ryzyka	I
Diagnostyka laboratoryjna	Oznaczenie lipidogramu (TC, LDL-C, nie-HDL-C, ApoB, TG)	ocena ryzyka i cel terapii	I
	Oznaczenie lipoproteiny(a) co najmniej raz w życiu	identyfikacja ryzyka genetycznego	I
	Ocena funkcji nerek (kreatynina, eGFR, albuminuria)	ocena ryzyka i bezpieczeństwa terapii	I
	Oznaczenie CRP lub hs-CRP	ocena ryzyka zapalnego	IIa
	Oznaczenie IL-6	ocena ryzyka zapalnego	IIb
	Ocena parametrów krzepnięcia przy terapii przeciwzakrzepowej	bezpieczeństwo leczenia	I
Diagnostyka obrazowa	Pomiar ABI jako badanie pierwszego rzutu	rozpoznanie i ocena zaawansowania	I
	Ultrasonografia duplex Doppler	ocena morfologii i przepływu	I
	CTA lub MRA w planowaniu rewaskularyzacji	ocena anatomiczna	I
	Angiografia inwazyjna przy kwalifikacji do leczenia interwencyjnego	planowanie leczenia	I
Terapia hipolipemizująca	Stosowanie statyny u wszystkich pacjentów / rozważyć wczesne leczenie skojarzone z ezetymibem jako złoty standard	redukcja LDL-C i stabilizacja blaszki	I / IIb
	Osiągnięcie LDL-C <55 mg/dl i redukcji ≥50% (<40 mg/dl i redukcji ≥50% u pacjentów ekstremalnego ryzyka)	redukcja ryzyka zdarzeń CV	I
	Dodanie kwasu bempediowego w przypadku dalszego braku kontroli	maksymalna redukcja ryzyka	IIa
	Dodanie inhibitora PCSK9 / inklisiranu w przypadku dalszego braku kontroli	maksymalna redukcja ryzyka	I / IIa

Uncorrected Proof

Terapia przeciwpłytkowa	ASA lub klopidogrel u pacjentów objawowych	redukcja MACE i MALE	I
	Rozważenie rywaroksabanu 2,5 mg 2×/d + ASA u pacjentów wysokiego ryzyka	redukcja zdarzeń zakrzepowych	IIa
	Rozważenie terapii skojarzonej po rewaskularyzacji	prewencja powikłań	IIa
Stratyfikacja dodatkowa	Rozważenie CAC score (CCTA) w celu personalizacji terapii	optymalizacja leczenia	IIa
Monitorowanie	Regularna ocena kliniczna	kontrola progresji choroby	I
	Regularne monitorowanie lipidogramu	ocena skuteczności terapii	I
	Okresowa ocena ABI lub badań obrazowych	ocena progresji	I
	Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	zapobieganie powikłaniom	I

11.7. Niewydolność serca

W wielu dostępnych badaniach wykazano, że leczenie statynami lub terapią skojarzoną pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, a także w ramach tzw. prewencji pierwotnej zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności serca [802]. Wykazano również, że stosowane w powyższych grupach statyny w dużych dawkach zmniejszają ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z małymi dawkami [802]. Pacjenci z zaawansowanymi postaciami przewlekłej niewydolności serca charakteryzują się zazwyczaj niższymi stężeniami cholesterolu [802]. W odróżnieniu od osób bez niewydolności serca niskie stężenie cholesterolu u pacjentów z niewydolnością serca jest związane z gorszym rokowaniem. Chociaż wyniki badań obserwacyjnych sugerują korzystny wpływ statyn na ryzyko zgonu u osób z niewydolnością serca, to takiego efektu nie potwierdzono w badaniach interwencyjnych (pomimo wielu błędów metodologicznych tych badań – heterogenne grupy pacjentów, zbyt podeszły wiek, i in.). Potwierdzono natomiast bezpieczeństwo stosowania statyn u pacjentów z niewydolnością serca [802-805].

Wskazuje się, że rola leczenia hipolipemizującego może się nieco różnić w zależności od funkcji skurczowej lewej komory serca, co ma być związane z różną etiologią i różnymi mechanizmami prowadzącymi do rozwoju niewydolności serca [804-806]. Wyniki badań oparte o analizę mechanizmów patogenezy niewydolności serca oraz o mechanizm działania statyn, ale nie o wyniki dużych badań klinicznych, wskazują na potencjalnie większe korzyści w grupie osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), gdzie kluczową rolę w patomechanizmie odgrywa zapalenie. Nie wykazano, by leczenie statyną

Uncorrected Proof

zmniejszało ryzyko zgonu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, jednak meta-analiza 12 kontrolowanych placebo badań z losowym doborem grup wskazuje, że leczenie statyną może być związane ze zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 12% (przedział ufności: 8-16%) [807]. Nie dysponujemy wynikami badań randomizowanych, w których oceniano by skuteczność statyn u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Jednak analizy badań obserwacyjnych na korzyści takiego leczenia [804]. Wyniki badań z inhibitorami PCSK9 u pacjentów z niewydolnością serca także nie wykazały skuteczności w poprawie biomarkerów, ani w redukcji MACE czy ryzyka hospitalizacji z powodu HF [808,809]. Nie ma natomiast danych co do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego czy inklisiranu u pacjentów z niewydolnością. Najnowsze wytyczne ESC 2026 postępowania w niewydolności serca wspominają jedynie statyny w kontekście prewencji HF [810].

Podsumowując, na podstawie aktualnych danych naukowych nie zaleca się stosowania statyn i innych leków hipolipemizujących, gdy jedynym wskazaniem jest niewydolność serca. Natomiast uzasadnione wydaje się kontynuowanie leczenia statyną u osób, u których rozwija się niedokrwienna niewydolność serca. Niebezpośrednie porównanie skuteczności statyn lipofilnych i hydrofilnych u pacjentów z niewydolnością serca, wskazuje na mniejsze ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej statyną lipofilną (atorwastatyna, pitawastatyna, simwastatyna) w porównaniu z grupą leczoną hydrofilną rosuwastatyną [811]. Warto wspomnieć, że leczenie kwasami omega-3 może przynosić niewielką korzyść, jak wykazano w badaniu GISSI-HF (zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%) [812], chociaż do badania włączono stosunkowo niewielką liczbą pacjentów z niewydolnością bez względu na etologię i zastosowano tylko 1 g mieszaniny kwasów omega-3 dziennie, co wydaje się dawka nieefektywna w kontekście uzyskania istotnej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych [812]. Co ciekawe, na podstawie subanalizy badania REDUCE-IT wykazano, że ikozapent etylowy obniżał stężenie triglicerydów u pacjentów z HF(mediana 33,5 mg/dl / 15,4%; p<0,0001) oraz hs-CRP (o 35,1%; p<0,0001), a efekt był podobny jak u pacjentów bez niewydolności serca (p dla interakcji >0,90). Wpływ leczenia IPE na pierwszorzędowy punkt końcowy u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie (HR 0,87; 95%CI: 0,70–1,08) był spójny z efektem obserwowanym u pacjentów bez niewydolności w wywiadzie (HR 0,73; 95% CI: 0,65–0,81) (p dla interakcji = 0,13) [813].

Uncorrected Proof

DO ZAPAMIĘTANIA

- **Nie należy stosować** terapii hipolipemizującej statynami, gdy jedynym wskazaniem jest niewydolność serca.
- **Należy kontynuować** leczenie statyną lub terapię skojarzoną u osób z chorobą niedokrwienną serca, u których rozwija się niewydolność serca. **Dyskontynuacja leczenia** to jeden z najczęstszych błędów obserwowanych wśród osób zajmujących się pacjentami z niewydolnością serca.

11.8. Postępowanie z dyslipidemia w przewlekłej chorobie nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest wyjątkowo częstym stanem chorobowym. Szacuje się, że PChN występuje u około 11-12% populacji osób dorosłych, co odpowiada od 4 do 4,7 miliona osób w Polsce [814,815]. Przewlekłą chorobę nerek definiuje się jako mające wpływ na zdrowie nieprawidłowości budowy lub czynności nerek utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące (wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes* – KDIGO) [816]. Przewlekła choroba nerek, aż do zaawansowanych stadiów, przebiega najczęściej bezobjawowo (za wyjątkiem zwiększonego ciśnienia tętniczego), stąd do jej rozpoznania niezbędne jest wykonanie badań dodatkowych [817].

Rozpoznanie PChN najczęściej ustala się na podstawie dwukrotnego, w odstępie minimum 3 miesięcy, stwierdzenia: eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 wyliczonego na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy za pomocą wzoru CKD EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) lub stosunku stężeń albuminy do kreatyniny w moczu (*Urine Albumin-to-Creatinine Ratio* – ACR lub UACR) ≥30 mg/g (3 mg/mmol). Przy założeniu, że u człowieka z zachowaną czynnością nerek w ciągu doby wydalana jest stała ilość kreatyniny tj. 1 g/dobę (lub 10 mmol/dobę) wskaźnik ACR pozwala uniknąć zależności stężenia albuminy w moczu od objętości spożytych płynów [816]. Stosunek stężeń albuminy do kreatyniny w moczu należy oznaczać w próbce moczu porannego (największa korelacja z dobową utratą albuminy z moczem). U każdej osoby ze zwiększonym ryzykiem PChN, tj. z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, otyłością, chorobami układu krążenia, wywiadem w kierunku rzucawki, stanu przedrzucawkowego, ostrego uszkodzenia nerek czy występowaniem PChN wśród członków rodziny, eGFR i ACR należy oznaczać raz na rok [816].

U chorych z PChN ryzyko zgonu z powodu chorób serca i naczyń jest w różnym stopniu zwiększone [818]. Śmiertelność z powodu chorób układu krążenia ulega zwiększeniu wraz ze zmniejszaniem się eGFR i wzrostem ACR [818]. W PChN wysoka śmiertelność z powodu chorób serca i naczyń związana jest z występowaniem klasycznych (w tym dyslipidemii) i

Uncorrected Proof

nieklasycznych (m.in. stresem oksydacyjnym, pobudzeniem współczulnego układu nerwowego, kwasicą metaboliczną, przewodnieniem, akumulacją toksyn mocznicowych, przewlekłym stanem zapalnym, zaburzeniami czynności śródbłonka, hiperfosfatemią i hiperkaliemią) czynników ryzyka [819,820]. W miarę postępu PChN w patologii układu krążenia przestaje dominować miażdżyca tętnic a zaczyna dochodzić do wapnienia ściany tętnic i przerostu lewej komory serca, co prowadzi do zaburzeń rytmu serca, niewydolności serca i nagłej śmierci sercowej [819,821]. Uważa się, że im bardziej zaawansowana PChN tym ryzyko zgonu z powodu chorób serca i naczyń jest bardziej związane z występowaniem nieklasycznych niż klasycznych czynników ryzyka [819,820]. Ponieważ PChN jest stanem istotnie modyfikującym ryzyko chorób serca i naczyń, to do jego oceny nie nadają się skale ryzyka stosowane u chorych bez PChN. W obecnych zaleceniach sugerujemy, podobnie jak wskazują autorzy wytycznych ESC, aby do oceny tego ryzyka u chorych z PChN używać przede wszystkim zakresów wartości eGFR i ACR [237] (**Tabela 5**). Do oceny ryzyka śmierci z powodu chorób serca i naczyń można również alternatywnie, jak jest to sugerowane w wytycznych KDIGO, wykorzystywać narzędzia szacowania ryzyka (tj. kalkulatory ryzyka) dostosowane do pacjentów z PChN, które uwzględniają eGFR i albuminurię (*SCORE CKD Patch i PCE CKD Patch*) [816]. Ponieważ w omawianej grupie chorych nie przeprowadzono dotychczas badań bezpośrednio porównujących te metody, stąd autorzy stanowiska uważają je za równorzędne.

U chorych z PChN najczęściej występuje tzw. aterogenna dyslipidemia, nierzadko z prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL, zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL, hipertriglicerydemią oraz podwyższonymi stężeniami Lp(a) w osoczu [819,822,823]. Metabolizm lipoprotein VLDL, IDL, LDL i HDL ulega zaburzeniom u chorych z PChN – aktywność LPL jest zmniejszona a aktywność białka transportującego estry cholesterolu (CETP) jest zwiększona. Transport zwrotny cholesterolu w PChN jest upośledzony [819,822]. Poza stosunkowo mało nasilonymi, opisanymi wyżej, zmianami ilościowymi w lipidogramie osocza, u chorych z PChN występują istotne, niewykrywalne rutynowymi badaniami laboratoryjnymi, zmiany jakościowe, dotyczące zarówno cząsteczek LDL, jak i HDL, zwiększające znacznie ich potencjał aterogenny. Przykładem jest oksydacja elektroujemnych cząsteczek LDL zmieniająca ich właściwości na bardzo promiażdżycowe i prozapalne [824,825]. Szczególnie podatne na oksydację i łatwo przenikające przez ścianę naczyń krwionośnych są, występujące o chorych z PChN, LDL o charakterze małych, gęstych cząsteczek [824,825]. Jakościowe zmiany w cząsteczkach HDL u chorych z PChN związane są ze zmniejszeniem aktywności paraoksonazy 1 zmieniającym ich właściwości na

Uncorrected Proof

prooksydacyjne, z nasiloną karbamylacją (nieenzymatyczną, potranslacyjną modyfikacją białek), zmniejszeniem zawartości ApoA-1 oraz zmniejszeniem wytwarzania acetyltransferazy lecytowo-cholesterolowej (LCAT) co prowadzi do zaburzeń transportu zwrotnego cholesterolu [824,825].

11.8.1. Klasyfikacja ryzyka chorób serca i naczyń u pacjentów z PChN oraz cele terapii hipolipemizującej

Klasyfikację ryzyka chorób serca i naczyń u pacjentów z PChN oraz cele terapii hipolipemizującej przedstawia **Tabela 74.**

Tabela 74. Klasyfikacja ryzyka chorób serca i naczyń u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz cele terapii hipolipemizującej

Kategoria ryzyka	10-letnie ryzyko zgonu	Kryterium PChN	Cele terapii hipolipemizującej
Umiarkowane	1–5%	Spełnienie jednego z poniższych: • eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² oraz ACR 30–300 mg/g (3–30 mg/mmol) • eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² oraz ACR <30 mg/g (<3 mg/mmol)	**LDL-C** <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) **nie-HDL-C** <130 mg/dl (<3,4 mmol/l) **ApoB** <90 mg/dl
Wysokie	5–10%	Spełnienie jednego z poniższych: • eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² oraz ACR <30 mg/g (<3 mg/mmol) • eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² oraz ACR 30–300 mg/g (3–30 mg/mmol) • eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² oraz ACR >300 mg/g (>30 mg/mmol)	**LDL-C** <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) **nie-HDL-C** <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) **ApoB** <70 mg/dl
Bardzo wysokie	10–20%	Spełnienie jednego z poniższych: • eGFR <30 ml/min/1,73 m² • eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² oraz ACR >30 mg/g (>3 mg/mmol) • eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² oraz ACR >300 mg/g (>30 mg/mmol)	**LDL-C** <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) **nie-HDL-C** <85 mg/dl (<2,2 mmol/l) **ApoB** <60 mg/dl
Ekstremalnie wysokie	–	Stan po OZT u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: • podwyższone Lp(a) >125 nmol/l lub • hsCRP ≥2 mg/l lub • przewlekła choroba nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²)	**LDL-C** <40 mg/dl (<1,0 mmol/l) **nie-HDL-C** <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) **ApoB** <50 mg/dl

ACR – stosunek stężenia albuminy do kreatyniny w moczu; ApoB – apolipoproteina B; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; hsCRP – białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; Lp(a) – lipoproteina(a); nie-HDL-C – cholesterol nie-HDL; OZT – ostry zespół wieńcowy; PChN – przewlekła choroba nerek.

U każdego niedializowanego chorego z PChN niezbędna jest ocena profilu lipidowego; a głównym celem leczenia hipolipemizującego jest osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C, przy ocenie, jeśli to możliwe, także celów równorzędnych, tj. nie-HDL-C oraz ApoB – bardzo ważnych ze względu na występowanie aterogennej dyslipidemii. Docelowe stężenia

Uncorrected Proof

LDL-C u pacjentów z PChN nie zostały ustalone na podstawie badań interwencyjnych przeprowadzonych u tych chorych, ale określono je głównie poprzez analogie z docelowymi stężeniami LDL-C w innych grupach chorych o podobnym ryzyku zgonu z powodu chorób serca i naczyń. W badaniu obserwacyjnym trwającym 5 lat, w którym uczestniczyło 5367 chorych z PChN i eGFR 15-30 ml/min/1,73 m^2, bez wcześniejszych powikłań chorób układu krążenia, wykazano lepsze rokowanie u chorych ze stężeniem LDL-C poniżej 70 mg/dl w porównaniu do chorych ze stężeniami LDL-C powyżej 100 mg/dl (częstość zgonów z przyczyn chorób serca i naczyń 7,1 % *vs* 9,7 %, iloraz ryzyka HR [SHR]: 0,75, 95 % CI: 0,65-0,88) [826].

Należy podkreślić, że wraz z postępem PChN, a szczególnie w zakresie eGFR poniżej 20-30 ml/min/1,73 m^2, bezpośredni związek między stężeniem LDL-C w osoczu a ryzykiem zgonu z przyczyn chorób serca i naczyń stopniowo się zaciera. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek znaczenie stężenia LDL-C dla powyższego ryzyka jest dyskusyjne. Wskazują na to m.in. wyniki meta-analizy 28 badań z losowym doborem do grup, w której wykazano, że względne korzyści wynikające z leczenia hipolipemizującego zmniejszają się wraz z postępem PChN. Ryzyko względne wystąpienia powikłań chorób układu krążenia o etiologii miażdżycowej związane ze zmniejszeniem stężenia LDL-C o 1 mmol/l przy pomocy statyny wynosi 0,78 (9% CI: 0,75-0,82) u chorych z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oraz 0,76 (0,70-0,81), 0,85 (0,75-0,96), 0,85 (0,71-1,02) i 0,94 (0,79-1,11) u chorych z eGFR w zakresie odpowiednio 45-60 ml/min/1,73 m^2, 30-45 ml/min/1,73 m^2, <30 ml/min/1,73 m^2 (p dla trendu: 0,008) [827]. Wydaje się, że zaawansowana PChN tak silnie modyfikuje ryzyko zgonu z powodu chorób serca i naczyń, że leczenie hipolipemizujące nie może już tego ryzyka istotnie zmniejszyć. Warto jednak podkreślić, że leczenie hipolipemizujące w tej populacji pacjentów (<30 ml/min/1,73 m^2) nie jest szkodliwe (jeden z najczęstszych błędnych interpretacji badań), a po prostu nie przynosi istotnych korzyści klinicznych [828,829].

U chorych z PChN i eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2, dobór leków stosowanych w leczeniu hipolipemizującym powinien być taki sam jak u chorych bez PChN. Lekami hipolipemizującymi pierwszego wyboru u pacjentów z PChN i eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 niepoddawanych dializoterapii są statyny stosowane jako pojedynczy lek lub w leczeniu złożonym z ezetymibem. Metaanaliza 28 randomizowanych badań z placebo obejmująca 106,050 chorych z PChN i eGFR ≤60 ml/min/1,73 m^2 niepoddawanych dializoterapii wykazała, że statyny stosowane jako pojedynczy lek lub w leczeniu złożonym z ezetymibem zmniejszają ryzyko istotnych powikłań chorób serca i naczyń [830]. Tym niemniej w większości analizowanych badań uczestniczyli chorzy z PChN i eGFR >45 ml/min/1,73 m^2, a jedynie w nielicznych uwzględnieni zostali chorzy z eGFR >30 ml/min/1,73 m^2. Jedynym badaniem

Uncorrected Proof

randomizowanym z placebo dotyczącym stosowania statyn, które objęło również chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 było badanie SHARP *(Study of Heart and Renal Protection)* [831]. W badaniu tym uczestniczyło 9270 pacjentów z PChN (w tym 6247 nie leczonych dializami). W analizie dotyczącej chorych niepoddawanych dializoterapii stwierdzono, że simwastatyna 20 mg stosowana z ezetymibem 10 mg zmniejszyła ryzyko powikłań chorób układu krążenia o etiologii miażdżycowej o 22% w porównaniu z placebo (ryzyko względne - RR 0,78; 95% CI 0,67–0,91) [831]. Wyniki metaanalizy 7 badań obejmujących 14,016 chorych z PChN wykazały, że łączne stosowanie statyny i ezetymibu w porównaniu do monoterapii statyną zmniejsza ryzyko istotnych powikłań chorób serca i naczyń o 14% (RR 0,86; 95% CI: 0,77-0,97) [832]. Za preferowaniem osiągania docelowego stężenia LDL-C u chorych z PChN i eGFR ≤60 ml/min/1,73 m^2 przy pomocy terapii łączonej statyną w mniejszej dawce z ezetymibem w porównaniu ze statyną w dużej dawce przemawia również obawa przed ryzykiem miopatii i rabdomiolizy (niezwykle rzadki powikłanie - 0,44 przypadku na 10,000 pacjentolat, czyli <1 przypadek na 10,000 osobolat leczenia [833]) proporcjonalnym do dawki statyny. Wyniki uprzednio cytowanej metaanalizy wskazują, że spośród statyn jedynie atorwastatyna i rosuwastatyna mają udowodniony korzystny wpływ na ryzyko występowania istotnych powikłań chorób serca i naczyń u chorych z PChN [830]. Atorwastatyna jest eliminowana z ustroju przez wątrobę (eliminacja przez nerki poniżej 2%), a rosuwastatyna przez wątrobę i w 10% przez nerki [834]. Dlatego atorwastatynę można stosować u chorych z PChN w pełnym spektrum eGFR i nie jest wymagane zmniejszenie dawki. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego rosuwastatyna jest przeciwskazana u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. Znacznie mniej danych jest dostępnych dla pitawastatyny, chociaż badanie LIVES wykazało, że długotrwałe stosowanie pitawastatyny u chorych z PChN może prowadzić do istotnego wzrostu eGFR [835], a jej profil metaboliczny może zmniejszać ryzyko nefropatii cukrzycowej (**Rozdział 8.1**) – co wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Randomizowane badania z placebo dotychczas nie wykazały korzystnego wpływu fibratów na rokowanie u chorych z PChN dlatego nie zaleca się ich stosowania w tej grupie chorych, który ma jednak istotne właściwości prewencyjne w kontekście powikłań nerkowych (zmniejszenie mikroalbuminurii) u chorych z cukrzycą (**Rozdział 8.9.1**).

Analiza *post hoc* badania FOURIER przeprowadzona wśród chorych z PChN i eGFR > 30 ml/min/1,73 m^2 oraz chorobą niedokrwienną serca wykazała skuteczność ewolokumabu dodanego do statyny w grupie ze stężeniem LDL-C >70 mg/dl lub nie-HDL cholesterolu >100 mg/dl, pomimo leczenia statynami o wysokiej intensywności [836]. Podobne wyniki uzyskano w analizie badań 3 fazy z alirokumabu, w której porównano skuteczność leku w obniżaniu

Uncorrected Proof

stężenia LDL-C oraz jego profil bezpieczeństwa u osób z hipercholesterolemią i upośledzoną czynnością nerek (zdefiniowaną jako eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) oraz u osób z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²). Łącznie 10,1% badanych miało upośledzoną czynność nerek, a ponad 99% przyjmowało statyny. W 24. tygodniu badania odnotowano zmniejszenie stężenia LDL-C o 46,1–62,2% u osób z upośledzoną czynnością nerek oraz o 48,3–60,1% u osób z prawidłową czynnością nerek, które otrzymywały alirokumab. Podobne zmniejszenie zaobserwowano w odniesieniu do stężenia Lp(a), nie-HDL-C, apoB oraz triglicerydów. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu podgrupach, niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek, a stosowanie alirokumabu nie wpłynęło na zmianę czynności nerek w trakcie trwania obserwacji [837]. Natomiast dostępne wyniki badań z inklisiranem wskazuję, że może to być pierwsze leczenie hipolipemizujące, które będzie mogło mieć zastosowanie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek z eGFR między 15-30 ml/min/1,73 m^2, bez konieczności modyfikacji dawkowania [838,839]. Biorąc pod uwagę powyższe, modulatory PCSK9 mogą być stosowany do intensyfikacji leczenia hipolipemizującego (jako element leczenia złożonego ze statyną lub statyną/ezetymibem) u chorych z PChN i eGFR > 30 ml/min/1,73 m^2, którzy nie osiągnęli celów terapeutycznych przy pomocy statyny i ezetymibu. Takie też jest jedno ze wskazań do ich stosowania w programie lekowym B101 u pacjentów po OZW (**Tabela 22, Tabela 75**).

Tabela 75. Wybrane wskazania do leczenia dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w programie lekowym B.101

Populacja: pacjenci z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego **Leczenie:** alirokumab lub ewolokumab lub inklisiran	
Kryterium lipidowe	**LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l)** pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 6–8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) albo natychmiastowego stosowania terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem w pierwszym rzucie leczenia (łączny czas leczenia co najmniej 6–8 tygodni). Konieczne jest udokumentowanie zachowania prawidłowego *compliance* na podstawie realizacji recept w IKP. ***lub*** b) całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż 3 miesiące); w przypadku objawów mięśniowych potwierdzonej wynikiem w skali SAMS 9–11 pkt.

Uncorrected Proof

Populacja: pacjenci z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego **Leczenie:** alirokumab lub ewolokumab lub inklisiran	
Kryterium kliniczne	**Przebyty zawał serca** z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego, oraz dodatkowo jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe lub stan chorobowy/czynnik ryzyka – inne stany chorobowe: **Cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym**, definiowanym jako spełnienie jednego z poniższych: i. **eGFR <45 ml/min/1,73 m²** niezależnie od albuminurii ii. **eGFR 45–59 ml/min/1,73 m²** oraz albuminuria (UACR 30–300 mg/g; stadium A2) iii. **białkomocz (UACR >300 mg/g; stadium A3)** iv. obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) oraz retinopatia oraz neuropatia v. 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe >20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes ***lub*** **Przewlekła choroba nerek z eGFR <60 ml/min/1,73 m²**

Kryteria związane z czynnością nerek wyróżniono pogrubieniem. eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; IKP – Internetowe Konto Pacjenta; KLRWP – Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; PChN – przewlekła choroba nerek; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTDL – Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej; PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; SAMS – objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statyn; UACR – stosunek stężenia albuminy do kreatyniny w moczu.

W badaniu CLEAR-OUTCOMES wykazano skuteczność kwasu bempediowego u chorych z PChN i eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² (stanowiąc około 21% uczestników badania) z wywiadami powikłań chorób serca i naczyń lub wysokiego ryzyka tych chorób, nie tolerujących statyn lub odmawiających ich stosowania [355]. Chorzy z PChN odnieśli podobne korzyści z leczenia jak chorzy bez PChN. W badaniu CLEAR-OUTCOMES nie uczestniczyli chorzy z zespołem nefrytycznym lub nerczycowym [355]. Biorąc pod uwagę wyniki tego badania kwas bempediowy jest wskazany u chorych z PChN i eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² nie tolerujących statyn lub odmawiających ich stosowania.

W trzech dużych badania randomizowanych z użyciem placebo (AURORA - *A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects On Regular Haemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events*, 4D – *4D Study*, SHARP - podgrupa uczestników poddawanych dializoterapii) nie wykazano korzyści ze stosowania statyn u chorych z PChN poddawanych dializoterapii [831,840,841]. Dlatego u chorych dializowanych nie należy inicjować farmakoterapii hipolipemizującej, za wyjątkiem sytuacji jawnych klinicznie powikłań chorób układu krążenia spowodowanych miażdżycą. Spośród 6247 chorych z PChN biorących udział w badania SHARP aż 2141 uczestników rozpoczęło przewlekłą dializoterapię [831]. Chorzy Ci byli uwzględnieni w analizie, w której wykazano korzyść z leczenia

Uncorrected Proof

simwastatyną i ezetymibem [831]. W badaniu retrospektywnym porównującym 11,926 chorych kontynuujących leczenie statynami zainicjowane w okresie przeddializacyjnym z grupą 2362 chorych niekontynuujących leczenia statynami wykazano, że zarówno ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn (RR 0,72; 95% CI: 0,66-0,79), jak i śmierci z powodu chorób serca i naczyń (RR 0,82; 95% CI: 0,69-0,96) było mniejsze w grupie kontynuującej leczenie statynami zainicjowane w okresie przeddializacyjnym [842] – dlatego, jeżeli statyny/leczenie hipolipemizujące było przed rozpoczęciem dializoterapii, leczenie to należy kontynuować po jej rozpoczęciu. W przeglądzie systematycznym, obejmującym 27 badań (10 badań kontrolowanych randomizowanych oraz 17 badań obserwacyjnych) wykazano, że leczenie statynami u biorców przeszczepu nerki wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań chorób serca i naczyń [RR: 0,87; 95% CI: 0,67–0,96] oraz zmniejszeniem ryzyka śmierci ze wszystkich przyczyn (RR: 0,84, 95% CI: 0,74–0,94) [843]. Dlatego chorych po przeszczepieniu nerki należy leczyć hipolipemizująco w podobny sposób jak chorych z PChN nerek natywnych.

11.8.2. Zaburtzenia lipidowe a zespół nerczycowy

Hipoalbuminemia oraz stres metaboliczny w zespole nerczycowym aktywują wątrobowe czynniki transkrypcyjne z rodziny *Sterol Regulatory Element-Binding Proteins* 1 i 2 (SREBP-1/SREBP-2), co prowadzi do zwiększonej ekspresji HMG-CoA-reduktazy, nasilenia lipogenezy i nadprodukcji apoB-zależnych lipoprotein (VLDL → IDL → LDL) [845,846]. Równocześnie dochodzi do zmniejszenia eliminacji cząsteczek LDL wskutek wzmożonej aktywności PCSK9, która promuje degradację receptora LDL (LDLR). Zjawisko to potwierdzono w badaniach klinicznych i eksperymentalnych, a jego zahamowanie łagodzi hipercholesterolemię nerczycową [846,847]. Dodatkowo, upośledzona lipoliza wewnątrznaczyniowa wynikająca z obniżonej aktywności LPL i lipazy wątrobowej, częściowo poprzez zwiększoną ekspresję białka angiopoetynopodobnego 4 (ANGPTL4), prowadzi do akumulacji VLDL i IDL oraz powstawania małych, gęstych cząstek LDL [845,848]. Zaburzenia frakcji HDL wynikają z utraty LCAT i apoA-I z moczem, ze zwiększenia aktywności CETP oraz zmniejszenia ekspresji wątrobowego receptora SR-BI (*Scavenger Receptor Class B type 1)*, co zaburza dojrzewanie HDL i transport zwrotny cholesterolu [816,845,849]. W efekcie obserwuje się wzrost stężeń LDL-C, triglicerydów, apoB i często Lp(a) przy prawidłowym lub obniżonym HDL-C, z jednoczesnymi zmianami jakościowymi (sdLDL, oxLDL oraz dysfunkcyjne HDL o obniżonej zdolności antyoksydacyjnej) [845,846,849]. Zmienione lipoproteiny wykazują właściwości prozapalne, promiażdżycowe i

Uncorrected Proof

nefrotoksyczne, przyczyniając się do progresji choroby nerek i zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego [845,846]. Współczesne badania wskazują na kluczową rolę osi PCSK9–LDLR oraz ANGPTL4–LPL w regulacji lipidów w zespole nerczycowym, co może czynić je celami terapeutycznymi u chorych z utrwaloną dyslipidemią mimo leczenia przyczynowego [86,846-849].

U chorych z ZN osiągnięcie remisji białkomoczu i poprawa albuminemii stanowią podstawę normalizacji osi SREBP-1/-2 i ograniczenia zwiększonego wytwarzania lipoprotein, co klinicznie przekłada się na poprawę lipidogramu, ale nie wyklucza utrzymywania się zaburzeń jakościowych HDL [844]. Ponadto hipoalbuminemia nasila transkrypcyjne szlaki lipogenne i zwiększone wytwarzanie apoB-lipoprotein, a poprawa zaburzeń proteinogramu częściowo normalizuje profil lipidowy [844]. Agrawal *i wsp.* podkreślają, że ustąpienie białkomoczu przyczynia się do zmniejszenia stosunku VLDL/LDL i zmniejszenia aktywności LPL [845].

W grupie chorych z ZN statyny pozostają osią terapii, a dodanie ezetymibu (lub zastosowanie we wczesnej terapii skojarzonej) nasila efekt obniżający LDL. Wybór statyny zależy, podobnie jak u innych chorych z PChN, od eGFR. Jeśli mimo maksymalnie tolerowanej dawki statyny lub statyny i ezetymibu LDL-C pozostaje powyżej celu, można rozważyć dołączenie do leczenia modulatora PCSK9. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów PCSK9 u chorych z ZN. Zasadność ich stosowania opiera się na wynikach badań w populacji ogólnej [86,850]. Haas *i wsp.* oznaczyli stężenie PCSK9 w osoczu i LDL-C u dorosłych chorych z ZN zarówno aktywnym, jak i w remisji [846]. Autorzy wykazali 2–3-krotnie wyższe stężenia PCSK9 w osoczu u chorych w fazie aktywnej choroby oraz zmniejszenie stężeń PCSK9 i cholesterolu wraz z remisją ZN. Przekrojowe badanie Jina *i wsp.* (po 15 dorosłych w każdej grupie: ZN, dializowani otrzewnowo, hemodializowani, osoby zdrowe) wykazało istotnie wyższe stężenia PCSK9 w osoczu w ZN i u dializowanych otrzewnowo w porównaniu do osób zdrowych i hemodializowanych, z silnymi korelacjami ze stężeniem TC i LDL-C [847]. Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania kwasu bempediowego u chorych z ZN, to biorąc pod uwagę wyniki badania CLEAR-OUTCOMES w którym uczestniczyli między innymi chorzy z PChN nie tolerujących statyn lub odmawiających ich stosowania, można rozważyć jego zastosowanie [355].

Uncorrected Proof

Tabela 78. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia u znaczącej liczby chorych z PChN jest wysokie lub bardzo wysokie	I	A
Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu hipolipemizującym u chorych z PChN niepoddawanych dializoterapii są statyny lub leczenie złożone statyny z ezetymibem.	I	A
Jeżeli statyny były stosowane jako pojedynczy lek lub w leczeniu złożonym wraz z ezetymibem przed rozpoczęciem dializoterapii leczenie to należy kontynuować po rozpoczęciem dializoterapii	IIa	C
U chorych z PChN poddawanych dializoterapii nie należy inicjować farmakoterapii hipolipemizującej, za wyjątkiem sytuacji, gdy u chorego doszło do jawnego klinicznie powikłania chorób układu krążenia spowodowanego miażdżycą.	III	A

DO ZAPAMIĘTANIA

- Ze względu na wysoką częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN; ponad 4 miliony osób w Polsce) oraz jej istotne następstwa kliniczne, u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem jej rozwoju (m.in. chorujących na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, otyłość lub schorzenia układu krążenia) zaleca się coroczne badania przesiewowe obejmujące ocenę stężenia kreatyniny w surowicy z wyliczeniem szacunkowej filtracji kłębuszkowej (eGFR) oraz oznaczenie albuminurii (ACR).
- U dużej części pacjentów z PChN ryzyko zgonu z powodu chorób serca i naczyń jest klasyfikowane jako wysokie lub bardzo wysokie.
- Ryzyko zgonu z powodu chorób serca i naczyń oraz cele terapii hipolipemizującej u pacjentów z PChN są wyznaczane na podstawie wartości eGFR i ACR.
- Podstawowymi lekami hipolipemizującymi u chorych z PChN niepoddawanych dializoterapii są statyny stosowane jako pojedynczy lek lub w leczeniu złożonym z ezetymibem.
- W przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego u pacjentów z PChN można rozważyć kwas bempediowy lub modulatory PCSK9.
- U chorych z PChN poddawanych dializoterapii nie należy inicjować farmakoterapii hipolipemizującej, z wyjątkiem sytuacji jawnych klinicznie powikłań chorób serca i naczyń spowodowanych miażdżycą. Jeżeli statyny były stosowane jako pojedynczy lek lub w leczeniu złożonym z ezetymibem przed rozpoczęciem dializoterapii, leczenie to należy kontynuować po jej rozpoczęciu.
- Zasady leczenia hipolipemizującego u chorych po przeszczepieniu nerki są podobne jak u chorych z PChN nerek natywnych.
- U chorych z PChN i zespołem nerczycowym (ZN) zaburzenia lipidowe są w znacznej mierze wtórne do hipoalbuminemii. Prawidłowe leczenie przyczyny ZN, prowadzące do zmniejszenia białkomoczu i normalizacji stężenia albuminy w osoczu, może powodować ustąpienie dyslipidemii lub zmniejszenie jej nasilenia.
- Ocena ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i zasady leczenia hipolipemizującego u chorych z ZN są podobne jak u ogółu chorych z PChN.

Uncorrected Proof

11.9. Osoby w podeszłym wieku

Cholesterol jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, niezależnie od wieku, chociaż zależność ta jest nieco słabiej wyrażona u osób w podeszłym wieku. Obniżenie stężenia TC o 1 mmol/l (38,67 mg/dl) wiąże się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w wieku 40-49 o około 50%, u chorych w wieku 80- 89 już tylko o 15% (HR - 0,85) [1,851,852].

Najważniejszą metodą zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym w wieku podeszłym jest propagowanie zdrowego trybu życia. Jednym z jego elementów jest wczesne badanie się oraz adherencja do wskazanego leczenia. Metaanaliza 28 randomizowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów po 75 roku życia wykazała, że leczenie statynami powodowało zmniejszenie względnego ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 21% (RR 0,79, 95% CI 0,77-0,81) na każdy 1,0 mmol/l redukcji stężenia LDL-C [853]. Korzyści te były niezależne od wieku u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (także w populacji najstarszej), jednak malały z wiekiem u osób otrzymujących statyny w ramach prewencji pierwotnej i nie wykazano istotności dla osób powyżej 70 roku życia. W tym samym badaniu stwierdzono także 12% (RR 0,88, 95%CI 0,85-0,91) zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na każdy 1 mmol/l redukcji stężenia LDL-C [853]. Kolejna meta-analiza 24 badań CTT Collaboration i 5 badań indywidualnych z udziałem 244,090 pacjentów w tym 21,492 (8,8%) w wieku ≥75 lat. potwierdziła powyższe wyniki nie tylko dla leczenia statynami, ale także dla leków nie-statynowych, wykazując istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, niezależnie od wieku [854]. Wykazano w niej, że obniżenie stężenia LDL-C znacząco zmniejszyło ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych u starszych pacjentów o 26% na każde 1 mmol/l redukcji cholesterolu LDL (RR 0,74 [95% CI 0,61–0,89]; p=0,0019), bez statystycznie istotnej różnicy w porównaniu do pacjentów < 75. roku życia (0,85 [0,78–0,92]; p dla interakcji=0,37). Korzyści z obniżenia stężenia cholesterolu LDL u starszych pacjentów obserwowano zarówno w odniesieniu do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (0,85 [0,74–0,98]), jak i zawału mięśnia sercowego (0,80 [0,71–0,90]), udaru mózgu (0,73 [0,61–0,87]) i rewaskularyzacji wieńcowej (0,80 [0,66–0,96]). Należy jednak zaznaczyć, że także w tej analizie dominowały głównie osoby w prewencji wtórnej [854]. Cennym uzupełnieniem powyższych wyników jest meta-analiza 10 badań obserwacyjnych, do której włączono ponad 815 tys. pacjentów w wieku powyżej 65 rż. w prewencji pierwotnej [855]. Jest to bardzo ważna analiza, ponieważ w badaniach randomizowanych głównie oceniane są

Uncorrected Proof

złożone punkty końcowe, a nie wpływ danej terapii na komponenty tych punktów, analizy badań randomizowanych najczęściej są bardzo ograniczone co do liczby pacjentów w podeszłym wieku, nie mówiąc o czasie obserwacji, z reguły do 5 lat (w niniejszej analizie czas obserwacji wyniósł od 5 do 24 lat) [855]. Autorzy wykazali, że leczenie statynami osób w wieku podeszłym wiązało się z istotnym 14% redukcją zgonu bez względu na przyczynę, 20% redukcję zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, 15% redukcję udaru oraz 26% numeryczną (bez istotności statystycznej) redukcję ryzyka zawału mięśnia sercowego. Co ważne, ten istotny efekt (redukcja zgonu bez względu na przyczynę) utrzymywał się niezależnie od wieku, także u osób >75, >80 i >85 rż (odpowiednio zmniejszenie ryzyka o 12, 16 i 12%), zarówno u kobiet i mężczyzn, ale przede wszystkim w populacji osób z cukrzycą (zmniejszenie ryzyka o 18%) [855]. W tym miejscu należy przedstawić najnowsze wyniki randomizowanego badania STAREE, zaprezentowanego na ESC 2026 w Monachium [856]. Do badania przeprowadzonego w praktykach lekarzy rodzinnych w Australii włączono osoby w wieku co najmniej 70 lat bez chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy ani otępienia w wywiadzie, których przydzielano losowo do grupy otrzymującej atorwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę lub placebo. Do badania włączono łącznie 9971 uczestników w średnim wieku 74,7±4,5 roku, a kobiety stanowiły 51,9%. Mediana obserwacji wyniosła 5,9 roku. W grupie leczonej atorwastatyną redukcja pierwszorzędowego zdarzenia sercowo-naczyniowego wyniosła 30% (HR 0,70; 95%CI: 0,61–0,82; p<0,001), a zgon z jakiejkolwiek przyczyny, otępienie lub trwała niesprawność fizyczna był numerycznie zmniejszony o 6% (HR 0,94; 95% CI 0,84–1,05; p=0,25). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 131 uczestników (2,7%) w grupie atorwastatyny i u 129 (2,7%) w grupie placebo [856].

Wytyczne (2019) ESC/EAS nt. postępowania w zaburzeniach lipidowych zalecają, by leczenie statynami w prewencji pierwotnej u osób w wieku ≤75 lat prowadzić zgodnie z oszacowanym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego (IA). Po 75 roku życia leczenie statynami w prewencji pierwotnej można rozważyć u osób należących do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka (IIb B) [83]. Aktualizacja tych wytycznych (2025) zaleca w prewencji pierwotnej przy podejmowaniu decyzji odnośnie farmakoterapii u osób po 70 roku życia wykorzystanie algorytmu SCORE2-OP [86]. Zaleca też postępowanie zgodne z wytycznymi ESC (2021) dotyczącymi prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, które wprowadzają pojedynczy punkt odcięcia, identyfikujący osoby starsze ≥ 70 roku życia [82,86]. W prewencji wtórnej leczenie statyną rekomenduje się pacjentom w wieku podeszłym z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na takich samych zasadach jak u młodszych pacjentów (IA) [82,86]. Terapia statynami u osób w wieku ≥70 lat nie tylko przynosi korzyści

Uncorrected Proof

zdrowotne, ale i jest opłacalna ekonomicznie [857]. Przegląd aktualnych dowodów naukowych wskazuje, że decyzja o rozpoczęciu terapii statynami u osób w podeszłym wieku (co ze względu na wyjściowe ryzyko w Polsce oraz obecność modyfikatorów ryzyka – co najmniej wysokie – dotyczy praktycznie wszystkich pacjentów) powinna zostać podjęta po uwzględnieniu nie tylko wieku pacjenta, ale także ryzyka wystąpienia ASCVD, działań niepożądanych terapii statynami, interakcji lekowych, stanu ogólnego pacjenta, w tym przede wszystkim ewentualnej obecności zespołu kruchości oraz oczekiwanej długości jego życia [858].

Wiek podeszły jest czynnikiem powodującym istotne zmiany w farmakokinetyce leków, głównie na etapie dystrybucji (wzrost zawartości tkanki tłuszczowej, α-1 kwaśnej glikoproteiny, zmniejszenie zawartości wody i stężenia albumin) i eliminacji (pogorszenie funkcji nerek, wolniejszy metabolizm wątrobowy) [292]. Dodatkowo leczenie w tej grupie chorych komplikuje wielochorobowość, konieczność stosowania polifarmakoterapii oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Wiek podeszły jest niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka nietolerancji statyn, a szczególnie występowania dolegliwości mięśniowych – zwiększając to ryzyko o 33.1% [309]. W związku z tym Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych zaleca leczenie osób w wieku podeszłym statynami o właściwościach hydrofilnych (rosuwastatyna, prawastatyna), gdyż wiąże się to z większym bezpieczeństwem terapii, a przede natychmiastowym stosowaniem leczenia skojarzonego mniejszej dawki statyny (którą stopniowo można zwiększać) z ezetymibem [295,311]. Należy rozważyć czasowe odstawienie statyny u pacjentów w wieku podeszłym w sytuacjach, w których wzrasta ryzyko nietolerancji, jak np.: niedoczynność tarczycy, ostra ciężka infekcja, rozległy zabieg operacyjny, czy niedożywienie (sarkopenia, kacheksja), pamiętając zarazem, że przerwanie terapii zwiększa śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych [295,311]. Istnieją także dowody potwierdzające redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przy stosowaniu ezetymibu w przypadku braku możliwości stosowania statyn w prewencji pierwotnej u osób w wieku ≥75 lat [859]. Także inne leki hipolipemizujące o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych, takie jak inhibitory PCSK9 [860], inklisiran [861] lub kwas bempediowy [361], mogą być stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu, w celu obniżenia stężenia LDL-C u osób w wieku podeszłym, jeśli cele dotyczące stężenia LDL-C nie zostały osiągnięte.

Uncorrected Proof

Tabela 79. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób w wieku podeszłym.

Rekomendacje	Klasa	Poziom
Leczenie statynami zaleca się osobom starszym z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, podobnie jak młodszym pacjentom.	I	A
Leczenie statynami jest zalecane w profilaktyce pierwotnej u osób starszych w wieku ≤70 lat w zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego ocenianego w skali SCORE2-OP.	I	A
Leczenie statynami w prewencji pierwotnej >70 lat należy rozważyć u osób należących do grupy co najmniej wysokiego ryzyka.	IIa	B
U osób w wieku podeszłym zaleca się rozpoczęcie terapii od niższej dawki statyny, a następnie zwiększanie dawki w celu osiągnięcia celu leczenia dla LDL-C w zależności od ryzyka.	I	C
U osób w wieku podeszłym należy rozważyć natychmiastową terapii skojarzoną statyny z ezetymibem, w celu szybszego osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL-C oraz zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych i dyskontynuacji.	IIa	C
W przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego dla cholesterolu LDL, szczególnie u osób w wieku podeszłym w prewencji wtórnej, można rozważyć leczenie niestatynowe (kwas bempediowy, modulatory białka PCSK9.	IIb	B

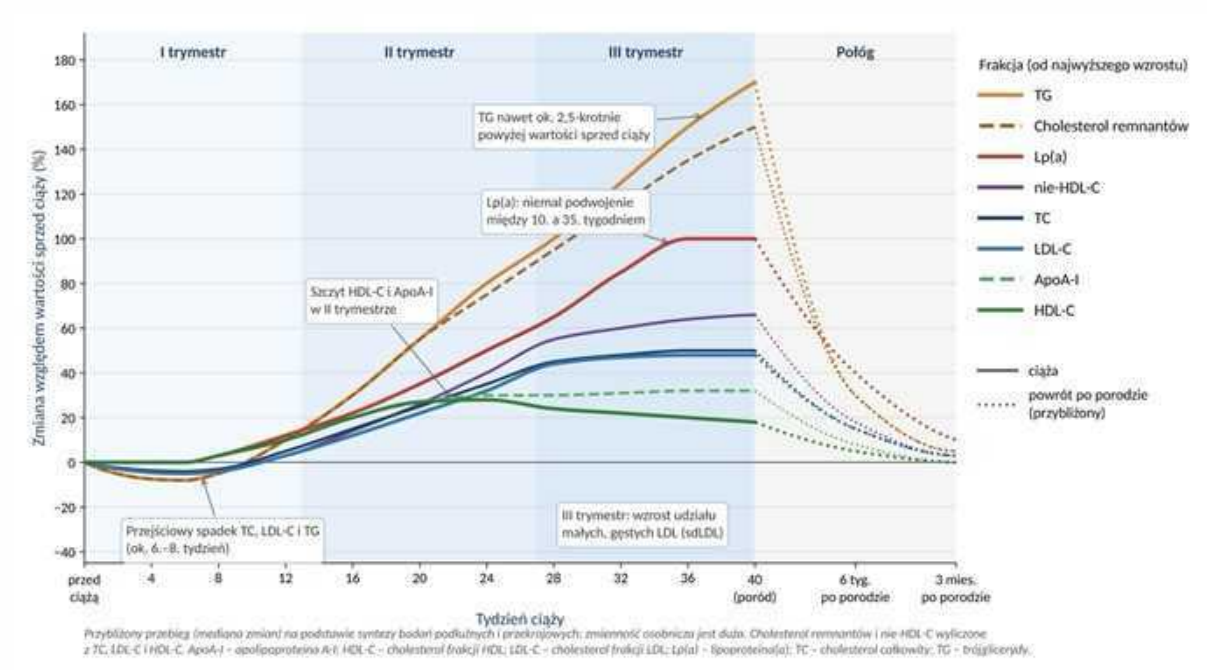
11.10. Ciąża i okres karmienia

Ciąża jest okresem dynamicznych zmian metabolicznych, które mają na celu zapewnienie prawidłowego rozwoju płodu oraz przygotowanie organizmu matki do porodu i laktacji. Jednym z kluczowych aspektów tych przemian są modyfikacje w gospodarce lipidowej, obejmujące zarówno ilościowe, jak i jakościowe zmiany w stężeniach poszczególnych frakcji lipoprotein [862. Zrozumienie tych procesów ma istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza w kontekście kobiet obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym lub z rozpoznaną dyslipidemią.

W przebiegu ciąży gospodarka lipidowa ulega dynamicznym i wielokierunkowym zmianom, które mają charakter fizjologiczny i są niezbędne dla prawidłowego rozwoju płodu [863]. W początkowym okresie ciąży, zwłaszcza około drugiego miesiąca, obserwuje się obniżenie stężeń cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz frakcji LDL. Zjawisko to jest przejściowe, a w kolejnych miesiącach następuje stopniowy wzrost wszystkich głównych frakcji lipidowych. Cholesterol całkowity i LDL-C zwiększają się zwykle o 25–30%, rzadko przekraczając 50%. Wzrost ten ma istotne znaczenie biologiczne, ponieważ cholesterol jest niezbędny do budowy błon komórkowych płodu, syntezy hormonów steroidowych oraz kwasów żółciowych [863]. Najbardziej wyraźne zmiany dotyczą trójglicerydów, których stężenie w trzecim trymestrze może wzrosnąć nawet 2,5-krotnie. Tak wysoka koncentracja TG

Uncorrected Proof

odgrywa rolę w dostarczaniu energii dla rozwijającego się płodu, ale jednocześnie może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki u matki. W tym okresie dochodzi również do zmiany jakościowej w strukturze LDL – rośnie udział małych, gęstych cząstek LDL (sdLDL), które są bardziej aterogenne i mogą mieć znaczenie kliniczne u kobiet z istniejącą dyslipidemią, czynnikami ryzyka lub chorobami sercowo-naczyniowymi. Warto podkreślić, że frakcja HDL-C oraz apolipoproteina A-I osiągają najwyższe wartości w drugim trymestrze ciąży, co wiąże się z działaniem ochronnym wobec układu sercowo-naczyniowego matki. W późniejszych miesiącach ich stężenie stopniowo spada, równolegle do narastania stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów [863,864]. Szczególne znaczenie ma także lipoproteina(a), której stężenie w ciąży ulega znacznemu zwiększeniu. Poziomy Lp(a) mogą niemal podwoić się pomiędzy 10. a 35. tygodniem ciąży. U kobiet, które już przed ciążą miały podwyższone wartości Lp(a), obserwuje się osiąganie bardzo wysokich stężeń w trakcie jej trwania. Zjawisko to może mieć istotne konsekwencje kliniczne, ponieważ wysokie stężenie Lp(a) wiązane są ze zwiększonym ryzykiem stanu przedrzucawkowego (choć przyczynowość nie została potwierdzona [160]), przedwczesnego porodu oraz niskiej masy urodzeniowej dziecka [155] (**Rycina 51**).



Rycina 51. Zmiany stężenia poszczególnych elementów profilu lipidowego w przebiegu ciąży i w okresie połogu.

Uncorrected Proof

Leczenie zaburzeń lipidowych w ciąży i okresie karmienia piersią wymaga szczególnej ostrożności ze względu na fizjologiczne zmiany profilu lipidowego oraz potencjalne ryzyko dla płodu i noworodka. U większości kobiet nie jest wskazane leczenie farmakologiczne, a podstawą postępowania pozostaje modyfikacja stylu życia: dieta, aktywność fizyczna i kontrola masy ciała [862,864,865]. Najczęściej stosowane w leczeniu dyslipidemii statyny są przeciwskazane w ciąży i w trakcie karmienia piersią. Jednak obecnie podejście do statyn w ciąży uległo złagodzeniu, co wynika z coraz liczniejszych wyników skutecznego leczenia kobiet w ciąży z FH oraz danych nieświadomej kontynuacji terapii u kobiet, które w ciążę zaszły [866]. Warto też zaznaczyć, że przeciwskazania do leczenia statynami wynikało głownie z badań eksperymentalnych i pojedynczych przypadków i nie było potwierdzone w żadnych dużych analizach [867,868]. Jednak rutynowo statyny nie są zalecane, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii statynami, a planując ciążę, należy odstawić statyny na 1–2 miesiące przed poczęciem lub natychmiast po potwierdzeniu ciąży [191,869]. Wyjątkiem mogą być wybrane przypadki bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (np. FH, a szczególnie hoFH, ASCVD, przebyty incydent sercowo-naczyniowy), gdzie decyzja o kontynuacji leczenia powinna być podjęta indywidualnie w ramach współpracy z zespołem wielodyscyplinarnym [191,870,871]. W razie przypadkowego zajścia w ciążę podczas terapii statynami – ryzyko dla płodu jest niewielkie [866]; pacjentkę należy uspokoić i skierować do ginekologa.

W przypadku ciężkiej hipercholesterolemii (np. FH) lub hipertriglicerydemii (TG ≥500 mg/dl), gdy ryzyko powikłań (np. zapalenia trzustki) jest wysokie, należy rozważyć leczenie farmakologiczne. Leki wiążące kwasy żółciowe (BAS: cholestyramina, kolestipol, kolesewelam - na rynku polskim dostępny jest preparat kolesewelamu: cholestagel 625 mg) są uznawane za bezpieczne w ciąży i laktacji, ponieważ nie są wchłaniane systemowo [870,871]. Należy monitorować niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) oraz kwasu foliowego, szczególnie u kobiet stosujących BAS [870,871. Ezetymib może być rozważany wyłącznie w sytuacjach, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu; brak jest danych o bezpieczeństwie w ciąży i laktacji [191,870]. Brak jest danych dotyczących stosowania kwasu bempediowego w ciąży, ale najnowsze dane wskazują na możliwość jego podawania w trakcie połogu (najnowsze wyniki wskazują, że kwas bempediowy oraz jego aktywne metabolity przenikają do mleka kobiecego w bardzo małych ilościach - średnia względna dawka dla niemowlęcia wynosi zaledwie około 0,5%) [872]. Fibraty (fenofibrat) oraz kwasy omega-3 mogą być stosowane w wybranych przypadkach ciężkiej hipertriglicerydemii, szczególnie w drugim i trzecim trymestrze, z zachowaniem ostrożności [191,864,865]

Uncorrected Proof

Leki z grupy inhibitorów PCSK9 (alirokumab, ewolokumab), inclisiran oraz leki stosowane w leczeniu hoFH - ewinakumab czy lomitapid są przeciwwskazane w ciąży i laktacji ze względu na brak danych o bezpieczeństwie oraz potencjalne ryzyko dla płodu [870.873]. W przypadku bardzo wysokiego ryzyka (np. homozygotyczna FH) można rozważyć aferezę LDL jako terapię ratunkową [191,870] (**Rozdział 10.8**).

W okresie karmienia piersią statyny są przeciwwskazane, ponieważ mogą przenikać do mleka matki [871]. BAS są uznawane za bezpieczne, choć mogą wpływać na wchłanianie witamin i produkcję mleka [871]. Zarejestrowane wskazanie ma także kwas bempediowy, który w minimalnej ilości przenika do mleka matki [872]. Ezetymib, fibraty, modulatory PCSK9, ewinakumab (dostępny od 6 miesiąca) czy lomitapid nie są zalecane ze względu na brak danych o bezpieczeństwie [191,874] (**Tabela 80,81, Rycina 52**).

Podsumowując, leczenie zaburzeń lipidowych w ciąży i laktacji opiera się na modyfikacji stylu życia, a farmakoterapia jest zarezerwowana dla wybranych przypadków wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. Decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane indywidualnie, najlepiej w ramach zespołu wielodyscyplinarnego [873,874].

Tabela 80. Leczenie dyslipidemii w ciąży i w trakcie karmienia piersią.

Lek / metoda	Bezpieczeństwo w ciąży	Bezpieczeństwo w laktacji	Uwagi kliniczne
Statyny	Nie zalecane rutynowo; mogą być rozważane w wyjątkowych sytuacjach (FH, HoFH, bardzo wysokie ryzyko CVD) pod ścisłą kontrolą zespołu specjalistów.	Nie zalecane	Metaanalizy >2,5 mln ciąż nie wykazały zwiększonego ryzyka wad wrodzonych; próby stosowania prawastatyny w prewencji stanu przedrzucawkowego nie potwierdziły skuteczności, ale potwierdziły bezpieczeństwo.
Żywice jonowymienne	Bezpieczne	Bezpieczne	Jedyna grupa leków uznana za całkowicie bezpieczną w ciąży
LDL-afereza	Bezpieczna i wskazana u kobiet z HoFH	Bezpieczna	Skuteczna metoda redukcji LDL-C w ciąży; rekomendowana w HoFH
Ezetymib	Może być rozważany, gdy korzyści przewyższają ryzyko	Brak rekomendacji – niezalecany	Dane ograniczone; decyzja indywidualna
Fibraty (fenofibrat)	Rozważane w ciężkiej hipertriglicerydemii, gdy ryzyko zapalenia trzustki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu	Nie zalecane	Stosowanie tylko w wyjątkowych sytuacjach (duże ryzyko lub w przebiegu OZT)

Uncorrected Proof

Omega-3 (kwasy tłuszczowe)	Bezpieczne	Bezpieczne	Mogą wspierać redukcję TG; stosowane jako suplementy
Plazmafereza	Bezpieczna i wskazana w przebiegu OZT	Bezpieczna	Można rozważyć prewencyjnie u w SHTG (TG ≥880 mg/dl [≥10 mmol/l]), szczególnie z rozpoznaniem FCS/MCS lub OZT w wywiadzie.
Kwas bempediowy	Brak danych – niezalecane	Bezpieczny	Dane ograniczone; decyzja indywidualna
Modulatory PCSK9	Brak danych – niezalecane	Brak danych – niezalecane	Nie rekomendowane w ciąży i laktacji

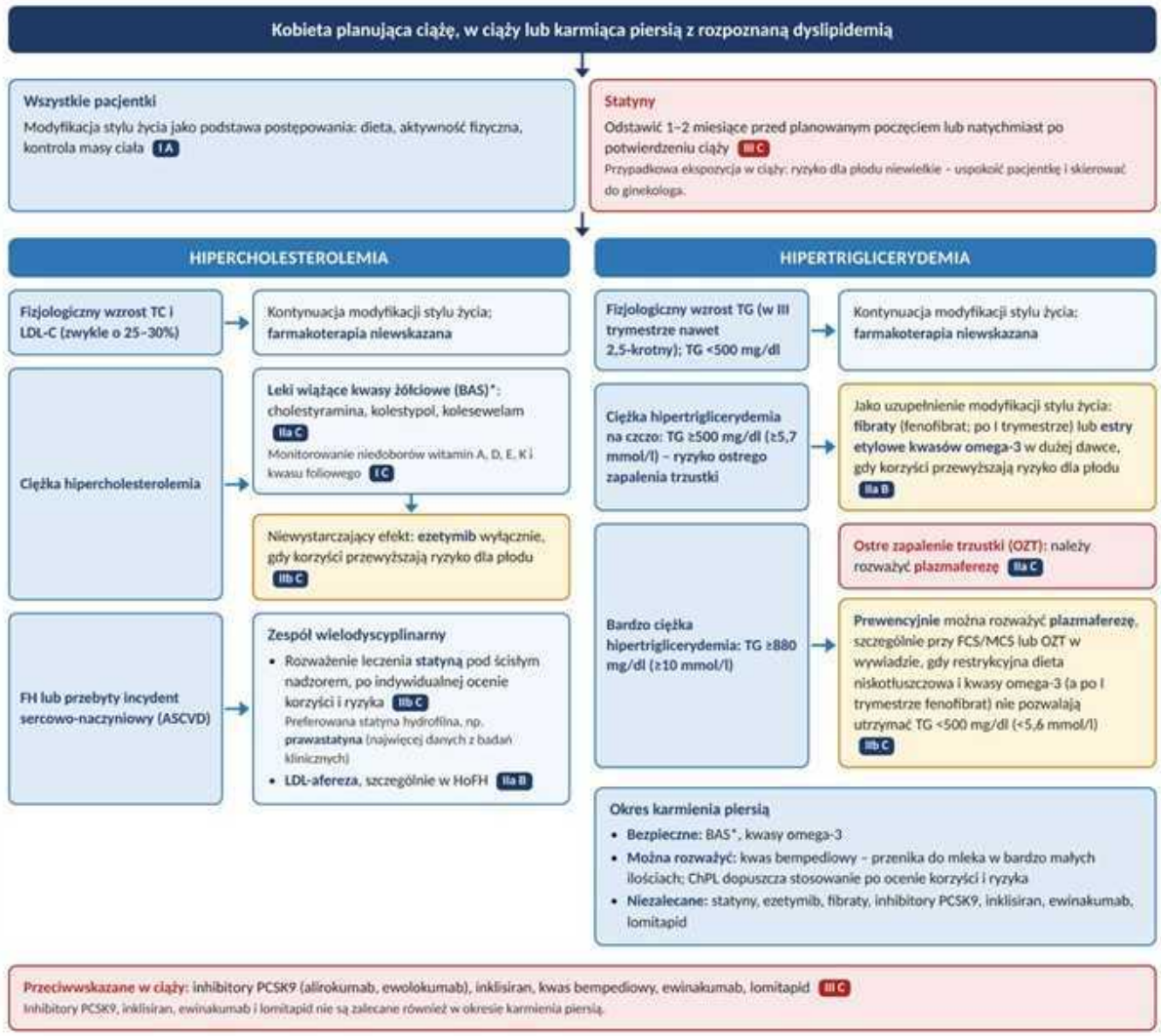
Tabela 81. Wytyczne dotyczące leczenia dyslipidemii w trakcie ciąży i podczas laktacji.

Rekomendacja	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
Postępowanie ogólne		
Zaleca się modyfikację stylu życia (dieta, aktywność fizyczna, kontrola masy ciała) jako podstawę postępowania u wszystkich kobiet w ciąży i karmiących piersią.	I	A
Rutynowe stosowanie statyn w ciąży i w okresie karmienia piersią nie jest zalecane; statyny należy odstawić 1–2 miesiące przed planowanym poczęciem lub niezwłocznie po potwierdzeniu ciąży.	III	C
Hipercholesterolemia		
U kobiet w ciąży lub karmiących piersią z hipercholesterolemią należy rozważyć stosowanie leków wiążących kwasy żółciowe w celu obniżenia stężenia LDL-C.	IIa	B
W przypadku stosowania leków wiążących kwasy żółciowe zaleca się monitorowanie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) oraz kwasu foliowego.	I	C
Ezetymib można rozważyć wyłącznie w sytuacjach, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.	IIb	C
U kobiet w ciąży z FH lub ASCVD można rozważyć leczenie statyną po indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka, pod ścisłym nadzorem zespołu wielodyscyplinarnego.	IIb	C
Aferezę lipoprotein należy rozważyć u kobiet z HoFH w ciąży i w okresie karmienia piersią.	IIa	B
Hipertriglicerydemia		
U kobiet w ciąży z ciężką hipertriglicerydemią na czczo (TG ≥500 mg/dl [≥5,7 mmol/l]) należy rozważyć fenofibrat lub kwasy omega-3 jako uzupełnienie modyfikacji stylu życia, w celu obniżenia stężenia TG i zmniejszenia ryzyka ostrego zapalenia trzustki.	IIa	B
Plazmaferezę należy rozważyć u kobiet w ciąży z ostrym zapaleniem trzustki w przebiegu bardzo ciężkiej hipertriglicerydemii (TG ≥880 mg/dl [≥10 mmol/l]).	IIa	C

Uncorrected Proof

Rekomendacja	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
Plazmaferezę można rozważyć prewencyjnie u kobiet w ciąży z bardzo ciężką hipertriglicerydemią (TG ≥880 mg/dl [≥10 mmol/l]), szczególnie z rozpoznaniem FCS/MCS lub OZT w wywiadzie, gdy restrykcyjna dieta niskotłuszczowa i kwasy omega-3 (a po I trymestrze fenofibrat) nie pozwalają utrzymać TG <500 mg/dl (<5,7 mmol/l).	IIb	C
Okres karmienia piersią		
Kwas bempediowy można rozważyć w leczeniu hipercholesterolemii u kobiet karmiących piersią.	IIb	C
Leki przeciwwskazane		
Inhibitory PCSK9, inklisiran, ewinakumab, lomitapid oraz kwas bempediowy są przeciwwskazane w ciąży; inhibitory PCSK9, inklisiran, ewinakumab i lomitapid nie są zalecane również w okresie karmienia piersią, ze względu na brak danych o bezpieczeństwie.	III	C

Rycina 52. Postępowanie u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią z hipercholesterolemią lub hipertriglicerydemią.



Uncorrected Proof

11.11. Zaburzenia poznawcze

Zaburzenia funkcji poznawczych są heterogenną grupą chorób ze względu nie tylko na etiologię, ale także zakres zaburzeń, obejmującą łagodne zaburzenia pamięci, łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment*, MCI) oraz w najbardziej zaawansowanej postaci otępienie. Istnieje wiele systemów klasyfikujących zaburzenia otępienne, m.in. oparty o lokalizację wywołujących je uszkodzeń mózgu, rodzaju objawów czy w końcu ten oparty o etiopatogenezę. Najczęstszą przyczyną demencji są choroby neurodegeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wśród nich choroba Alzheimera (będąca skutkiem odkładania złogów β-amyloidu w przestrzenie pozakomórkowej ośrodkowego układu nerwowego), która odpowiada za ok 50-70% przypadków [875]. Otępienie na tle choroby naczyniowej jest drugą najliczniej reprezentowaną grupą schorzeń i odpowiada za około 15% jej przypadków.

Dostępne wyniki badań wskazują, że obniżenie stężenia LDL-C, a także niezależnie od tego zastosowanie statyn, zmniejsza ilość nierozpuszczalnego białka prekursorowego dla amyloidu oraz działa przeciwzapalnie i przeciwoksydacyjnie, co korzystnie wpływa na ograniczanie zmian neurodegeneracyjnych o typie alzheimerowskim [876,877]. Redukcja stężeń LDL jest z kolei uznanym czynnikiem naczyniowo-protekcyjnym. Zostało to potwierdzone w licznych dostępnych badaniach oraz metaanalizach kilkudziesięciu prób klinicznych z zastosowaniem statyn, które wykazały istotną redukcję otępienia typu alzheimerowskiego, naczyniowego oraz łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych po zastosowaniu statyn, za który to efekt odpowiadają także plejotropowe właściwości tej grupy leków [876,877].

Wciąż brakuje danych na temat związku sposobu i szybkość osiągania celu terapeutycznego dla LDL na funkcje neurokognitywne w zależności od wieku pacjentów, u których stosuje się daną terapię. Istnieją bowiem dane, że leczenie hipolipemizujące obniżające stężenie LDL zapobiega rozwojowi deficytów poznawczych w średnim i starszym wieku, ale nie po 75-80 roku życia [878,879]. Potwierdzają to także wyniki badania STAREE, przeprowadzonego w praktykach lekarzy rodzinnych w Australii, do którego włączono osoby w wieku co najmniej 70 lat (średnia wieku prawie 75 lat) bez chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy ani otępienia w wywiadzie, których przydzielano losowo do grupy otrzymującej atorwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę lub placebo (follow-up 5,9 lat). Badanie nie potwierdziło istotnego wpływu leczenia dużą dawką statyny na złożony punkt końcowy zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, otępienia lub trwałej niesprawności fizycznej (HR 0,94; 95% CI 0,84–1,05; p=0,25) [856].

Uncorrected Proof

Ciekawych informacji na temat potencjalnej nowej roli cholesterolu HDL w kontekście zmniejszenia ryzyka choroby Alzheimera dostarczają nam badania obicetrapibu – nowego inhibitora CETP [116]. Obicetrapib nie tylko obniża cholesterol LDL-C i inne aterogenne lipoproteiny, lecz także znacząco zwiększa stężenie funkcjonalnego HDL-C, co może zapewniać neuroprotekcję przez działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne. HDL może także bezpośrednio ułatwiać usuwanie amyloidu-beta przez wiązanie się z tymi białkami, zmniejszając ich toksyczność i wspomagając eliminację z mózgu. Obicetrapib zwiększa poziomy lipofilnych przeciwutleniaczy, w tym luteiny, zeaksantyny i alfa-tokoferolu, zarówno w HDL, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dodatkowo HDL transportuje kluczowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (PUFA) do mózgu, gdzie karotenoidy przenoszone przez cząsteczki HDL chronią je przed utlenianiem. Małe funkcjonalne cząsteczki HDL są także istotne dla metabolizmu cholesterolu w mózgu, gdzie cząsteczki podobne do HDL z udziałem białka apoE regulują transport cholesterolu. Co ciekawe w kontekście transportu substancji protekcyjnych do mózgu, małe cząsteczki HDL mogą przekraczać barierę krew mózg i hamują agregację samego amyloidu-beta [116]. Właściwości te zostały potwierdzone w badaniu 2 fazy, w którym obicetrapib wykazał istotne osłabienie wzrostu mediany fosoforylowanego białka tau 217 w osoczu (1,1% w grupie obicetrapibu w porównaniu z 4,8% w grupie placebo; p=0,01) oraz stosunku p-tau217/Aβ42:Aβ40 (amyloid β1-42/amyloid β1-40) (2,7% w grupie obicetrapibu w porównaniu z 6,5% w grupie placebo; p = 0,006) [116]. Rozpoczęte badanie SPINOZA (NCT07794670) odpowie na pytanie czy obicetrapib może być skutecznym lekiem uzupełniającym wczesną (przedkliniczną) prewencje choroby Alzheimera.

Kolejną ważną kwestią jest często podnoszone bezpieczeństwo neurologiczne związane z zakresem redukcji stężeń LDL. Tutaj posiadamy dowody z badań z inhibitorami białka PCSK9 (np. FOURIER-OLE [187]), w tym subanalizie dedykowanej ocenie neuropsychologicznej - badanie EBBINGHAUS [346]. W tych próbach pacjenci osiągając stężenia LDL nawet poniżej 30 mg/dl, nie wykazywali pogorszenia procesów poznawczych w porównaniu do osób z wyższymi stężeniami LDL. Rezultaty te są potwierdzeniem wcześniejszych obserwacji osób z mutacjami typu „*loss of function*” dla genu białka PCSK9 u których mimo niezwykle niskich stężeń LDL często poniżej 30 mg/dl, nie stwierdzano zaburzeń neurokognitywnych [881]. To również dowód na nieco odmienny mechanizm krążenia lipoprotein w OUN i nieprzenikalność zarówno bariery krew-mózg jak i bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy dla cholesterolu oraz lipoprotein osoczowych (z wyjątkiem prekursorowej małej sferycznej cząstki HDL/apoA1).

Uncorrected Proof

Istnieją także pojedyncze doniesienia, że to właśnie zaburzenie lokalnego (a nie osoczowego) metabolizmu lipoprotein w ośrodkowym układzie nerwowym i płynie mózgowo-rdzeniowym, najprawdopodobniej doprowadza do zmniejszenia podaży cholesterolu niezbędnego do odnowy osłonek mielinowych, co prawdopodobnie można powiązać z występowaniem chorób neurodegeneracyjnych [882]. Z całą pewnością wyniki wielu badań ze statynami są dowodem na brak pogorszenia funkcji poznawczych u osób stosujących takie leczenie. Wciąż brakujące odpowiedzi mogą przynieść trwające badania, takie jak PREVENTABLE [883].

DO ZAPAMIĘTANIA

- Leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów z zaburzeniami neurokognitywnymi wymaga rutynowego postępowania w oparciu o ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, determinującego wybór terapii o odpowiedniej sile hipolipemizującej.
- Nie ma żadnych przekonujących danych o zwiększeniu ryzyka zaburzeń poznawczych w wyniku działania statyn czy też u osób z niskimi stężeniami LDL-C.
- Przeciwnie, zwiększa się liczba dowodów naukowych przemawiających za protekcyjnym wpływem statyn na rozwój zaburzeń funkcji poznawczych, zwłaszcza o etiologii naczyniowej, a także w prewencji choroby Alzheimera.

11.12. Choroby wątroby

Wątroba pełni centralną rolę w regulacji gospodarki lipidowej oraz w metabolizmie leków, co ma istotne znaczenie kliniczne w leczeniu zaburzeń lipidowych. Jest kluczowym narządem odpowiedzialnym za syntezę cholesterolu i triglicerydów, wychwyt krążących lipoprotein, wytwarzanie i wydzielanie lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) oraz konwersję cholesterolu do kwasów żółciowych (**Tabela 82**). Jednocześnie stanowi główne miejsce biotransformacji większości leków, w tym leków hipolipemizujących, poprzez układy enzymatyczne cytochromu P450, procesy sprzęgania oraz transportery błonowe [884]. Ścisłe powiązanie metabolizmu lipidów i farmakokinetyki leków sprawia, że choroby wątroby mogą wpływać zarówno na profil lipidowy, jak i na skuteczność oraz bezpieczeństwo farmakoterapii, nawet przed wystąpieniem jawnej niewydolności wątroby. Zrozumienie tych zależności stanowi podstawę racjonalnego i bezpiecznego leczenia zaburzeń lipidowych u chorych hepatologicznych.

Uncorrected Proof

Tabela 82. Rola wątroby w metabolizmie lipidów, opracowanie na podstawie [884].

Proces / szlak	Główne elementy regulacyjne	Znaczenie fizjologiczne	Znaczenie w przewlekłych chorobach wątroby
***De novo* lipogeneza**	SREBP-1c, ChREBP, ACC, FASN	Synteza kwasów tłuszczowych i triglicerydów	Nadmierna aktywacja sprzyja akumulacji lipidów w hepatocytach
Wychwyt kwasów tłuszczowych	CD36, FATP	Dostarczanie wolnych kwasów tłuszczowych do hepatocytów	Zwiększony wychwyt nasila lipotoksyczność i stres oksydacyjny
β-oksydacja kwasów tłuszczowych	PPAR-α, CPT1	Utlenianie kwasów tłuszczowych i produkcja energii	Upośledzenie prowadzi do gromadzenia lipidów i progresji stłuszczenia
Magazynowanie triglicerydów	DGAT1/2, krople lipidowe	Bezpieczne sekwestrowanie lipidów	Mechanizm początkowo ochronny, którego przewlekła aktywacja sprzyja progresji choroby wątroby
Synteza i wydzielanie VLDL	ApoB100, MTP	Eksport triglicerydów z wątroby	Upośledzone wydzielanie sprzyja stłuszczeniu; nadmierne – dyslipidemii
Metabolizm cholesterolu	Reduktaza HMG-CoA, LDL-R	Regulacja puli cholesterolu	Zaburzenia wpływają na profil lipidowy i ryzyko sercowo-naczyniowe
Synteza kwasów żółciowych	CYP7A1, FXR	Eliminacja cholesterolu, regulacja metabolizmu	Zaburzenia nasilają cholestazę i wtórne zmiany lipidowe

SREBP-1c – białko wiążące element regulacyjny steroli 1c; ChREBP – białko wiążące element odpowiedzi na węglowodany; ACC – karboksylaza acetylo-CoA; FASN – syntaza kwasów tłuszczowych; FATP – białko transportujące kwasy tłuszczowe, PPAR-α – receptor aktywowany proliferatorami peroksysomów alfa; CPT1 – palmitoilotransferaza karnitynowa 1; DGAT1/2 – diacyloglicerolowa acetylotransferaza 1/2; VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości; ApoB100 – apolipoproteina B100; MTP – mikrosomalne białko transportujące triglicerydy; LDL-R – receptor lipoprotein o małej gęstości (low-density lipoprotein receptor); CYP7A1 – cholesterol-7α-hydroksylaza; FXR – receptor farnezoidowy X (farnesoid X receptor).

11.12.1. Polekowe uszkodzenie wątroby

Polekowe uszkodzenie wątroby (*drug-induced liver injury*, DILI) stanowi istotny problem kliniczny i diagnostyczny [885]. Zgodnie z danymi przytaczanymi w wytycznych EASL (*European Association for the Study of the Liver),* DILI odpowiada za około 13–15% przypadków ostrej niewydolności wątroby w krajach rozwiniętych, a wśród chorych z żółtaczką polekową około 10% wymaga transplantacji wątroby lub umiera z powodu niewydolności wątroby. Ponadto ostre DILI stanowi istotny odsetek hospitalizacji z powodu żółtaczki, szacowany na 5–10% przypadków [886]. Najczęściej zgłaszanymi sprawcami są leki stasowane w leczeniu zakażeń (m. in. antybiotyki), leki przeciwpadaczkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz wybrane leki sercowo-naczyniowe [887].

Zgodnie z zaleceniami EASL, podejrzenie DILI należy rozważyć przy spełnieniu kryteriów biochemicznych (ALT ≥5× górnej granicy normy [ULN], ALP (fosfataza zasadowa)

Uncorrected Proof

≥2× ULN lub ALT ≥3× ULN z bilirubiną całkowitą >2× ULN). Charakter uszkodzenia określa się na podstawie wskaźnika R, obliczanego jako (ALT/ULN)/(ALP/ULN), wyróżniając fenotyp hepatocytarny (R ≥5), cholestatyczny (R ≤2) oraz mieszany (R 2–5). [886]. Rozpoznanie DILI ma charakter rozpoznania z wykluczenia i wymaga starannego wyeliminowania innych przyczyn uszkodzenia wątroby, w szczególności wirusowych zapaleń wątroby (HAV, HBV, HCV, HEV), autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH), choroby wątroby związane ze spożyciem alkoholu (ALD), metabolicznych chorób wątroby (w tym MASLD), niedokrwiennego uszkodzenia wątroby oraz cholestazy pozawątrobowej. W ocenie prawdopodobieństwa związku przyczynowego pomocniczo można stosować ustrukturyzowane skale, takie jak CIOMS/RUCAM (dostępnych online, np.: https://gastroagi.com/calculator/rucam), które jednak nie zastępują kompleksowej oceny klinicznej [886].

Stosowanie statyn należy rozpatrywać w szerokim kontekście ich działania plejotropowego, obejmującego nie tylko skuteczną redukcję stężenia cholesterolu LDL, lecz także modulację procesów zapalnych, stresu oksydacyjnego i lipotoksyczności, przy jednoczesnym uwzględnieniu ich potencjału do wywoływania działań niepożądanych, w tym uszkodzenia wątroby. Hepatotoksyczność statyn ma najczęściej charakter idiosynkratyczny (jest rzadko przewidywalnie, pojawia się tylko u nielicznych, osobniczo podatnych chorych, i nie wynika z samego działania farmakologicznego leku ani z przedawkowania), a postulowane mechanizmy obejmują zaburzenia funkcji mitochondrialnej, indukcję stresu oksydacyjnego oraz zahamowanie szlaku mewalonianowego z wtórnym wpływem na homeostazę hepatocytów; rzadko obserwuje się mechanizmy immunologiczne prowadzące do obrazu przypominającego autoimmunologiczne zapalenie wątroby [888,889].

Z epidemiologicznego punktu widzenia łagodne, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w trakcie leczenia statynami występuje u około 3–5% pacjentów, ma zazwyczaj charakter przemijający i nie prowadzi do istotnych następstw klinicznych. W większości przypadków uważa się je za *de facto* naturalny objaw związany z zahamowaniem szlaku mewalonowego - reduktazy HMGCoA właśnie w komórce wątrobowej. W prospektywnych kohortach pacjentów z rozpoznanym polekowym uszkodzeniem wątroby statyny stanowiły przyczynę około 2–5% przypadków DILI, co potwierdza, że klinicznie istotna hepatotoksyczność statyn jest zjawiskiem bardzo rzadkim. Doniesienia o ciężkim uszkodzeniu wątroby, prowadzącym do niewydolności wątroby lub zgonu, występowały sporadycznie i dotyczyły głównie atorwastatyny i simwastatyny, nie były potwierdzone co przyczynowości i w większość opisanych przypadków miała charakter idiosynkratyczny [890].

Uncorrected Proof

11.12.2. Wpływ statyn na przebieg chorób wątroby

Coraz liczniejsze dane obserwacyjne wskazują, że stosowanie statyn wiąże się nie tylko z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, lecz także z istotnym zmniejszeniem ryzyka niekorzystnych zdarzeń wątrobowych. W dużej analizie populacji ogólnej obejmującej dane z kohort UK Biobank, Penn Medicine Biobank oraz TriNetX, po dopasowaniu metodą propensity score (PSM) oceniono 1,785,491 osób w wieku 37–73 lat, obserwowanych do 2022 roku [891]. Stosowanie statyn wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka rozwoju choroby wątroby (HR 0.85), marskości (HR 0.70) oraz zgonu z przyczyn wątrobowych (HR 0.72, p<0,001), a także z niższym ryzykiem raka wątrobowokomórkowego (HCC; HR 0,84; p=0,04), niezależnie od obecności zaburzeń metabolicznych i chorób sercowo-naczyniowych [891].

Korzystny wpływ statyn potwierdzono również w populacjach chorych z potwierdzoną patomorfologicznie przewlekłą chorobą wątroby (m.in. HBV, HCV, ALD, MASLD). W szwedzkiej kohorcie histologicznej ESPRESSO, obejmującej 3,862 chorych przyjmujących statyny oraz 3,862 osób dobranych metodą propensity score, stosowanie statyn wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka progresji do marskości (HR 0,61), rozwoju HCC (HR 0,45) oraz zgonu z przyczyn wątrobowych lub konieczności przeszczepienia wątroby (HR 0,56), [892]. Efekty te obserwowano niezależnie od etiologii choroby wątroby, w tym u chorych z metaboliczną, wirusową oraz alkoholową chorobą wątroby.

Biorąc pod uwagę powyższe dane nasuwają się konkretne implikacje praktyczne dla lekarzy. Przede wszystkim, nie zaleca się rutynowego odstawiania statyn przy łagodnym, bezobjawowym zwiększeniu aktywności aminotransferaz (<3× ULN), po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby. Zgodnie z zaleceniami EASL–EASD–EASO statyny mogą być (i powinny być) bezpiecznie stosowane u chorych z metaboliczną chorobą wątroby (MASLD), w tym u pacjentów z marskością skompensowaną [893]. Co więcej, przewlekła choroba wątroby zwykle nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn, o ile nie współistnieje istotna niewydolność wątroby. U chorych bez objawów klinicznych i bez rozpoznanej choroby wątroby nie ma wskazań do rutynowego, okresowego monitorowania aktywności ALT w trakcie leczenia statynami, co jest zgodne ze stanowiskiem FDA [894], wytycznymi PTL2021 oraz aktualnymi Wytycznymi. W ostrych stanach zapalnych wątroby zasadne jest natomiast czasowe odroczenie włączenia statyny do momentu ustąpienia aktywnego procesu chorobowego.

Uncorrected Proof

11.12.3. Zaburzenia lipidowe w przewlekłych chorobach wątroby

Zaburzenia lipidowe w przewlekłych chorobach wątroby są zróżnicowane i zależą od etiologii choroby oraz dominującego mechanizmu patofizjologicznego. W metabolicznej stłuszczeniowej chorobie wątroby (MASLD) najczęściej obserwuje się aterogenną dyslipidemię, obejmującą zwiększone stężenie triglicerydów, obniżenie stężenia HDL-cholesterolu, obecność TRLs oraz sdLDL, co przekłada się na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (**Tabela 83**) [893]. W chorobach cholestatycznych, takich jak pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC), typowa jest hipercholesterolemia związana z obecnością lipoproteiny X (Lp-X – składa się głównie z wolnego, nieestryfikowanego cholesterolu i fosfolipidów, z niewielką ilością białka - albuminy, apoC i bez apoB), której znaczenie miażdżycowe różni się od klasycznej dyslipidemii [895]. W przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby, zwłaszcza HCV, w fazie aktywnej infekcji często obserwuje się obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i LDL, natomiast po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym może dojść do ich wzrostu [896,897].

Leczenie zaburzeń lipidowych u chorych hepatologicznych powinno co do zasady odpowiadać standardom postępowania w populacji ogólnej, jednak u pacjentów z marskością wątroby wymaga równoległej oceny wydolności narządu, ponieważ stopień wydolności wątroby wpływa na metabolizm leków. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się klasyfikację Child-Pugh (A–C; z uwzględnieniem bilirubiny, albuminy, INR, wodobrzusza i encefalopatii) do oceny stopnia niewydolności i ryzyka działań niepożądanych, natomiast skala MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) jest użyteczna do oceny rokowania i kwalifikacji transplantacyjnej. Wraz z narastaniem niewydolności wątroby dochodzi do zmian w przepływie wrotnym i wątrobowym, aktywności enzymów metabolizujących (m.in. CYP) oraz transporterów, co może skutkować zwiększoną ekspozycją na lek i ryzykiem toksyczności, a jednocześnie nieprzewidywalnością efektu terapeutycznego [898].

Uncorrected Proof

Tabela 83. Najczęstsze zaburzenia lipidowe w przewlekłych chorobach wątroby.

Choroba wątroby	Najczęściej obserwowane zaburzenia lipidowe	Uwagi kliniczne
Metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby (MASLD)	Zwiększone stężenie triglicerydów, obniżone stężenie HDL-cholesterolu, obecność małych, gęstych cząstek LDL (aterogenna dyslipidemia)	Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe; statyny są zwykle bezpieczne i często wskazane
Przewlekłe WZW C	Obniżone stężenie cholesterolu całkowitego i LDL w fazie aktywnej infekcji; wzrost po uzyskaniu SVR	Zmiany wynikają z wykorzystania szlaków lipidowych przez HCV
Przewlekłe WZW B	Zmiany niejednorodne; często obniżone stężenie cholesterolu całkowitego i LDL	Mechanizmy słabiej poznane niż w WZW C
Choroba wątroby związana ze spożyciem alkoholu (ALD / MetALD)	Zwiększone stężenie triglicerydów, zmienny profil LDL i HDL	Alkohol zaburza syntezę i metabolizm lipoprotein
Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC)	Zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, obecność lipoproteiny X (Lp-X)	Hipercholesterolemia nie zawsze przekłada się na ryzyko miażdżycy
Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH)	Brak charakterystycznego fenotypu dyslipidemii	Zaburzenia lipidowe zwykle wtórne do leczenia lub aktywności choroby

W odniesieniu do leków hipolipemizujących, zależność ta jest dobrze udokumentowana dla statyn: w badaniu z rosuwastatyną (10 mg przez 14 dni) obejmującym osoby z marskością Child-Pugh A i B nie obserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych w porównaniu z osobami zdrowymi, co wspiera jej stosowanie w łagodnym–umiarkowanym upośledzeniu funkcji wątroby [899]. Podobnie niewielki wpływ marskości wątroby skompensowanej (Child-Pugh klasa A) na farmakokinetykę obserwowano dla pitawastatyny. W przypadku atorwastatyny oraz simwastatyny wykazano istotne zwiększenie ekspozycji na lek w przewlekłej chorobie wątroby, szczególnie u chorych z niewydolnością wątroby Child-Pugh B i C, gdzie AUC i Cmax mogą być kilku - kilkunastokrotnie wyższe w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją wątroby, co uzasadnia ostrożność w doborze dawki lub unikanie stosowania w zaawansowanej niewydolności wątroby [900].

Również dla ezetymibu wykazano wpływ wydolności wątroby na ekspozycję. Pomimo braku opublikowanych danych z badań klinicznych, prace na modelach zwierzęcych wskazują na znaczny wzrost stężenia ezetymibu oraz jego metabolitu (EZE-ph) w niewydolności wątroby [901], przy czym badanie rejestracyjnie wskazuje się na brak konieczności dostosowanie dawki leku u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby, z drugiej strony należy tego leku unikać gdy punktacja w skali Child-Pugh przekroczy 9. Również dla kwasu bempediowego, będącego

Uncorrected Proof

prolekiem aktywowanym w wątrobie przez enzym ACSVL1, nie wykazano klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych u chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh A i B), w związku z czym nie ma konieczności modyfikacji dawki. Leku nie badano jednak u chorych z ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh C), dlatego w tej grupie należy zachować ostrożność. W badaniach klinicznych obserwowano niewielki wzrost częstości podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (w badaniu CLEAR Outcomes 4,5% vs 3,0% w grupie placebo), zwykle o łagodnym i przemijającym charakterze [355]. Dla inhibitorów PCSK9 dostępne dane wskazują, korzystny profil bezpieczeństwa z zakresu wątroby oraz brak wpływu łagodnego/umiarkowanego upośledzenia funkcją wątroby na jego farmakokinetyka i efekt lipidowy [902], co czyni tę klasę leków potencjalnie użyteczną w wybranych populacjach z przewlekłą chorobą wątroby. W przypadku inklisiranu, który jest wychwytywany selektywnie przez hepatocyty za pośrednictwem receptora asialoglikoproteinowego (ASGPR), ekspozycja na lek była 1,24-krotnie większa u chorych z łagodną i około 2-krotnie większa u chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Lek był dobrze tolerowany, a krótki okres półtrwania w osoczu (niewykrywalny po 48 godzinach) ogranicza znaczenie kliniczne tej zależności. Należy jednak zaznaczyć, że u chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby, przy wyjściowo mniejszym stężeniu PCSK9, redukcja stężenia LDL-C była mniejsza i bardziej zmienna niż u osób z prawidłową funkcją wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawki inklisiranu u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby, natomiast nie badano go w ciężkiej niewydolności narządu [903].

11.12.4. Interakcje lekowe w terapii hipolipemizującej

Kolejnym, po ocenie wydolności wątroby, niezbędnym elementem bezpiecznego leczenia hipolipemizującego jest systematyczna ocena potencjalnych interakcji lekowych z innymi stosowanymi terapiami. Ma to szczególne znaczenie u chorych zakażonych HBV, HCV oraz HIV, u których ze względy na toczący się proces zapalny częściej niż w populacji ogólnej występują wskazania do leczenia zaburzeń lipidowych. Z drugiej strony, kumulacja interakcji może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na leki hipolipemizujące, nasilenia działań niepożądanych lub obniżenia skuteczności terapii [904].

Leki hipolipemizujące są metabolizowane i transportowane z udziałem kluczowych szlaków enzymatycznych i transporterowych, w tym CYP3A4, P-glikoproteiny (P-gp), OATP1B1/1B3 oraz BCRP. Poszczególne statyny oraz inne leki hipolipemizujące różnią się stopniem zależności od tych mechanizmów (np. atorwastatyna i simwastatyna – CYP3A4; rosuwastatyna – OATP1B1/BCRP), co w praktyce klinicznej determinuje ich podatność na

Uncorrected Proof

interakcje farmakokinetyczne. Istotne klinicznie interakcje mogą występować m.in. z wybranymi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w terapii HCV, w szczególności inhibitorami proteazy (np. glekaprewir, grazoprewir, woksylaprewir) oraz z lekami stosowanymi w terapii HIV, zwłaszcza schematami zawierającymi rytonawir lub kobicystat, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 oraz transporterów wątrobowych. W tej populacji ryzyko interakcji dotyczy przede wszystkim statyn metabolizowanych przez CYP3A4 i wymaga świadomego doboru preparatu oraz dawki [904].

Powszechnie uznawanym i rekomendowanym źródłem informacji dotyczących możliwych interakcji lekowych w hepatologii i chorobach zakaźnych jest interaktywny serwis *University of Liverpool Hepatitis Drug Interactions* (hep-druginteractions.org) [905], umożliwiający bieżącą ocenę możliwych interakcji pomiędzy lekami przeciwwirusowymi a innymi grupami terapeutycznymi, w tym lekami hipolipemizującym. Uzupełniająco warto korzystać z aktualnych opracowań przeglądowych dotyczących interakcji lekowych w chorobach wątroby i zakażeniach wirusowych, takich jak niedawno opublikowane zalecenia dla chorych zakażonych HCV pozostających w trakcie terapii lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, *Direct Acting Antivirals*) (**Tabela 84**) [904].

Tabela 84. Potencjalne interakcje statyn dostępnych w Polsce z DAA na podstawie https://www.hep-druginteractions.org/ i wytycznych polskiej grupy ekspertów [904].

DAA	Simwastatyna	Atorwastatyna	Rosuwastatyna	Pitawastatyna
P-gP-substrat	TAK	TAK	NIE	NIE
CYP3A4-substrat	TAK	TAK	NIE	NIE
OATP1B1-substrat	TAK	TAK	TAK	TAK
BCRP -substrat	TAK	TAK	TAK	TAK
GLE/PIB	Niezalecana	Niezalecana	Potencjalne ryzyko interakcji. Dozwolona dobowa dawka maksymalna 5 mg[a]. W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatynowe.	Niewielkie ryzyko interakcji. Najniższa dawka - 1 mg + monitorowanie. W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatynowe.
	Potencjalne ryzyko interakcji.	Potencjalne ryzyko interakcji.	Potencjalne ryzyko interakcji.	Niewielkie ryzyko

Uncorrected Proof

DAA	Simwastatyna	Atorwastatyna	Rosuwastatyna	Pitawastatyna
SOF/VEL	Zamiana statyny na atorwa- lub rosuwastatynę w dozwolonych dawkach. W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatynowe.	Dozwolona dobowa dawka maksymalna 40 mg. W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatynowe.	Dozwolona dobowa dawka maksymalna 10 mg. W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatynowe.	interakcji. Monitorowanie pacjenta i ewentualna redukcja dawki statyny lub zamiana na atorwa- lub rosuwastatynę w dozwolonych maksymalnych dawkach. W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatynowe.
SOF/VEL/VOX	Niezalecana. W zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego rozważyć leki niestatynowe.	Potencjalne ryzyko interakcji. Dozwolona dobowa dawka maksymalna 20 mg. W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatynowe	Niezalecana. W zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego rozważyć leki niestatynowe.	Niezalecana. W zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego rozważyć leki niestatynowe.

[a] *dozwolona maksymalna dawka w Europie rosuwastatyny z skojarzeniu z GLE/PIB wynosi 5 mg; w USA – 10 mg*

DO ZAPAMIĘTANIA

- Nie należy rutynowo odstawiać statyn u chorych z łagodnym, bezobjawowym wzrostem aktywności aminotransferaz, jeżeli aktywność ALT nie przekracza 3-krotności górnej granicy normy.
- U chorych bez objawów klinicznych i bez rozpoznanej choroby wątroby nie ma wskazań do rutynowego, okresowego monitorowania aktywności ALT w trakcie leczenia statynami.
- Przewlekła choroba wątroby nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn, o ile nie współistnieje istotna niewydolność tego narządu.
- Przed wdrożeniem leczenia hipolipemizującego należy każdorazowo ocenić wydolność wątroby, w szczególności u chorych z rozpoznaną lub podejrzewaną marskością.
- U chorych zakażonych HBV, HCV lub HIV przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego należy ocenić potencjalne interakcje lekowe z aktualnie stosowanymi terapiami.

Uncorrected Proof

11.13. Zaburzenia lipidowe w przebiegu HIV/AIDS

Według oficjalnych danych Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH–PIB, z wirusem HIV żyje w Polsce 30,5-31,7 tys. osób (rocznie diagnozowanych jest 2–3 tys. osób żyjących z zakażeniem HIV), a od początku prowadzenia badań w 1985 roku zdiagnozowano łącznie ponad 35,175 zakażeń [906]. To trudna grupa pacjentów, u których także istnieją nieliczne dane z badań, co do której wiemy na pewno, że ze względu na przewlekły proces zapalny, stres oksydacyjny, czynnik infekcyjny oraz leczenie, jest to choroba, która istotnie modyfikuje ryzyko sercowo-naczyniowe (**Tabela 6**).

Chorzy z HIV/AIDS to pacjenci, gdzie zaburzenia lipidowe mogą występować równie często jak w populacji ogólnej, ale należy zwracać szczególną uwagę na możliwe interakcje lekowe, szczególnie, że nierzadko chorzy ci przyjmują jednocześnie wiele innych leków. Szczególną uwagę należy zwrócić na interakcje statyn z inhibitorami protez u chorych z HIV ze względu na metabolizm przez CYP3A4, co prowadzi do zwiększonego ryzyka miopatii i rabdomiolizy [83,86] (**Rozdział 11.12.4**). Podczas gdy w wymienionych grupach pacjentów, stężenia TC oraz LDL-C są często obniżone, leczenie może negatywnie wpływać na profil lipidowy. Terapia antyretrowirusowa o wysokiej aktywności (HAART - *highly active antiretroviral therapy*), w tym przede wszystkim inhibitory proteaz, wpływają negatywnie na profil lipidowy, a szczególnie na ryzyko rozwoju aterogennej dyslipidemii [907]. Jeśli takie zaburzenia lipidowe zostaną stwierdzone można rozważyć zmianę leków w ramach HAART, jak również rozważyć stosowanie pitawastatyny lub prawastatyny - zalecanych u chorych z HIV ze względu na minimalny metabolizm przez układ izoenzymów cytochromu P450 [908,909] (**Rozdział 8.1**). Dostępne badania wskazują, że pitawastatyna (dostępna w Polsce także jako preparat złożony z ezetymibem SPC), w metabolizmie której praktycznie nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (w kilku procentach CYP 2C8 i 2C9) w większym stopniu niż prawastatyna może sprzyjać zmniejszeniu aktywacji immunologicznej i stanu zapalnego w obrębie tętnic u osób zakażonych wirusem HIV [908]. Badanie INTREPID wykazało, że pitawastatyna jest skuteczniejsza w obniżaniu cholesterolu LDL w tej grupie pacjentów z porównywalnym profilem bezpieczeństwa dla prawastatyny [909]. Kluczowym jednak badaniem z punktu widzenia aktualnych Wytycznych było badanie REPRIEVE, do którego włączono 7769 osób zakażonych HIV, z małym lub umiarkowanym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i otrzymujących leczenie przeciwretrowirusowe, których przydzielono losowo do grupy przyjmującej codziennie pitawastatynę (w dawce 4 mg) lub placebo [305]. Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie MACE. Mediana wieku uczestników wynosiła 50 lat, a mediana liczby limfocytów CD4 – 621 komórek/mm³ (wiremia

Uncorrected Proof

HIV była poniżej progu oznaczalności u 87,5% uczestników). Badanie przerwano przedwcześnie z powodu wykazania skuteczności, po medianie obserwacji 5,1 roku. Leczenie pitawastatyną wiązało się z istotną 35% względną redukcją MACE (HR 0,65; 95%CI: 0,48–0,90; p=0,002). Lek był dobrze tolerowany, pomimo, że częściej występowały działania niepożądane w grupie pitawastatyny, nie przekraczały jednak one 5.3%, co wskazuje na bezpieczeństwo pitawastatyny w tej grupie pacjentów (objawy mięśniowe wystąpiły u 2,3% w grupie pitawastatyny i 1,4% w grupie placebo, cukrzycę rozpoznano odpowiednio u 5,3% i 4,0% uczestników) [305]. Badanie to spowodowało także, że wytyczne ESC/EAS 2025 obecnie rekomendują terapię statynami w prewencji pierwotnej u osób z HIV, niezależnie od ryzyka oraz wyjściowego stężenia cholesterolu LDL (IB) [86]. Oprócz pitawastatyny i prawastatyny w leczeniu dyslipidemii w tej grupie pacjentów można rozważyć także inne statyny, a także leczenie niestatynowe, ale może się okazać, że będzie konieczne dostosowanie dawki leku [910]. Szczegółowe informacje dotyczące interakcji lekowych u chorych z HIV można znaleźć na stronie: www.hiv-druginteractions.org. Warto także jeszcze raz podkreślić, że ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta z HIV jest wyższe niż u pacjenta bez HIV (nawet o ponad 60%), a leki antyretrowirusowe, w szczególności inhibitory proteaz zwiększają to ryzyko nawet dwukrotnie [911,912].

DO ZAPAMIĘTANIA

- Zakażenie wirusem HIV, ze względu na patomechanizm choroby, jej przebieg oraz leczenie, jest niezależnym modyfikatorem ryzyka sercowo-naczyniowego **(I B)**.
- U pacjentów z HIV/AIDS leczenie hipolipemizujące powinno być dobierane w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C, z uwzględnieniem korzyści sercowo-naczyniowych, jakie pacjent może odnieść w długofalowej terapii **(I B)**.
- U większości pacjentów z HIV leczonych antyretrowirusowo postępowanie niefarmakologiczne jest niewystarczające i zaleca się włączenie statyny, a w razie potrzeby leczenia skojarzonego z ezetymibem lub innymi lekami niestatynowymi. Statynami z wyboru w tej grupie są pitawastatyna **(I B)** i prawastatyna **(IIa B)**.
- W przypadku nietolerancji statyn należy postępować zgodnie z zaleceniami dla pacjentów niezakażonych wirusem HIV; opcjami terapeutycznymi są ezetymib, kwas bempediowy oraz modulatory PCSK9 [913].

11.14. Postępowanie w dyslipidemii w przebiegu chorób nowotworowych

Celem leczenia zaburzeń lipidowych w aktywnej chorobie nowotworowej jest redukcja występowania epizodów sercowo-naczyniowych podczas aktywnego leczenia przeciwnowotworowego. Z uwagi na powyższe kryteria rozdział ten nie obejmuje chorych u schyłku życia w chorobie nowotworowej, ze schorzeniami terminalnymi i stanami paliatywnymi, gdzie istotą leczenia jest walka z bólem i poprawa jakości życia, a leczenie

Uncorrected Proof

hipolipemizujące nie jest podstawową terapią (to w zasadzie, poza kobietami w ciąży, jedyna grupa pacjentów, gdzie leczenie statynami może być przerwane).

Pacjenci z nowo rozpoznanym nowotworem często mają wywiad istotnych zaburzeń lipidowych, które dodatkowo mogą być skojarzone z obecnością choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD). Dlatego wytyczne ESC dotyczące kardioonkologii zalecają ocenę profilu lipidowego w ramach wyjściowej stratyfikacji ryzyka (uwzględniając nowotwór jako istotny modyfikator ryzyka zgodnie z niniejszymi Wytycznymi – **Tabela 6**) przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego [914]. Niestety praktyka kliniczna w Polsce jest zgoła odmienna. Na podstawie rejestru LIPIDOGRAM-ONCO profil lipidowy jest wykonywany tylko u zaledwie 4.8% pacjentów, a wśród tych z wykonanym badaniem, mniej niż 50% ma kolejne badanie w ramach monitorowania efektów leczenia. Tymczasem hipercholesterolemię (LDL-C ≥115 mg/dl) stwierdza się aż u 55.8% (tylko 12.8% chorych miało stężenia poniżej 70 mg/dl), a HTG (≥150 mg/dl) była obecna u 38% pacjentów. Aż 76.3% pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ASCVD nie otrzymało leczenia statynami [915]. Swoistym problemem w kardioonkologii są także czynniki ryzyka związane bezpośrednio z samym leczeniem przeciwnowotworowym.

11.14.1. Leki przeciwnowotworowe powodujące dyslipidemię

Najbardziej charakterystycznymi lekami przeciwnowotworowymi powodującymi hiperlipidemię są niektóre inhibitory ALK (np. lorlatynib), inhibitory aromatazy, terapia deprywacji androgenów (ADT, *androgen deprivation therapy*), inhibitory mTOR, natomiast w hematoonkologii wybrane inhibitory BCR-ABL (np. nilotynib). Nieleczone zaburzenia lipidowe wywoływane przez powyższe terapie onkologiczne mogą istotnie wpłynąć na przedwczesne pojawienie się zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawałów serca, udarów mózgu, epizodów ostrego niedokrwienia kończyn) [916] (**Tabela 85**).

Wytyczne ESC w zakresie kardioonkologii wskazują:

- u chorych leczonych kryzotinbem lub lorlatynibem należy rozważyć ocenę profilu lipidowego co 3–6 miesięcy (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C)
- u chorych leczonych nilotynibem lub ponatynibem, ocena kardiologiczna obejmująca ocenę profilu lipidowego jest zalecana co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6–12 miesięcy (I C) [917].
- podczas hormonoterapii raka piersi zaleca się coroczną ocenę kardiologiczną (wraz z oceną profilu lipidowego) u pacjentek z wysokim ryzykiem wg SCORE2/SCORE2-OP (I C) [918] (**Tabela 86**).

Uncorrected Proof

- podczas terapii deprywacji androgenów zaleca się coroczną ocenę kardiologiczną (wraz z oceną profilu lipidowego) (I B) [919,920].

Tabela 85. Wpływ leków przeciwnowotworowych na profil lipidowy i długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe. Na podstawie [916]. Licencja CC BY-NC-ND 4.0 - zgoda nie jest wymagana.

Grupa leków	Cholesterol całkowity	LDL-C	HDL-C	Triglicerydy	Długoterminowe ryzyko CV	Siła dowodów
CHEMIOTERAPIA						
Antracykliny	↑	↑	↔	↑	↑	Umiarkowana
Taksany	↔	↔	↔	↑	-	Umiarkowana
Leki alkilujące	↑	↓	↑	↑	-	Umiarkowana
Pochodne platyny	↔	↔	↔	↔	↔	Niska
Antymetabolity	↑	↓	↑	↑	↑	Niska
TERAPIE CELOWANE						
TKI (Bcr-Abl)	↔	↔	↑	↓	-	Niska
TKI (VEGF)	↑	↑	↑	↑	↑	Umiarkowana
Inhibitory mTOR	↑	-	-	-	↓	Niska
HORMONOTERAPIA						
ADT	↑	↑	↑	↑	↑	Umiarkowana
Inhibitory aromatazy	↑	↔	↓	↔	↑	Umiarkowana
SERM	↓	↓	↑	↔	↓	Wysoka
RADIOTERAPIA, IMMUNO- I TERAPIA KOMÓRKOWA						
Radioterapia	-	-	-	-	↑	Niska
Immunoterapia	-	-	-	-	↑	Niska
Terapia komórkowa	-	-	-	-	↑	Niska

↑ wzrost ↓ spadek ↔ brak istotnego wpływu - brak danych ▮▮▮ siła dowodów: wysoka / umiarkowana / niska

Skróty: ADT – terapia deprywacji androgenów; CV – sercowo-naczyniowe; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; mTOR – ssaczy cel rapamycyny; SERM – selektywny modulator receptora estrogenowego; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego.
Zmodyfikowano na podstawie [16, 17].

Uncorrected Proof

Tabela 86. Rekomendowana częstość oceny profilu lipidowego przed, w trakcie i po leczeniu przeciwnowotworowym. Na podstawie [920]. Licencja CC BY – zgoda nie jest wymagana.



11.14.2. Leki przeciwnowotworowe powodujące toksyczność sercowo-naczyniową

Definicja toksyczności sercowo-naczyniowej podczas leczenia przeciwnowotworowego (CTR-CVT, *cancer therapy related cardiovascular toxicity*) obejmuje 5 typów powikłań kardiologicznych [921]. Pierwszym typem jest dysfunkcja serca (CTRCD, *cancer therapy related cardiac dysfunction*) a w konsekwencji niewydolność serca. Kolejne 4 typy powikłań to: zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, powikłania naczyniowe (głównie zakrzepowo zatorowe żylne i tętnicze). Skutkiem wszystkich tych 4 typów powikłań może być niewydolność serca.

Zważywszy że niektóre terapie przeciwnowotworowe (zarówno pojedyncze leki jak i całe schematy leczenia) powodują różne nakładające się na siebie powikłania kardiologiczne trudno czasem analizować jedynie sam problem niewydolności serca. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem potencjalnie kardiotoksycznej terapii przeciwnowotworowej wytyczne ESC zalecają stratyfikację ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej, w tym wywiad kliniczny i badanie fizykalne, EKG, HbA1c, profil lipidowy oraz biomarkery sercowe w surowicy i/lub echokardiografię (w zależności od rodzaju leku onkologicznego i ryzyka powodowanej przez niego toksyczności sercowo-naczyniowej).

Uncorrected Proof

Chorzy, którzy byli leczeni kardiotoksycznym lekiem przeciwnowotworowym lub radioterapią obejmującą serce, w obserwacji po powinni mieć zaleconą coroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmującą wywiad, badanie przedmiotowe, ocenę ciśnienia krwi, profil lipidowy, HbA1c, EKG i stężenie NTproBNP (BNP). Celem jest leczenie wszystkich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wśród *cancer survivors* czyli tzw. ozdrowieńców po chorobie nowotworowej.

W 2025 roku ukazała się aktualizacja wytycznych ESC/EAS z 2019 r. dotyczących leczenia dyslipidemii [86]. Dokument wskazuje, że statyny należy rozważyć u chorych z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem rozwoju toksyczności sercowo-naczyniowej, aby zredukować ryzyko dysfunkcji serca podczas chemioterapii opartej na antracyklinach (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B) [86,922]. Tylko dla chorych otrzymujących chemioterapie z antracyklinami udowodniono ewentualny wpływ statyn na redukcję dysfunkcji serca. Największą korzyść wykazano w największym badaniu STOP-CA obejmującym chorych na chłoniaki otrzymujących doksorubicynę w dawce 300 mg/m2 [923]. Inne badania z randomizacją obejmujące inne populacje chorych otrzymujących antracykliny nie mają tak pozytywnych efektów [924-926]. Niemniej opublikowane w ostatnim czasie meta-analizy potwierdzają korzyść statyn u chorych otrzymujących antracykliny, stąd poziom wiarygodności B w dokumencie ESC [927,928]. Dla innych terapii onkologicznych potencjalnie powodujących toksyczność sercowo-naczyniową nie wykazano dotąd korzyści wynikających z prewencyjnego zastosowania statyn lub innych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych.

11.4.3. Leki przeciwnowotworowe powodujące progresję miażdżycy

Sugeruje się, by powikłania naczyniowe indukowane przez terapie przeciwnowotworowe analizować w trzech płaszczyznach etiologicznych [929]. Pierwsza to skurcz naczynia wieńcowego , któremu najprawdopodobniej towarzyszą zaburzenia funkcji mikrokrążenia oraz śródbłonka naczyń. Obserwuje się najczęściej w przypadku chemioterapii opartej na fluoropirymidynach (5-fluorouracyl, kapecytabina). Drugi to ostra zakrzepica tętnicza, bezpośrednie uszkodzenia śródbłonka i blaszki miażdżycowej skutkuje powstaniem skrzepliny w świetle naczynia tętniczego. Najczęściej obserwowane w przypadku chemioterapii opartej na platynach, podczas stosowania inhibitorów angiogenezy, leków immunomodulujących (np. lenalidomid) oraz inhibitorów punktów kontroli immunologicznej (ICI, *immune checkpoint inhibitors*). Trzeci mechanizm to przyspieszenie procesu miażdżycy obserwowany klasycznie

Uncorrected Proof

w przypadku niektórych inhibitorów BCR-ABL (nilotynib, ponatynib) oraz po radioterapii. Powyższe mechanizmy mogą nakładać się na siebie, zwłaszcza mechanizm 2 i 3.

Mając na uwadze powyższe mechanizmy trudno nie uznawać leczenia onkologicznego powodującego toksyczność naczyniową jako niezależnego czynnika ryzyka [930], zwłaszcza że już sama choroba nowotworowa, zwłaszcza zaawansowana, predysponuje do tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych [931].

Wytyczne ESC rekomendują, by u chorych na nowotwory bez dotychczas rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy w ramach kwalifikacji do poniższych terapii powodujących toksyczność naczyniową wykorzystywać kalkulatory ryzyka SCORE2 / SCORE2-OP:

- chemioterapia oparta na fluoropyrimidynach (I C)
- deprywacja androgenowa u chorych na raka prostaty (I B) [932]
- hormonoterapia u chorych na raka piersi (I C)
- radioterapia obejmująca serce (I B) [933].

Wytyczne ESC nie zaproponowały skali SCORE2/SCORE2-OP dla innych leków powodujących tętnicze powikłania takich jak inhibitory BCR-ABL, inhibitory angiogenezy czy leki immunomodulujące. Istnieją dane, że inhibitory BCR-ABL mogą powodować tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe nawet u chorych bez klasycznych czynników ryzyka dla miażdżycy [934]. Potwierdzono, że dla tej grupy leków SCORE2/SCORE2-OP mogą nie być wystarczające w przewidywaniu ryzyka [935]. Podobnie długotrwałe przyjmowanie leków hamujących angiogenezę nowotworową może być traktowane jako niezależny czynnik ryzyka dla progresji miażdżycy [936].

Zaproponowana przez wytyczne ESC stratyfikacja ryzyka HFA-ICOS [937] (*Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society baseline cardiovascular toxicity risk stratification*) obejmuje hiperlipidemię jako umiarkowany czynnik ryzyka podczas stosowania leków przeciwnowotworowych powodujących powikłania naczyniowe, takich jak inhibitory angiogenezy, inhibitory szlaku BCR-ABL oraz leki stosowane w szpiczaku mnogim. W dużym badaniu retrospektywnym obejmującym chorych z nowo rozpoznanymi nowotworami, udowodniono, że wśród chorych przyjmujących statyny była istotnie mniejsza częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (OR=0.70; 95%CI: 0.67-0.73), zarówno tętniczych (OR=0.68; 95% CI: 0.63-0.74) jak i żylnych (OR =0.71; 95%CI: 0.67-0.75) [938]. W polskiej obserwacji wykazano, że niestosowanie statyn u chorych po zawale serca wiąże się ze zwiększona śmiertelnością zarówno u chorych bez nowotworu oraz u chorych z aktywnym

Uncorrected Proof

nowotworem [939]. U chorych po radioterapii nowotworu klatki piersiowej, głowy lub szyi, stosowanie statyn wiązało się z istotną 32% redukcją ryzyka wystąpienia udaru mózgu (HR= 0,68, 95% CI: 0,48-0,98, p = 0,0368) oraz z tendencją do istotnej redukcji innych zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych [940]. W bardzo dużym retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym chorych na raka płuca, bez wywiadu zdarzeń sercowo-naczyniowych, otrzymujących immunoterapię, stosowanie statyn wiązało się z istotnym zmniejszeniem MACE (HR: 0,87, 95% CI: 0,78-0,98), głównie ze względu na zmniejszenie częstości zawałów mięśnia sercowego (HR: 0,75, 95% CI: 0,58-0,97) i niewydolności serca (HR: 0,85, 95% CI: 0,74-0,98) [941]. Zredukowana była też śmiertelność ogólna (HR: 0.83, 95% CI: 0.77-0.90). Wytyczne ESC w zakresie kardioonkologii zalecają ocenę kardiologiczną wraz z oceną profilu lipidowego co 6-12 miesięcy u chorych wysokiego ryzyka, którzy będą leczeni immunoterapią dłużej niż 12 miesięcy (I C) [942,943]. Pacjentów wysokiego ryzyka oznacza w tym przypadku podwójna immunoterapia lub obecność ASCVD.

Tabela 87. Zalecenia dotyczące postępowania w dyslipidemii u chorych na nowotwory

Zalecenia	Klasa	Poziom
Diagnostyka		
U wszystkich chorych na nowotwór przed rozpoczęciem potencjalnie kardiotoksycznej terapii przeciwnowotworowej zaleca się oznaczenie profilu lipidowego w ramach wyjściowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.	I	C
Leczenie hipolipemizujące		
Chorych na nowotwór z rozpoznaną ASCVD, cukrzycą z powikłaniami narządowymi, przewlekłą chorobą nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub bardzo wysokim ryzykiem wg SCORE2/SCORE2-OP zaleca się leczyć hipolipemizująco jak chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z celem terapeutycznym LDL-C <55 mg/dl (<1,4 mmol/l).	I	B
U dorosłych ozdrowieńców po chorobie nowotworowej z przewidywanym czasem przeżycia ≥2 lata, kwalifikujących się do leczenia hipolipemizującego, zaleca się postępowanie takie jak u osób bez nowotworu w wywiadzie, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.	I	B
U dorosłych z aktywną chorobą nowotworową, otrzymujących statynę, zaleca się kontynuację leczenia, o ile nie występują istotne interakcje lekowe lub przewidywany czas przeżycia nie jest krótszy niż 1 rok (opieka paliatywna).	I	B
U chorych z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem toksyczności sercowo-naczyniowej należy rozważyć zastosowanie statyny w celu zmniejszenia ryzyka dysfunkcji serca w przebiegu chemioterapii opartej na antracyklinach.	IIa	B
U chorych otrzymujących terapie przeciwnowotworowe powodujące tętnicze powikłania naczyniowe (m.in. inhibitory BCR-ABL, inhibitory angiogenezy, leki immunomodulujące) należy rozważyć leczenie dyslipidemii jak u chorych co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.	IIa	C
Przed włączeniem i w trakcie leczenia hipolipemizującego zaleca się ocenę potencjalnych interakcji lekowych z terapią przeciwnowotworową.	I	C

Uncorrected Proof

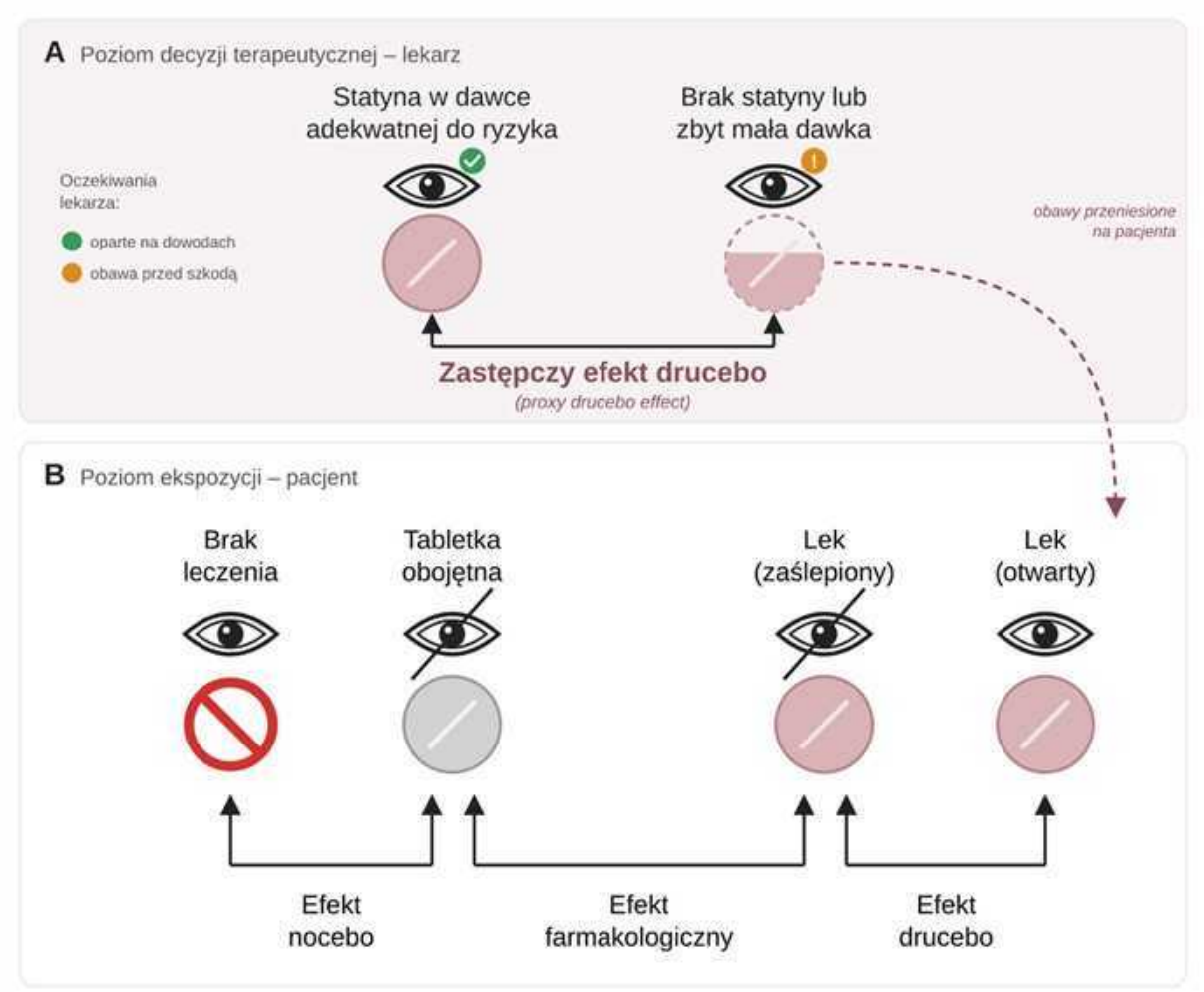
DO ZAPAMIĘTANIA

- Chorzy na nowotwory otrzymujący dowolne leczenie przeciwnowotworowe, u których rozpoznano chorobę sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy (ASCVD), cukrzycę z powikłaniami narządowymi, przewlekłą chorobę nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w skali SCORE2/SCORE2-OP (dla płci i wieku), powinni być leczeni jak pacjenci bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z celem terapeutycznym LDL-C <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) **(I B)**.
- U chorych na nowotwór bez rozpoznanej ASCVD, z przewidywanym wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem toksyczności sercowo-naczyniowej podczas leczenia aktywnej choroby nowotworowej, należy rozważyć zastosowanie statyny, zwłaszcza jeśli stosowane są antracykliny **(IIa B)**.
- Dyslipidemia jest istotnym czynnikiem ryzyka u chorych otrzymujących terapie przeciwnowotworowe powodujące tętnicze powikłania naczyniowe; należy rozważyć jej leczenie jak u chorych co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego **(IIa C)**.
- Należy zwracać uwagę na potencjalne niekorzystne interakcje lekowe pomiędzy terapią przeciwnowotworową a leczeniem zaburzeń lipidowych **(I C)**.

12. Diagnostyka i postępowanie w nietolerancji statyn

Nietolerancja statyn to zjawisko obserwowane od lat, ale zainteresowanie nim w ostatnich latach wiąże się zarówno z wprowadzaniem nowych leków do terapii skojarzonej (inhibitorów PCSK9, inklisiranu, kwasu bempediowego czy obicetrapibu) (**Rozdział 8**). Z nietolerancją ściśle wiąże się zjawisko braku adherencji, gdzie to właśnie objawy niepożądane lub lęk przed nimi (efekt drucebo) związane ze stosowaniem statyn są najczęstszą przyczyną braku adherencji czy dyskontynuacji leczenia. Niestety z nietolerancją statyn wiąże się także zjawisko inercji terapeutycznej, kiedy lekarz, najczęściej kompletnie niezasadnie, obawiając się objawów niepożądanych zapisuje niewłaściwe do ryzyka dawki statyn lub nie rozpoczyna leczenia statynami, pomimo wskazań [295,944-946]. To daje podstawy do wprowadzenia nowego zjawiska związanego z leczeniem statynami (docelowo nie tylko ze statynami) - ***proxy drucebo effect*** **(zastępczy efekt drucebo)** – który wskazuje, ze to nie sam pacjent, a lekarza (ale także dietetyk, farmaceuta, pielęgniarka), może być przyczyną, że pacjent nie będzie właściwie leczony, pomimo wskazań (nie będzie tutaj winy pacjenta) (**Rycina 53**). Dodatkowo, lekarz (lub np. farmaceuta) często przekazuje swoje obawy pacjentowi i w ten sposób dodatkowo nasila u niego klasyczny efekt drucebo.

Uncorrected Proof



Rycina 53. Efekt nocebo, efekt drucebo, zastępczy efekt drucebo i efekt farmakologiczny.
(A) *Zastępczy efekt drucebo (proxy drucebo effect) wynika z nieuzasadnionych obaw lekarza przed działaniami niepożądanymi statyn. Definiuje się go jako różnicę między leczeniem statyną w dawce zalecanej w wytycznych i adekwatnej do ryzyka a leczeniem faktycznie zastosowanym, czyli brakiem statyny mimo wskazań albo dawką nieadekwatną do ryzyka sercowo-naczyniowego. Konsekwencje negatywnych oczekiwań lekarza ponosi pacjent, choć nie otrzymał leku albo otrzymał go w zbyt małej dawce. Lekarz może też przekazać swoje obawy pacjentowi podczas wizyty, co może nasilić u pacjenta efekt drucebo.*

(B) *Efekt nocebo to objawy niepożądane występujące po przyjęciu substancji obojętnej, czyli różnica w nasileniu objawów między brakiem leczenia a tabletką obojętną. Jest odpowiednikiem efektu placebo, ale dotyczy objawów niepożądanych, a nie pożądanych. Efekt drucebo to różnica w częstości lub nasileniu objawów między stosowaniem leku w sposób zaślepiony a stosowaniem otwartym (pacjent wie, że przyjmuje lek). Różnica między objawami po tabletce obojętnej a po identycznie wyglądającej tabletce zawierającej lek odpowiada rzeczywistemu efektowi farmakologicznemu leku.*

Do tego dochodzi jeszcze zjawisko niechęci stosowania statyn czy wspomniany efekt drucebo (nazwa wprowadzona przez Prof. Banacha w ramach ILEP [295]) – czyli występowanie działań niepożądanych po przyjęciu leku, ale nie wynikających z jego stosowania, który może odpowiadać nawet za >70-90% wszystkich objawów postatynowych [295,944-946]. Według wyników meta-analizy, obejmującej dane ponad 4 mln pacjentów częstość występowania nietolerancji statyn na świecie wynosi 9.1% (7/100 mężczyzn oraz 11/100 kobiet), a jeśli nietolerancja jest rozpoznawana z wykorzystaniem istniejących definicji,

Uncorrected Proof

w tym definicji ILEP [292], częstość wynosi od 5,9 do 7% - to oznacza, że 93% może być skutecznie leczonych statynami i stawia statyny w grupie najlepiej tolerowanych leków w kardiologii (po sartanach) [309]. Nietolerancję statyn należy definiować jako *brak możliwości stosowania odpowiedniej terapii statynami – zarówno co do preparatu jak i dawki – w stosunku do istniejącego ryzyka sercowo-naczyniowego* [1]. Innymi słowy, nietolerancja statyn to nie tylko brak leczenia statynami w związku z występującymi objawami klinicznymi lub biochemicznymi (tzw. nietolerancja całkowita, która dotyczy tylko ok. 3% pacjentów), ale także zjawisko przyjmowania zbyt małych dawek statyny lub zbyt słabej statyny w stosunku od ryzyka sercowo-naczyniowego [1,292]. W marcu 2015 roku Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (ILEP) zaproponował definicję nietolerancji statyn [292], którą aprobują także niniejsze Wytyczne (**Tabela 88**).

Tabela 88. Definicja nietolerancji statyn (wg [292]).

DEFINICJA NIETOLERANCJI STATYN WEDŁUG ILEP	
1.	Niemożność tolerowania co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w każdej dostępnej dawce;
2.	Nietolerancja związana z potwierdzonymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem statyn i/lub istotnym wzrostem markerów (kinazy kreatynowej);
3.	Zmniejszenie występowania (poprawa) objawów klinicznych i/lub parametrów biochemicznych po zmniejszeniu dawki statyny lub przerwaniu terapii (zjawisko *dechallenge*);
4.	Występowanie objawów klinicznych i/lub zmiana parametrów biochemicznych niezwiązane z innymi wtórnymi czynnikami i chorobami zwiększającymi ryzyko wystąpienia nietolerancji statyn, w tym z interakcjami lekowymi.

Jednym z najtrudniejszych wyzwań jest więc nie tylko odpowiednie postępowanie, ale przede wszystkim właściwa diagnoza, która uprawdopodobni, że u naszego pacjenta występuje nietolerancja statyn. W tym kontekście autorzy niniejszych wytycznych rekomendują przy rozpoznawaniu nietolerancji statyn zastosowanie skali *SAMS (statin associated muscle symptoms) - Clinical Index* (**Tabela 89**), która pozwala uwiarygodnić, że występujące bóle mięśniowe są przyczynowo związane z przyjmowaniem statyn [947].

Uncorrected Proof

Tabela 89. Zmodyfikowana skala SAMS-Clinical Index [1].

	Punktacja
1. Charakter i lokalizacja dolegliwości mięśniowych *(jeśli dotyczy więcej niż jednego obszaru opisanego poniżej zaznacz najwyższą wartość)*	
Symetryczne, zginacze bioder lub mięśnie uda	3
Symetryczne, mięśnie łydki	2
Symetryczny, mięśnie proksymalne kończyny górnej*	2
Asymetryczny, przerywany, niespecyficzny dla żadnego obszaru.	1
2. Czas wystąpienia dolegliwości w stosunku do czasu rozpoczęcia terapii, zwiększenia dawki.	
< 4 tygodni	3
4-12 tygodni	2
> 12 tygodni	1
3. *Dechallenge* – czas do zmniejszenia dolegliwości mięśniowych po odstawieniu statyny	
< 2 tygodni	2
2-4 tygodni	1
Brak poprawy po 4 tygodniach	0
4. *Rechallenge* – czas do ponownego wystąpienia takich samych dolegliwości mięśniowych po ponownym włączeniu statyny	
< 4 tygodni	3
4-12 tygodni	1
> 12 tygodni lub objawy mięśniowe nie występują.	0
INTERPRETACJA: *(prawdopodobieństwo, że bóle mięśniowe są związane ze stosowaniem statyn):*	
Prawdopodobne	**9-11**
Możliwe	**7-8**
Mało prawdopodobne	**2-6**

**Mięsień kruczo ramienny, mięsień dwugłowy ramienia, mięsień ramienny*

Należy zwrócić uwagę, że istnieje wiele czynników ryzyka, które mogą zwiększać szansę na pojawienie się nietolerancji statyn, w tym m.in.: aktywność fizyczna, szczególnie po jej rozpoczęciu lub zwiększeniu intensywności; choroby wątroby i/lub nerek, niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy D (chociaż dane są niejednoznaczne) [948], picie alkoholu, choroby reumatyczne, duże zabiegi operacyjne, niska masa ciała, płeć kobieca czy też podeszły wiek [1,292]. Wymienione czynniki ryzyka były najczęściej wymieniane jako opinia ekspertów i nigdy wcześniej nie zostały potwierdzone co do potencjalnej przyczynowości lub po prostu związku z wystąpieniem nietolerancji statyn. Dopiero największa meta-analiza (n=4,14 mln. osób) grupy ILEP na ten temat [309], po raz pierwszy, podjęła próbę takiej walidacji. Ustalono, że do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia nietolerancji należą podeszły wiek

Uncorrected Proof

(wzrost ryzyka o 33,1% jako zmienna ciągła i wiek powyżej 65 lat zwiększający ryzyko o 31,2%), płeć żeńska (↑47,9%, co oznacza, że na 100 osób 11 kobiet i tylko 7 mężczyzn może mieć nietolerancje statyn), rasa azjatycka (↑25,4%) i czarna (↑29,3%), cukrzyca (↑26,6%), otyłość (↑30,6%), niedoczynność tarczycy (↑37,6%), przewlekła choroba wątroby (↑24,3%) i nerek (↑25,2%), picie alkoholu (↑22%), intensywny wysiłek fizyczny (↑23.2%) oraz wybrane grupy leków, w tym leki antyarytmiczne (↑31,2%), blokery kanałów wapniowych (↑35,3%) oraz statyny w wysokich dawkach (↑37,5%) [309]. Co ciekawe w metaanalizie 19 badań z randomizacją, w których statynę porównywano z placebo (mediana obserwacji 4,3 roku), ból lub osłabienie mięśni zgłosiło 27,1% uczestników przydzielonych do statyny i 26,6% przyjmujących placebo (RR 1,03; 95%CI 1,01–1,06). Ryzyko było nieco większe przy intensywnej terapii statyną (atorwastatyna 40–80 mg lub rosuwastatyna 20–40 mg; RR 1,08; 95% CI 1,04–1,13) niż przy schematach o małej lub umiarkowanej intensywności (RR 1,03; 95% CI 1,00–1,05) [949]. Zestawienie wszystkich najważniejszych czynników ryzyka nietolerancji statyn przedstawia **Tabela 90**.

Tabela 90. Znane czynniki ryzyka, które mogą (nie muszą) zwiększać ryzyko wystąpienia objawów mięśniowych postatynowych (nietolerancji statyn). Na podstawie [86,292,295,309,950].

CZYNNIKI RYZYKA NIETOLERANCJI STATYN
1. Czynniki niemodyfikowalne
▪ Podeszły wiek (>65 lat, a szczególnie >70–80 lat)[†] ▪ Płeć żeńska[†] ▪ Pochodzenie azjatyckie i afrykańskie[†] ▪ Niska masa mięśniowa (sarkopenia) ▪ Wywiad rodzinny w kierunku nietolerancji statyn lub miopatii ▪ Czynniki genetyczne – polimorfizmy genów warunkujących transport i metabolizm statyn oraz metabolizm mięśni (m.in. SLCO1B1, CYP450, ABCB1, ABCG2, COQ2) ▪ Wrodzone miopatie metaboliczne i mitochondrialne (np. niedobór palmitoilotransferazy karnitynowej 2 – CPT2)
2. Choroby współistniejące
▪ Niedoczynność tarczycy (jawna i subkliniczna)[†] ▪ Cukrzyca[†] ▪ Otyłość[†] ▪ Choroby wątroby (szczególnie ostre; przewlekła niewydolność wątroby)[†] ▪ Przewlekła choroba nerek (np. nefropatia cukrzycowa, pogorszenie funkcji nerek związane z wiekiem)[†] ▪ Choroby reumatyczne ▪ Zaburzenia gospodarki wapniowej, w tym choroby przytarczyc ▪ Choroby wielonarządowe ▪ Zespół kruchości (*frailty*)
3. Wywiad dotyczący objawów mięśniowych

Uncorrected Proof

CZYNNIKI RYZYKA NIETOLERANCJI STATYN	
▪ Miopatia lub zapalenie mięśni w wywiadzie ▪ Objawy mięśniowe podczas wcześniejszego leczenia statyną lub innym lekiem hipolipemizującym ▪ Wcześniejsze zwiększenie aktywności CK	
4. Styl życia i sytuacje kliniczne	
▪ Aktywność fizyczna, szczególnie po jej rozpoczęciu lub zwiększeniu intensywności; intensywny lub nienawykowy wysiłek ▪ Spożywanie alkoholu† lub innych substancji psychoaktywnych ▪ Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego ▪ Niedobór witaminy D ▪ Duże zabiegi operacyjne (o dużym zapotrzebowaniu metabolicznym)	
5. Czynniki związane z leczeniem	
▪ Wysoka dawka statyny lub jej zwiększanie† ▪ Wielolekowość (polipragmazja)	
6. Leki wchodzące w interakcje ze statynami (głównie metabolizowanymi przez CYP3A4: atorwastatyna, simwastatyna, lowastatyna)	
Leki przeciwinfekcyjne	itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV
Antagoniści wapnia†	werapamil, diltiazem, amlodypina
Leki przeciwarytmiczne†	amiodaron
Leki hipolipemizujące	gemfibrozyl (zwykle nie dotyczy fenofibratu ze względu na inny szlak metabolizmu)
Inne	cyklosporyna, danazol, ranolazyna, nefazodon, warfaryna, niektóre leki psychotropowe

† *Czynniki istotnie związane z nietolerancją statyn w metaanalizie 176 badań obejmujących ponad 4,1 mln pacjentów [Bytyçi i wsp., 2022].* ABCB1, ABCG2 – geny kodujące transportery błonowe z rodziny ABC; CK – kinaza kreatynowa; COQ2 – gen kodujący enzym szlaku syntezy koenzymu Q10; CPT2 – palmitoilotransferaza karnitynowa 2; CYP – cytochrom P450; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; SLCO1B1 – gen kodujący transporter OATP1B1.

W kontekście nietolerancji statyn warto zwrócić uwagę na dwie istotne kwestie, związek objawów z wysiłkiem fizycznym i jak postępować u osób regularnie uprawiających sport, leczonych statynami oraz o związku leczenia statynami z nowymi przypadkami cukrzycy. Pierwsza kwestia została szeroko omówiona, z odpowiednimi rekomendacjami, w dokumencie eksperckim ILEP [951]. Wysiłek fizyczny może zwiększać aktywność kinazy kreatynowej (CK), choć u części sportowców (oraz u osób regularnie, nieprofesjonalnie uprawiających sport) aktywność CK jest tylko umiarkowanie podwyższona albo pozostaje prawidłowa. Proponowano wartości referencyjne CK swoiste dla poszczególnych dyscyplin sportu, ale nie zostały one powszechnie przyjęte. U osób regularnie ćwiczących lub uprawiających sport aktywność CK należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statyną, najlepiej w ciągu 48 godzin od wysiłku. Analogicznie u pacjentów leczonych statyną CK należy oznaczyć przed rozpoczęciem regularnego programu ćwiczeń lub uprawiania sportu. Dane wskazują, że statyny

Uncorrected Proof

nie wpływają niekorzystnie na wydolność fizyczną ani osiągi sportowe. U zawodowych sportowców można rozważyć zmniejszenie dawkę statyny co najmniej na 2 dni przed zaplanowanym intensywnym wysiłkiem (np. biegiem maratońskim), aby zapobiec objawom mięśniowym związanym ze statyną. Po rozważeniu bilansu korzyści i ryzyka można też w tym czasie statynę odstawić. Po indywidualnie bardzo intensywnym wysiłku należy ponownie włączyć statynę po obniżeniu stężenia CK (zwykle po 7 dniach) [951].

Istnieje wiele doniesień na związek między stosowaniem statyn a nowymi przypadkami cukrzycy, łącznie z wyjaśnieniem możliwego patomechanizmu tego związku. Stosowanie statyn może prowadzić do NODM m.in. poprzez: (1) zaburzenie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki statyny mogą zaburzać produkcję ATP w mitochondriach poprzez wyczerpywanie zapasów koenzymu Q10 (CoQ_{10}); (2) zmniejszona translokację GLUT4: statyny mogą ograniczać przemieszczanie się transportera glukozy 4 (GLUT4) na powierzchnię komórek w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. Zmniejsza to obwodowy wychwyt glukozy i nasila insulinooporność; (3) wyczerpanie izoprenoidów: hamowanie reduktazy HMG-CoA zmniejsza syntezę cholesterolu oraz powstawanie pochodnych izoprenoidowych (takich jak pirofosforan farnezylu i pirofosforan geranylogeranylu), co wpływa negatywnie na wewnątrzkomórkowe kaskady sygnałowe; a także (4) modulację adipokin i stanu zapalnego: statyny mogą wpływać na różnicowanie adipocytów oraz wydzielanie adiponektyny i leptyny; lokalne szlaki stresu oksydacyjnego dodatkowo pogarszają ogólnoustrojową wrażliwość na insulinę [952]. Dane z ostatnich prawie dwóch dekad wskazują, że ryzyko (NNH, *numer needed to harm*) nowych przypadków cukrzycy jest 3- (w prewencji pierwotnej) i 5-krotnie mniejsze (w prewencji wtórnej) niż korzyści redukcji incydentów sercowo-naczyniowych w wyniku leczenia statynami. Stąd istotą leczenia jest jego optymalizacja w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, a nie deeskalacja i nieskuteczność ze względu na ryzyko nowych przypadków cukrzycy. Co więcej niniejsze Wytyczne przedstawiają jasne zasady personalizacji leczenia właśnie u pacjentów z zburzeniami metabolicznymi (HTG, nadwaga, otyłość, zespół metaboliczny, stan przedcukrzycowy), by nie tylko osiągnąć docelowe stężenie LDL-C, ale także by nie zwiększyć ryzyka NODM, a może nawet optymalizować leczenie przeciwcukrzycowe (np. z zastosowaniem pitawastatyny, kwasy bempediowego, obicetrapibu, czy neutralnych modulatorów białka PCSK9) [303,354,953-955] (**Rozdział 8.1, 8.4, 8.6, 11.4.5, Rycina 20**).

Przedstawiając zjawisko nietolerancji należy zwrócić uwagę na kilka kluczowych elementów. Objawy nietolerancji w 90% występują w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii lub zwiększeniu dawki statyny i w 75% w pierwszych 12 tygodniach tej

Uncorrected Proof

terapii [1,956]. Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo na objawy nietolerancji po roku od rozpoczęcia terapii lub zwiększenia dawki, chyba że pojawi się czynnik zwiększający to ryzyko (zaostrzenie choroby, nowy lek wchodzący w interakcję ze statynami) [1,956].

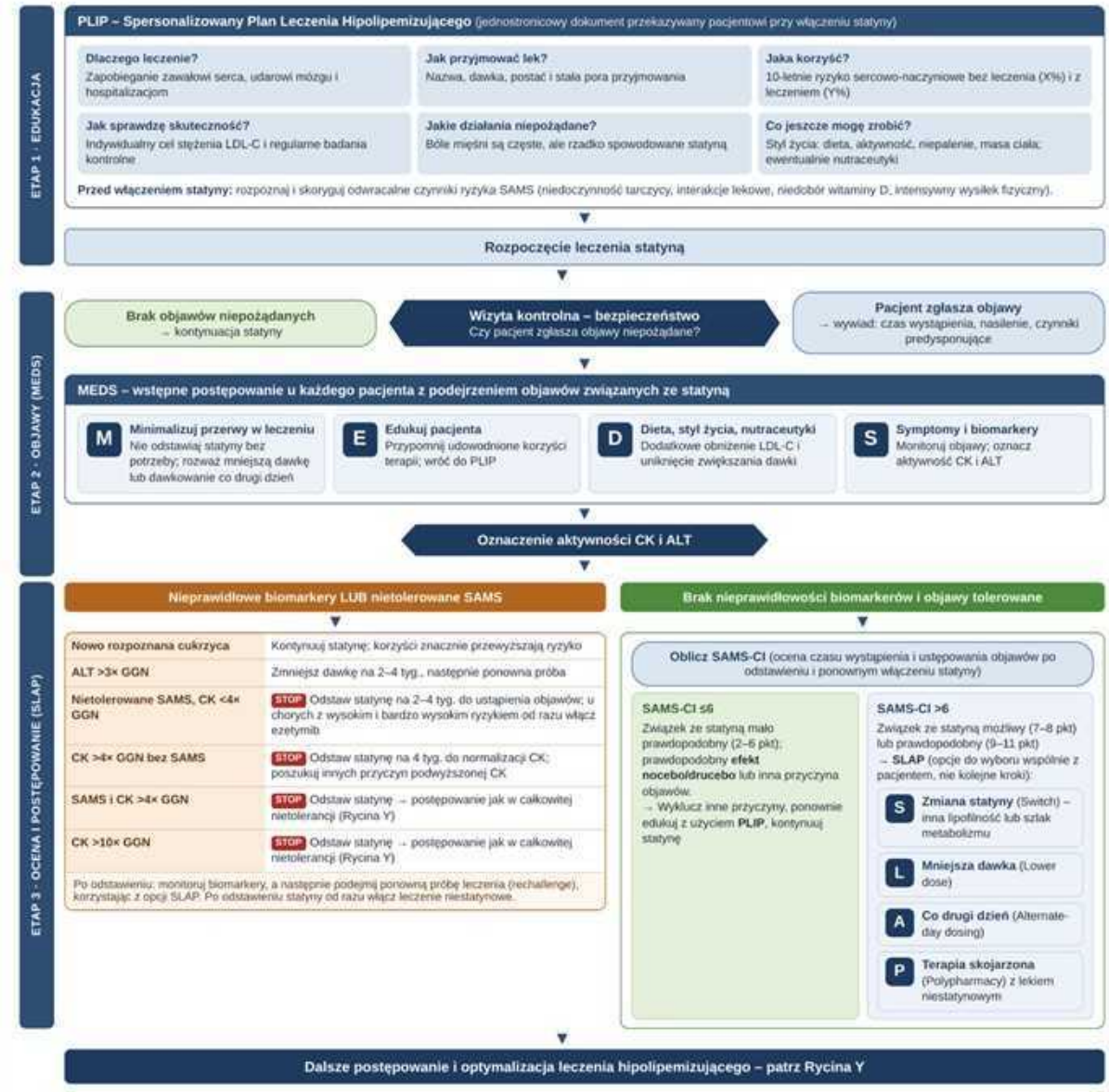
Jak wspomniano, najczęstszymi przyczynami nietolerancji statyn są objawy mięśniowe objawiające się jako bóle (mialgia), skurcze, osłabienie mięśni, przebiegające z lub bez zwiększenia kinazy kreatynowej (CK) (miopatia), z zapaleniem mięśni (*myositis*) lub bez [416]. Mionekroza (martwica tkanki mięśniowej) i rabdomioliza (ostry rozpad mięśni szkieletowych w wyniku czego uszkodzone komórki uwalniają do krwi m.in. mioglobinę, potas czy kinazę kreatynową, która - szczególnie mioglobina - jest toksyczna dla nerek i może prowadzić do ich ostrego uszkodzenia) występuje niezwykle rzadko (<2/100.000 pacjentolat), często mogą być związane z predyspozycją genetyczną, zaostrzeniem choroby współistniejącej lub błędem terapeutycznym [956,957]. Do innych objawów, potwierdzonych co do związku przyczynowo skutkowego z podawaniem statyn, należą wspomniane powyżej nowe przypadki cukrzycy (NODM) oraz tymczasowy wzrost aminotransferazy alaninowej (**Rozdział 11.12**). Inne, wymieniane w piśmiennictwie, objawy nietolerancji statyn, w tym wypadanie włosów, zaburzenie snu, objawy grypopodobne, objawy toczniopodobne, wysypki, objawy gastroenterologiczne, zmniejszenie libido czy ginekomastia są bardzo rzadkie i nie potwierdzono ich przyczynowości (*causality*) ich występowania ze stosowaniem statyn [1,308].

U pacjentów z nietolerancją właściwe postępowanie (tzw. *step by step approach* – czyli właściwy wywiad i edukacja, stopniowe wykluczanie powodów nietolerancji, szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania) może przyczynić się do tego, że nadal ponad 90% tych pacjentów może przyjmować statyny (i/lub leczenie niestatynowe), a ponad 95% może osiągać cel terapeutyczny [311]. W postępowaniu z chorymi z nietolerancją statyn dominuje zasada, by starać się zachować nawet najmniejszą dawki statyny, która jest tolerowana i/lub stosować nawet co 2-3 dzień (dane wskazują na taką możliwość dla atorwastatyny i rosuwastatyny [958]), a w przypadku pełnej nietolerancji statyn, po dyskontynuacji, należy, szczególnie dla pacjentów wysokiego ryzyka, natychmiast włączyć ezetymib i inne dostępne terapie niestatynowe (kwas bempediowy, inhibitory PCSK9, inklisiran czy obicetrapib, który ma być dostępny w roku 2027) (**Rycina 19**). Warto także zwrócić uwagę, że na rynku dostępna jest już pitawastatyna (i SPC pitawastatyny z ezetymibem), która ze względu na swój metabolizm (praktycznie bez udziału CYP450) i właściwości (biodostępność – 50%) ma potencjalnie najniższe ryzyko wystąpienia nietolerancji pod postacią zarówno mialgii (szacuje się na ok. 2% dla 4 mg) czy nowych przypadków cukrzycy (szacuje się na ok 4.5% dla najwyższej dawki) – w obu przypadkach wartości te są porównywalne z placebo [293]

Uncorrected Proof

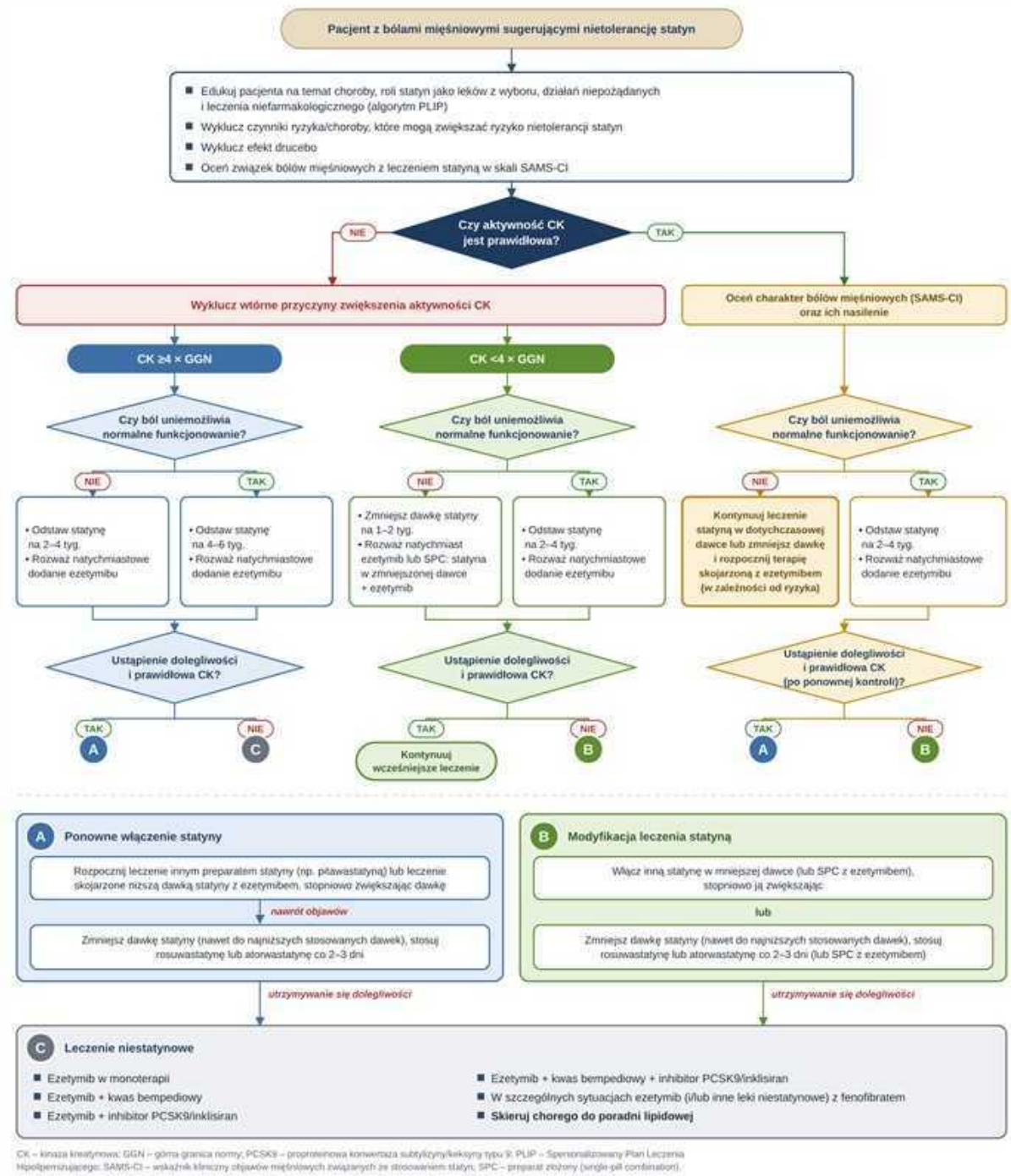
(**Rozdział 8.1**). Niniejsze Wytyczne rekomendują zasady postępowania u osób z nietolerancją statyn (oraz z podejrzeniem efektu drucebo) zaproponowane przez ILEP w 2022 roku [295], wraz z algorytmami PILP (*Personalized Individualized Lipid Plan*) – który przedstawia zasady edukacji oraz komunikacji z pacjentem, MEDS (*Minimize, Educate, Diet/nutraceuticals, Symptoms/biomarkers*) – wstępne zasady postępowania w przypadku podejrzenia objawów związanych ze statynami oraz SLAP (*Switch drugs, Lower dose, Alternate-day dosing, Polypharmacy*) w przypadku dużego podejrzenia nietolerancji statyn na podstawie wyniku skali SAMS-CI (>6 pt.) (**Rycina 54**). Szczegółowe wytyczne postępowania w przypadku nietolerancji statyn przedstawia **Rycina 19** oraz **Rycina 55.**

Rycina 54. Zasady postępowania u osób z nietolerancją statyn (oraz z podejrzeniem efektu drucebo) z zastosowaniem algorytmów PLIP, MEDS oraz SLAP.



Uncorrected Proof

Rycina 56. Wytyczne postępowania u pacjentów z nietolerancją statyn.



13. Rekomendacje dotyczące monitorowania lipidów oraz parametrów biochemicznych w trakcie leczenia zaburzeń lipidowych

Przed włączeniem leczenia profil lipidowy powinien być oznaczony co najmniej dwukrotnie (z wyjątkiem pacjentów z ASCVD, szczególnie z OZW) w odstępach 1-12 tygodni, a po wdrożeniu leczenia po 6±4 tygodniach. Stężenie lipidów należy też ocenić po 6±4 tygodniach od zmiany leczenia hipolipemizującego, aż do osiągnięcia docelowego stężenia

Uncorrected Proof

LDL-C [1,86]. Później należy badać lipidy w odstępach 6-12 miesięcy. U pacjentów niskiego do wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej profil lipidowy należy badać przy każdej możliwej okazji (lekarz POZ, lekarz medycyny pracy, program Moje Zdrowie), by zwiększyć świadomość na temat zaburzeń lipidowych (co jest zgodne z Kampanią prowadzoną przez PTL oraz Fundację to się Leczy – *Cholesterol - Poznaj Swoje Liczby*) [959]. Nie ma konieczności oznaczania wyjściowo przez rozpoczęciem terapii CK i ALT oraz HbA1c/stężenia glukozy, ale można to rozważyć, szczególnie u pacjentów z wywiadem chorób wątroby i/lub z dolegliwościami ze strony wątroby, w starszym wieku (>65 rż), z wywiadem nietolerancji statyn w rodzinie, u osób z chorobami przebiegającymi ze wzrostem CK (**Tabela 91**), u sportowców czy z czynnikami ryzyka cukrzycy.

Tabela 91. Najczęstsze przyczyny zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej do różnicowania ze wzrostem aktywności po leczeniu statynami (na podstawie [295]).

NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ZWIĘKSZENIA AKTYWNOŚCI KINAZY KREATYNOWEJ	
Choroby przewlekłe	▪ Zaburzenia endokrynologiczne: *nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc, akromegalia, zespół Cushinga* ▪ Choroby tkanki łącznej ▪ Choroby reumatyczne ▪ Choroby serca: *niewydolność serca, wady zastawkowe, tachyarytmie, zapalenie mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy* ▪ Ostra choroba nerek ▪ Infekcje wirusowe ▪ Celiakia
Leki	▪ Statyny ▪ Fibraty ▪ Leki przeciwretrowirusowe ▪ Leki beta-adrenolityczne ▪ Klozapina ▪ Antagoniści receptora angiotensyny II (sartany) ▪ Hydroksychlorochina ▪ Izotretynoina ▪ Kolchicyna ▪ Glikokortykosteroidy
Substancje toksyczne	▪ Etanol ▪ Kokaina ▪ Heroina ▪ Amfetamina
Zaburzenia metaboliczne	▪ Hiponatremia ▪ Hipokaliemia ▪ Hipofosfatemia
Urazy i choroby mięśni	▪ Dystrofie mięśniowe ▪ Metaboliczne i mitochondrialne choroby mięśni ▪ Miopatie zapalne

Uncorrected Proof

NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ZWIĘKSZENIA AKTYWNOŚCI KINAZY KREATYNOWEJ	
	▪ Inne: *rodzinnie występująca zwiększona aktywność CK, miopatia w przebiegu sarkoidozy, choroby neuronu ruchowego, choroba Charcota–Mariego–Tootha, inne choroby wrodzone* ▪ Iniekcje domięśniowe ▪ Elektromiografia igłowa ▪ Napady drgawkowe
Inne	▪ Pochodzenie etniczne (u osób rasy czarnej wyjściowa aktywność CK może być większa) ▪ Intensywny wysiłek fizyczny ▪ Zabiegi operacyjne ▪ Choroby nowotworowe ▪ Makro-CK (makrokinaza kreatynowa) ▪ Silne dreszcze ▪ Predyspozycja do hipertermii złośliwej ▪ Idiopatyczna hiperCKemia

Nie należy rozpoczynać leczenia statyną, gdy ALT ≥3 x górna granica normy (ggn/ULN) lub CK ≥4 x ULN [1,86]. W tej sytuacji należy zdiagnozować wtórne przyczyny wzrostu niniejszych biomarkerów, włączyć odpowiednie postępowanie i włączyć statyny po ich stabilizacji. U pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka należy natychmiast rozpocząć leczenia lekami niestatynowymi. W czasie terapii statyną niepotrzebne jest rutynowe badanie ani CK ani enzymów wątrobowych, jakkolwiek można rozważyć oznaczenie ALT po 8-12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i po zwiększeniu dawki, a później tylko w sytuacji wystąpienia objawów [1,86]. Należy pamiętać, że podczas leczenia statynami może wystąpić łagodny przemijający wzrost ALT, który najczęściej ustępuje podczas kontynuacji leczenia (**Rozdział 11.12**). Wskazaniem do badania ALT jest wystąpienie w czasie terapii objawów wątrobowych (dolegliwości bólowe, osłabienie, żółtaczka), a do badania CK pojawienie się objawów mięśniowych.

O postępowaniu odnośnie kontynuowania lub przerwania leczenia farmakologicznego decyduje, czy ALT <3 x ULN czy ≥3 x ULN. Jeśli ALT <3 x ULN można kontynuować leczenie i powtórzyć badanie po 4-6 tygodniach (najczęściej w tym okresie jej aktywność się normalizuje), jeśli ALT ≥3 x ULN leczenie należy przerwać lub zmniejszyć dawkę leku (co jest preferowane przez autorów niniejszych wytycznych) i powtórzyć badanie po 4 tygodniach, a po powrocie ALT do normy stopniowo wprowadzać leczenie. Wskazaniem do oznaczenia CK jest wystąpienie objawów mięśniowych, którym może towarzyszyć wzrost CK różnego stopnia. Zdarza się przypadkowe wykrycie zwiększonej aktywności CK u pacjenta bez objawów mięśniowych. Podejmując decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia bierze

Uncorrected Proof

się pod uwagę występowanie lub niewystępowanie SAMS oraz wielkość wzrostu CK, tj. <4 x ULN, ≥4 x ULN [1,86] (**Rycina 56**).

DO ZAPAMIĘTANIA

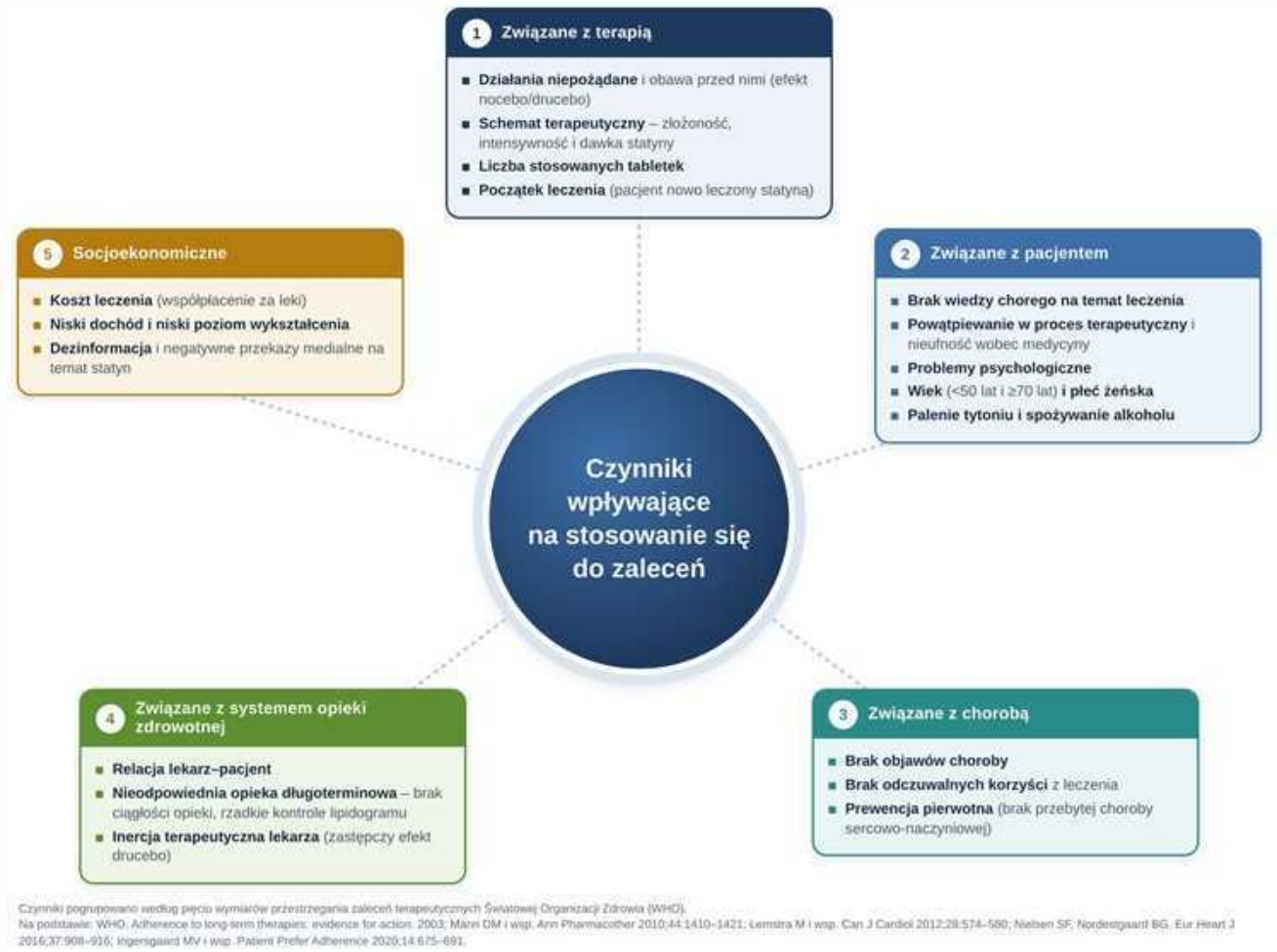
- Przed zastosowaniem farmakoterapii stężenie lipidów powinno być oznaczone co najmniej dwukrotnie.
- Pierwsze oznaczenie lipidów wykonuje się po 6 ± 4 tygodniach od zastosowania farmakoterapii. Taki odstęp czasu należy również zachować po modyfikacji leczenia.
- Jeśli cele leczenia zostaną osiągnięte, wystarczy kontrolować stężenie lipidów 1–2 razy w roku.
- Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia statynami są objawy mięśniowe. Hepatotoksyczność występuje rzadko i ma charakter przejściowy.
- Przed zastosowaniem statyny można oznaczyć aktywność ALT i CK oraz rozważyć oznaczenie HbA1c i/lub stężenia glukozy.
- Nie rozpoczynamy leczenia, gdy aktywność CK wynosi ≥4 × GGN lub aktywność ALT ≥3 × GGN.
- Nie ma potrzeby rutynowego oznaczania aktywności CK i ALT w trakcie leczenia. Oznaczenie wykonuje się, gdy pojawią się objawy mięśniowe lub wątrobowe.

14. Przyczyny nieskutecznego leczenia zaburzeń lipidowych

Skuteczne leczenie zaburzeń lipidowych to przede wszystkim uzyskanie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL. Sukces leczenia nie przekłada się jednak na samopoczucie pacjenta, wyraża się przez liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, których uniknięto. Kluczowe dla powodzenia terapii dyslipidemii jest stworzenie właściwych relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem, która pozwala choremu we właściwy sposób zrozumieć cel i oczekiwane efekty leczenia. To następnie przekłada się na przestrzeganie zaleceń (*adherencja*) i skuteczne (i szybkie) osiąganie celów terapeutycznych. Niestety nieadherencja jest zjawiskiem powszechnym i niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (stanowi część algorytmu ILEP-SMILE) [415] (**Rycina 5**). Najważniejsze przyczyny niestosowania się do zaleceń lekarzy przedstawia **Rycina 57.**

Uncorrected Proof

Rycina 57. Najczęstsze przyczyny niestosowania się do zaleceń lekarskich.



Rola lekarza w procesie terapeutycznym jest w sposób oczywisty kluczowa. To lekarz, w przypadku diagnozy i terapii dyslipidemii, ocenia całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, potwierdza wskazania do wdrożenia farmakoterapii, decyduje o wyborze konkretnego leku lub leków, jak również monitoruje bezpieczeństwo i skuteczność wybranego schematu postępowania. W Polsce, zwłaszcza w lecznictwie ambulatoryjnym, od lat obserwuje się problem tzw. *inercji terapeutycznej* – czyli błędów w diagnostyce i postępowaniu terapeutycznym po stronie lekarza. W kontekście terapii dyslipidemii obserwujemy przede wszystkim:

- *Bagatelizowanie znaczenia postępowania niefarmakologicznego;*
- *Brak rozpoczynania leczenia pomimo wskazań i przekazywanie dezinformacji na temat statyn (zastępczy efekt drucebo)*
- *Nieuzasadnione odraczanie wdrożenia farmakoterapii dyslipidemii;*
- *Stosowanie zbyt małych dawek statyn w stosunku do założonych celów terapeutycznych;*
- *Brak modyfikacji dawek statyn w przypadku nieskuteczności leczenia;*

Uncorrected Proof

- *Nieuzasadnione przerywanie leczenia statyną;*
- *Lęk przed stosowaniem statyn w dużych dawkach lub terapii skojarzonej;*
- *Niewykonanie badań kontrolnych oceniających skuteczność leczenia.*

14.1. Jak poprawić współpracę lekarz-pacjent i efekty leczenia?

Skuteczność terapii hipolipemizującej, zwłaszcza leczenia statynami, zależy nie tylko od właściwego doboru farmakoterapii, lecz także od jakości współpracy pomiędzy lekarzem a pacjentem. W obliczu narastających ruchów antystatynowych, które podważają zasadność stosowania statyn i szerzą dezinformację, kluczowe staje się wdrażanie strategii komunikacyjnych i edukacyjnych opartych na dowodach naukowych. Zgodnie z zaleceniami NLA oraz ACC, poprawa relacji lekarz–pacjent jest fundamentem skutecznej prewencji sercowo-naczyniowej [498,960-964].

Podstawą współpracy jest model *shared decision making*, czyli wspólnego podejmowania decyzji terapeutycznych. Obejmuje on: ustalanie indywidualnych celów terapeutycznych, omówienie korzyści i ryzyka farmakoterapii oraz uwzględnienie stylu życia, preferencji i oczekiwań pacjenta. Lekarz powinien jasno komunikować znaczenie redukcji LDL-C dla prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, wyjaśniać mechanizmy działania leków oraz omawiać możliwe działania niepożądane, w tym statin-associated muscle symptoms (SAMS) (patrz: algorytm PLIP – **Rozdział 12, Rycina 54**). Ważne jest podkreślenie, że większość objawów mięśniowych ma charakter łagodny i ustępuje po modyfikacji dawki lub zmianie preparatu [960,964-966].

Ogromną rolę w efektywności tej relacji odgrywa komunikacja i aktywne słuchanie. Efektywna komunikacja wymaga: aktywnego słuchania pacjenta i rozpoznawania jego obaw (np. lęk przed działaniami niepożądanymi, polipragmazja, preferencje dla modyfikacji stylu życia), stosowania języka dostosowanego do poziomu wiedzy zdrowotnej pacjenta, unikania medycznego żargonu, regularnego sprawdzania zrozumienia przekazywanych informacji oraz zachęcania (nawet kilkukrotnego) do zadawania pytań [965-967].

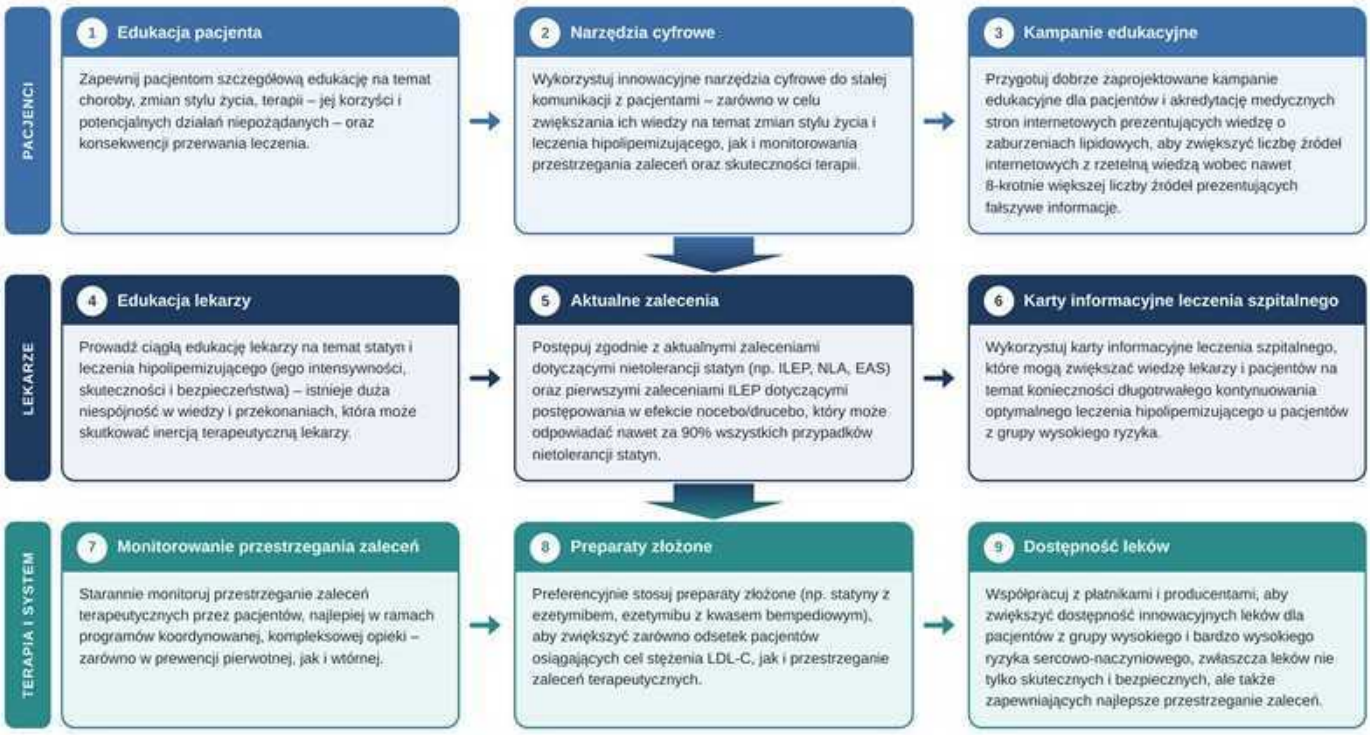
Na poprawę relacji i przestrzeganie zaleceń bardzo duży wpływ może mieć skuteczne postępowanie w przypadku wystąpienia nietolerancji statyn (**Rozdział 12**). Należy też wykorzystać wszystkie znane narzędzie do przestrzegania zaleceń terapeutycznych (**Rycina 57 i 58**), do których m.in. należą: regularne monitorowanie lipidogramu, przypomnienia o przyjmowaniu leków (także z wykorzystaniem narzędzi digitalizacyjnych), uproszczenie schematów dawkowania, wsparcie farmaceutyczne (np. programy dostaw leków),

Uncorrected Proof

wykorzystanie telemedycyny czy systemy EHR (*Electronic Health Records*), czyli elektroniczne rejestry zdrowotne - zintegrowane platformy informatyczne służące do gromadzenia, przechowywania i analizowania danych medycznych pacjentów w celu identyfikacji pacjentów z ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń [967,968].

Walka z ruchami antystatynowymi wymaga proaktywnej, dobrze zaplanowanej edukacji opartej na dowodach naukowych, obalania mitów dotyczących statyn, prezentowania danych z randomizowanych badań klinicznych oraz metaanaliz potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Należy podkreślać, że statyny są najskuteczniejszymi lekami w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, a ryzyko poważnych działań niepożądanych jest niskie [956,967]. Wreszcie, optymalna opieka nad pacjentem wymaga współpracy zespołu wielodyscyplinarnego, obejmującego lipidologa, farmaceutę, pielęgniarkę i dietetyka.

Rycina 58. Rekomendacje różnych działań, które mogą skutecznie poprawić przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania statyn i zapobiec ich odstawieniu.



DO ZAPAMIĘTANIA

- W celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych w leczeniu zaburzeń lipidowych zalecane jest budowanie relacji lekarz–pacjent opartych na zaufaniu jako fundamentu skutecznej terapii **(I C)**.
- W celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych w leczeniu zaburzeń lipidowych zalecane jest wdrażanie modelu partnerstwa w leczeniu – wspólne ustalanie celów terapeutycznych, omawianie korzyści i ryzyka, uwzględnianie stylu życia pacjenta **(I B)**.

Uncorrected Proof

DO ZAPAMIĘTANIA

- W komunikacji lekarz–pacjent zalecana jest jasna komunikacja znaczenia redukcji LDL-C dla prewencji incydentów sercowo-naczyniowych **(I A)**.
- W celu przeciwdziałania nieprzestrzeganiu zaleceń terapeutycznych zalecane jest wyjaśnianie pacjentowi mechanizmów działania leków oraz możliwych działań niepożądanych, w tym SAMS **(I B)**.
- W komunikacji lekarz–pacjent zaleca się stosowanie języka dostosowanego do poziomu wiedzy zdrowotnej pacjenta, unikanie żargonu **(I C)**.
- W komunikacji lekarz–pacjent zaleca się regularne sprawdzanie zrozumienia przekazywanych informacji i zachęcanie do zadawania pytań **(I C)**.
- Należy rozważyć uproszczenie schematów dawkowania i stosowanie przypomnień o przyjmowaniu leków w przypadku pacjentów, u których stwierdza się nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych **(IIa C)**.
- W celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych należy rozważyć wsparcie farmaceutyczne (programy dostaw leków), wykorzystanie telemedycyny i systemów EHR **(IIa B)**.
- Zaleca się proaktywne podejście do kompleksowej edukacji pacjentów – obalanie mitów dotyczących statyn, prezentację danych z badań klinicznych i metaanaliz, podkreślanie bezpieczeństwa i skuteczności statyn jako najważniejszych leków w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych **(I A)**.
- Zaleca się współpracę zespołu wielodyscyplinarnego (lipidolog, farmaceuta, pielęgniarka, dietetyk) oraz wdrażanie programów edukacyjnych dla pacjentów oraz lekarzy **(I B)**.

15. Organizacja opieki zdrowotnej w zaburzeniach lipidowych w Polsce

Główny ciężar profilaktyki i prewencji oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ) [433]. Ich rola polega na:

1. *Wczesnym rozpoznaniu dyslipidemii*
2. *Określaniu rodzaju zaburzeń lipidowych i ustalaniu diagnozy*
3. *Edukacji pacjenta i rodziny*
4. *Inicjowaniu i monitorowaniu terapii*
5. *Określeniu wskazań i kierowaniu do konsultacji specjalistycznej*
6. *Współpracy ze specjalistą*
7. *Wykrywaniu zaburzeń lipidowych u członków rodziny (diagnostyka kaskadowa)*
8. *Diagnozowaniu wczesnych stadiów powikłań i uszkodzeń narządowych.*

W postępowaniu profilaktycznym i terapeutycznym każdorazowo należy uwzględniać zmianę stylu życia, w tym nieprawidłowych nawyków żywieniowych, co może się wiązać ze współpracą z dietetykiem. Leczenie zaburzeń lipidowych wymaga współpracy lekarzy POZ i lekarzy opieki specjalistycznej (internistów, pediatrów, kardiologów, specjalistów chorób metabolicznych, diabetologów, nefrologów, neurologów czy geriatrów). Dlatego nie jest przypadkiem, że niniejsze Wytyczne są wspólnymi rekomendacjami PTL i 14 innych

Uncorrected Proof

towarzystw naukowych – ponieważ pacjenci z zaburzeniami lipidowymi stanowią nawet 60-70% całej polskiej populacji i znajdują się w praktykach lekarzy właściwie wszystkich specjalności.

Profil lipidowy należy zbadać u każdej osoby, nawet zdrowej, by wykluczyć ciężką hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię oraz podwyższone stężenie Lp(a), które mogą mieć podłoże genetyczne. Z takim właśnie przesłaniem w programie „Moje Zdrowie" wprowadzono ocenę profilu lipidowego w bilansie 6-latka, by bardzo wcześnie diagnozować rodzinną hipercholesterolemię (ale także inne choroby, które różnicujemy z FH), czy rodzinną (FCS) lub złożoną chylomikronemię (MCS) (**Rozdział 11**). Badania przesiewowe w kierunku zaburzeń lipidowych zaleca się u osób z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, otyłość, zespół uzależnienia od tytoniu, obciążający wywiad rodzinny) oraz u wszystkich osób >40 r.ż., u kobiet po menopauzie, u kobiet w ciąży, szczególnie z cukrzycą ciężarnych, nadciśnieniem w ciąży, u zakażonych HIV lub w trakcie terapii HAART, u mężczyzn z zaburzeniami erekcji a także każdorazowo w przypadkach, kiedy występują objawy, wskazujące na choroby sercowo-naczyniowe (**Tabela 92**).

Tabela 92. Rekomendacje dotyczące oznaczania profilu lipidowego [1].

Regularne oznaczenia profilu lipidowego powinny być przeprowadzane u osób:
▪ z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową
▪ z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną i innymi chorobami uwarunkowanymi genetycznie
▪ z rodzinnym obciążeniem przedwczesnymi chorobami sercowo-naczyniowymi
▪ z chorobą otyłościową i/lub zespołem metabolicznym
▪ z rozpoznaną cukrzycą
▪ z przewlekłą chorobą nerek
▪ z rozpoznanymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, reumatologicznym i zapalnym
▪ przewlekle palących papierosy
▪ zakażonych HIV

W **Tabeli 93** przedstawiono poziom opieki, na którym powinno być prowadzone leczenie pacjenta z dyslipidemią [969,970]. Tylko dobra współpraca i ciągła komunikacja (np. zorganizowana w ramach koordynowanej opieki) pomiędzy poszczególnymi poziomami (w polskim systemie ochrony zdrowia niestety wciąż dominuje silosowość) może zagwarantować właściwą i skuteczną opiekę nad pacjentem z zaburzeniami lipidowymi.

Uncorrected Proof

Tabela 93. Charakterystyka pacjenta oraz poziomy opieki w systemie ochrony zdrowia, na których zapewniana jest opieką pacjentom z zaburzeniami lipidowymi, w tym z FH.

POZIOM OPIEKI			
POZ	**Opieka łączona (POZ i AOS – OK-POZ)**	**AOS**	**Hospitalizacja**
Pacjent: ▪ bez ChSN ▪ inne czynniki ryzyka nie występują lub są kontrolowane ▪ osiągnięto cele leczenia (LDL-C, TG i in.) ▪ wiek powyżej 18 lat	**Pacjent:** ▪ ze stabilnym przebiegiem ChSN ▪ część czynników ryzyka trudno poddaje się kontroli ▪ cele leczenia nieznacznie odbiegają od pożądanych wartości ▪ z objawami nietolerancji statyn ▪ heterozygotyczna FH ▪ wiek powyżej 10 lat	**Pacjent:** ▪ wiek poniżej 10 lat ▪ niestabilny przebieg ChSN ▪ brak kontroli kilku czynników ryzyka ▪ niedawno przebyty zawał serca (w ramach KOS-Zawał), udar mózgu, rewaskularyzacja ▪ cel leczenia nieosiągnięty mimo terapii skojarzonej (LDL-C, nie-HDL-C, TG, Lp(a)) ▪ nasilone objawy nietolerancji statyn ▪ heFH oraz homozygotyczna RH ▪ inne: okres prekoncepcyjny, ciąża, afereza, przygotowanie do zabiegu operacyjnego	▪ ostry incydent sercowo-naczyniowy ▪ zaostrzenie ChSN ▪ rabdomioliza ▪ schyłkowa niewydolność nerek ▪ planowany przeszczep wątroby

AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna; ChSN – choroby układu sercowo-naczyniowego; FH/RH – rodzinna hipercholesterolemia; heFH – heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia; KOS-Zawał – kompleksowa opieka po zawale serca; OK-POZ – opieka koordynowana w POZ; POZ – podstawowa opieka zdrowotna

Przy okazji omawiania organizacji opieki nad chorymi z zaburzeniami lipidowymi w Polsce konieczne należy wspomnieć o programie „Moje Zdrowie" (wielokrotnie cytowanym w niniejszych Wytycznych), kontynuacji programu *Profilaktyka 40 PLUS,* wprowadzonego przez Ministerstwo Zdrowia od 1 lipca 2021 roku, a także o koordynowanej opiece w POZ oraz zasadach kontynuacji w ramach opieki farmaceutycznej, która odgrywa coraz ważniejszą rolę w systemie.

15.1. Program „Moje Zdrowie"

„Moje Zdrowie" to ogólnopolski program profilaktyczny realizowany w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opiece zdrowotnej (POZ), wprowadzony rozporządzaniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2025 r. (oficjalny start to 5 maja 2025)

Uncorrected Proof

[971]. Jest finansowany ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [972]. Jego celem jest cykliczny przegląd stanu zdrowia dorosłych (od 20. roku życia), wczesne wykrycie czynników ryzyka (w tym ryzyka sercowo-naczyniowego) oraz przygotowanie Indywidualnego Planu Zdrowotnego (IPZ) z poradami i zaleceniami. Program zastąpił wcześniejsze inicjatywy profilaktyczne i docelowo ma objąć całą populację dorosłych w systemie POZ. Uprawnieni do udziału w programie to osoby od 20. roku życia. Do 49 roku życia każda ubezpieczona w NFZ osoba może uczestniczyć w nim raz na 5 lat, a powyżej tej granicy częściej (co 3 lata). Program „Moje Zdrowie" znajduje się na mojeIKP, gdzie każda osoba może wypełnić ankietę, na podstawie której będą zlecone badania i przygotowany IPZ.

W ramach programu przeprowadzane są:

- *Wstępna ankieta/wywiad (czynniki ryzyka, styl życia, historia chorób).*
- *Badania przedmiotowe (w tym pomiar ciśnienia i pomiary antropometryczne).*
- *Badania dodatkowe dobierane indywidualnie w zależności od wieku, wywiadu i stwierdzonych czynników ryzyka.*
- *Omówienie wyników wraz z przekazaniem pacjentowi IPZ.*

W ramach programu szczególnie istotne są następujące elementy związane z oceną ryzyka sercowo-naczyniowego i zaburzeń lipidowych:

- *Lipidogram (cholesterol całkowity, LDL-C, HDL-C, TG, nie-HDL-C) — wykonywany jako badanie laboratoryjne w bilansie i podstawowy do rozpoznania dyslipidemii.*
- *Lipoproteina (a) – badanie wykonywane raz w życiu u osób w wieku 20 - 40 lat.*
- *Glukoza / HbA1c — w celu wykrycia cukrzycy i stanu przedcukrzycowego, które modyfikują ryzyko sercowo-naczyniowe.*
- *Pomiar ciśnienia tętniczego i badanie antropometryczne (BMI, obwód talii) - kluczowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.*
- *Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego z wykorzystaniem algorytmu SCORE2, SCORE2-OP lub SCORE2_Diabetes.*
- *Identyfikacja osób kwalifikujących się do dodatkowych działań profilaktycznych.*

W ramach programu realizowane są porady edukacyjne, w tym dietetyczne, ukierunkowane na redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia alkoholu oraz rzucenie palenia. Ewentualną decyzję o leczeniu farmakologicznym zaburzeń lipidowych podejmuje lekarz w ramach rutynowej opieki.

Uncorrected Proof

Do 31 października 2026 roku wypełniono prawie 5,7 mln ankiet (18.94% wszystkich uprawnionych, których liczbę szacuje się na ok. 30 milionów osób), z których kobiety stanowiły aż 61.98%, a mężczyźni wypełnili tylko 38,02% wszystkich ankiet. Dominującą grupą wiekową w całej populacji są osoby w wieku 70-79 lat (20,96% wszystkich ankiet), następnie w wieku 50-59 lat (19,61%) oraz 20-29 lat (19,38%). Inaczej rozkładają się te wyniki w podziale na płeć – najczęściej ankiety wypełniały najmłodsze kobiety w wieku 20-29 lat (26,31%) oraz 30-39 lat (24,65%), u mężczyzn obraz jest zgoła odmienny, najczęściej zainteresowane były osoby w wieku 70-79 lat (19,81%) oraz 60-69 lat (16,64%). Najczęściej ankiety wypełniane były przez osoby mieszkające w województwie mazowieckim (11.7%) oraz wielkopolskim (10,8%), najrzadziej w województwie świętokrzyskim (3.41%) oraz warmińsko-mazurskim (4%) [973].

15.2. Koordynowana opieka w POZ

Koordynowana opieka zdrowotna w POZ (KO-POZ) to model organizacyjny rozszerzający zakres świadczeń opieki podstawowej w Polsce. Podmioty zdrowotne mogę przystąpić do niego na zasadzie dobrowolności. Po złożeniu wniosku zawierają odpowiedni aneks/umowę z właściwym oddziałem Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Na jej podstawie otrzymują tzw. budżet powierzony, pozwalający finansować dodatkowe świadczenia.

Opieka koordynowana wprowadzana jest do systemu ochrony zdrowia od października 2022 r., a od lipca 2023 r. obejmuje nie tylko dorosłych, ale także dzieci. Jej działanie reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15.09.2022 r. [974] oraz Zarządzenia Prezesa NFZ 975,976]. Koordynowana opieka w POZ realizowana jest w pięciu zakresach (tzw. ścieżki) i w odniesieniu do pacjentów ze ściśle określonymi, dwunastoma chorobami. Zostały one przedstawione na **Rycinie 59**. Zaburzenia gospodarki lipidowej nie stanowią podstawy do włączenia osoby chorej do opieki koordynowanej, ale stwierdzić je można u większości pacjentów z przytoczonymi chorobami, zwłaszcza w kardiologii, diabetologii i nefrologii. Stąd stanowią one ważne zagadnienie w ramach tej opieki, a badanie lipidogramu wykonywane jest jako standardowa procedura POZ, bez dodatkowego finansowania.

Uncorrected Proof

Rycina 59. Zakres opieki koordynowanej w POZ i choroby nią objęte w ramach 5 ścieżek.



W ramach budżetu powierzonego finansowane są następujące świadczenia zdrowotne i zadania:

- *wizyta kompleksowa, realizowana raz w roku, obejmuje opracowanie Indywidualnego Plan Opieki Medycznej (IPOM),*
- *porady edukacyjne udzielane przez lekarza lub pielęgniarkę oraz porady dietetyczne udzielane przez dietetyka, maksymalnie 9 porad w roku,*
- *konsultacje specjalistyczne w specjalnościach: kardiolog, diabetolog, pulmonolog/alergolog, endokrynolog, nefrolog (konsultacje lekarz – pacjent lub lekarz – lekarz),*
- *badania diagnostyczne o znacznie zróżnicowanym zakresie w poszczególnych ścieżkach (np. w kardiologii: próba wysiłkowa EKG, Holtery EKG i RR, USG Doppler t. szyjnych i naczyń kończyn dolnych, ECHO serca przezklatkowe, BNP, albuminuria, UACR),*
- *koordynator opieki (osoba udzielająca informacji, ustalająca terminy badań i wizyt, monitorująca obieg dokumentacji i nadzorująca jej kompletnością, kontrolująca realizacje IPOM itp.).*

Ważnym elementem opieki koordynowanej jest IPOM, będący rozpisanym w szczegółach planem wizyt kontrolnych, edukacyjnych, dietetycznych i konsultacji specjalistycznych. Zawiera także plan diagnostyki, zmian stylu życia i leczenie farmakologiczne. To właśnie w nim powinny być umieszczane zapisy dotyczące także postepowania w dyslipidemii. Przygotowywany jest raz w roku, a następnie modyfikowany razie potrzeby. IPOM jest generowany w wersji elektronicznej (stanowi część e-dokumentacji pacjenta na platformie P1) oraz przekazywany jest podopiecznemu w wersji papierowej.

Z opieką koordynowaną w POZ wiązane są nadzieje na poprawę jakości świadczeń poprzez planowanie, monitorowanie i koordynowanie działań medycznych dotyczących pacjenta. Wykaz podmiotów POZ realizujących opiekę koordynowaną znajduje się na stronie NFZ:

Uncorrected Proof

https://koordynowana.nfz.gov.pl/przychodnie-poz-realizujace-opieke-koordynowana/. Wg danych na wrzesień 2026 liczbę podmiotów realizujących OP-POZ szacuje się na ok. 3,3 tys. - stanowi to 55% placówek POZ (dane NFZ, stan na 8 września 2026 r.), obejmując niemal 23 mln pacjentów [978].

15.3. Opieka farmaceutyczna nad pacjentem z zaburzeniami lipidowymi

Opieka farmaceutyczna odgrywa coraz ważniejszą rolę w kardiologii prewencyjnej, choć wciąż jej potencjał jest w niewielkim stopniu wykorzystywany. W zaburzeniach lipidowych obejmuje kompleksowe wsparcie pacjenta na każdym etapie terapii – od edukacji zdrowotnej, przez monitorowanie skuteczności leczenia, aż po wsparcie w przestrzeganiu zaleceń (adherencja) i wzmacnianie wytrwałości terapeutycznej (*persistence*). W ramach konsultacji farmaceutycznej „*Nowy Lek*" - skierowanej do pacjentów rozpoczynających terapię po otrzymaniu diagnozy lub w ramach modyfikacji dotychczasowej terapii, farmaceuta pomaga pacjentowi zrozumieć znaczenie leczenia hipolipemizującego i zasadność podjętej terapii – nie tylko w kontekście poprawy profilu lipidowego ale też ryzyka sercowo-naczyniowego. Farmaceuta wspiera pacjenta w podjęciu decyzji o rozpoczęciu terapii oraz wyjaśnia zasady prawidłowego stosowania leków. Objaśnia ustalone przez lekarza cele terapeutyczne (oparte o oszacowane ryzyko sercowo-naczyniowe), omawia też możliwe działania niepożądane, z uwzględnieniem sytuacji wymagających konsultacji z lekarzem, odpowiada na pytania i wyjaśnia wątpliwości pacjenta. Dzięki temu pacjent staje się współodpowiedzialnym za proces leczenia; a konsultacja na temat bezpieczeństwa podjętej farmakoterapii pozwala zmniejszyć ryzyko jej przerwania, samodzielnej modyfikacji (bez konsultacji z lekarzem) lub nie podjęcia takiej terapii w ogóle. W czasie spotkania z pacjentem farmaceuta może posłużyć się pisemnymi materiałami – dobranymi indywidualnie do jego potrzeb (np. ulotki edukacyjne na temat zaburzeń lipidowych, leków hipolipemizujących, czy niefarmakologicznych metod leczenia) [979]. To ważny obszar działań – zwłaszcza w kontekście szerzącej się dezinformacji na temat bezpieczeństwa stosowania leków hipolipemizujących – w tym statyn, czy inercji terapeutycznej – skutkującej nieoptymalną efektywnością leczenia.

Istotnym elementem opieki jest także przegląd lekowy, który umożliwia kompleksową ocenę farmakoterapii pacjenta pod kątem skuteczności, bezpieczeństwa oraz potencjalnych interakcji lek-lek, lek-choroba. Służy on identyfikacji problemów lekowych i poprawie adherencji, szczególnie u pacjentów przewlekle chorych. Równocześnie farmaceuta promuje modyfikację stylu życia (dieta o obniżonej zawartości tłuszczów nasyconych, redukcja masy

Uncorrected Proof

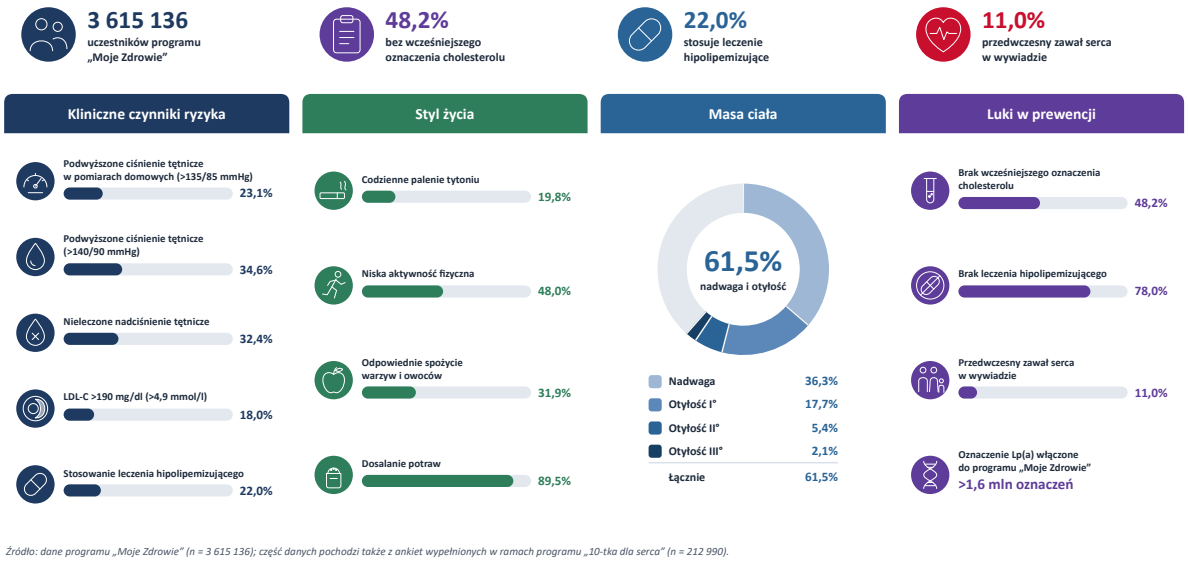
ciała, regularna aktywność fizyczna, rezygnacja z używek, właściwa higiena snu i inne) [12, 980], czy edukuje w zakresie racjonalnego stosowania nutraceutyków – w oparciu o aktualne wytyczne i dowody z badań naukowych.

W ramach rozszerzonych kompetencji farmaceuta może wykonywać pomiary ciśnienia tętniczego, pomiary stężenia glukozy we krwi włośniczkowej, pomiary antropometryczne (masa ciała, wzrost i obwód w pasie, wskaźniki BMI oraz WHR), a także przeprowadzać kontrolę panelu lipidowego (cholesterol całkowity, cholesterol lipoprotein o dużej gęstości: HDL-C, cholesterol lipoprotein o małej gęstości: LDL-C oraz triglicerydy) oraz wspierać pacjenta w przypadku braku leku w postaci wystawienia recepty farmaceutycznej (dla zachowania ciągłości zleconej farmakoterapii). Przeprowadza również edukację zdrowotną, profilaktykę i promocję zdrowia (np. w kontekście regularnej kontroli parametrów lipidowych, w tym oznaczenia Lp(a)). To wszystko sprzyja wczesnemu wykrywaniu nieprawidłowości i poprawie bezpieczeństwa farmakoterapii zaburzeń lipidowych – zwłaszcza ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, czy cukrzycą [981,982]. Dzięki regularnemu kontaktowi z pacjentem farmaceuta odgrywa też ważną rolę w budowaniu współpracy interprofesjonalnej.

W 2025 roku prof. Banach wraz z zespołem, na łamach *American Journal of Preventive Cardiology* (AJPC) przedstawił wszystkie programy, które odpowiednio monitorowane, ze śródokresową oceną i odpowiednimi poprawkami, punktami styku (bez silosowości), mogłyby stanowić jeden z najlepszych programów prewencyjnych na świecie nie tylko w obszarze lipidologii i kardiologii prewencyjnej, ale w kontekście prewencji wszystkich chorób cywilizacyjnych [8]. Należą do nich oczywiście program Moje Zdrowie (**Rozdział 15.1**; wielokrotnie cytowany w niniejszych Wytycznych, którego podsumowanie dla ponad 3,6 wypełnionych ankiet przedstawia **Rycina 60**), w ramach którego wprowadzono także bilans 6-latka (**Rycina 44, Rozdział 11.1**), w którym, między lipcem 2025 a sierpniem 2026, wystawiono ponad 4300 skierowań do AOS – poradni lipidowych dla dzieci z podejrzeniem FH, program KO-POZ (**Rozdział 15.2**), NPCHUK – w ramach którego ostatnio przedstawiono wyniki badania Wobasz-3 (**Rozdział 3**), program lekowy B101 (**Tabela 22, Rozdział 8.3**), KOS-Zawał (**Rozdział 8.3**) czy krajowa sieć kardiologiczna (KSK); to wszystko uzupełnione przez obowiązkowy przedmiot Edukacji Zdrowotnej oraz sieć certyfikowanych ekspertów lipidologii (nie tylko lekarzy, ale także dietetyków, ratowników czy farmaceutów) oraz powoli budowaną sieć centrów lipidologicznych. **Rycina 61** przedstawia ułożenie tych programów na różnych poziomach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

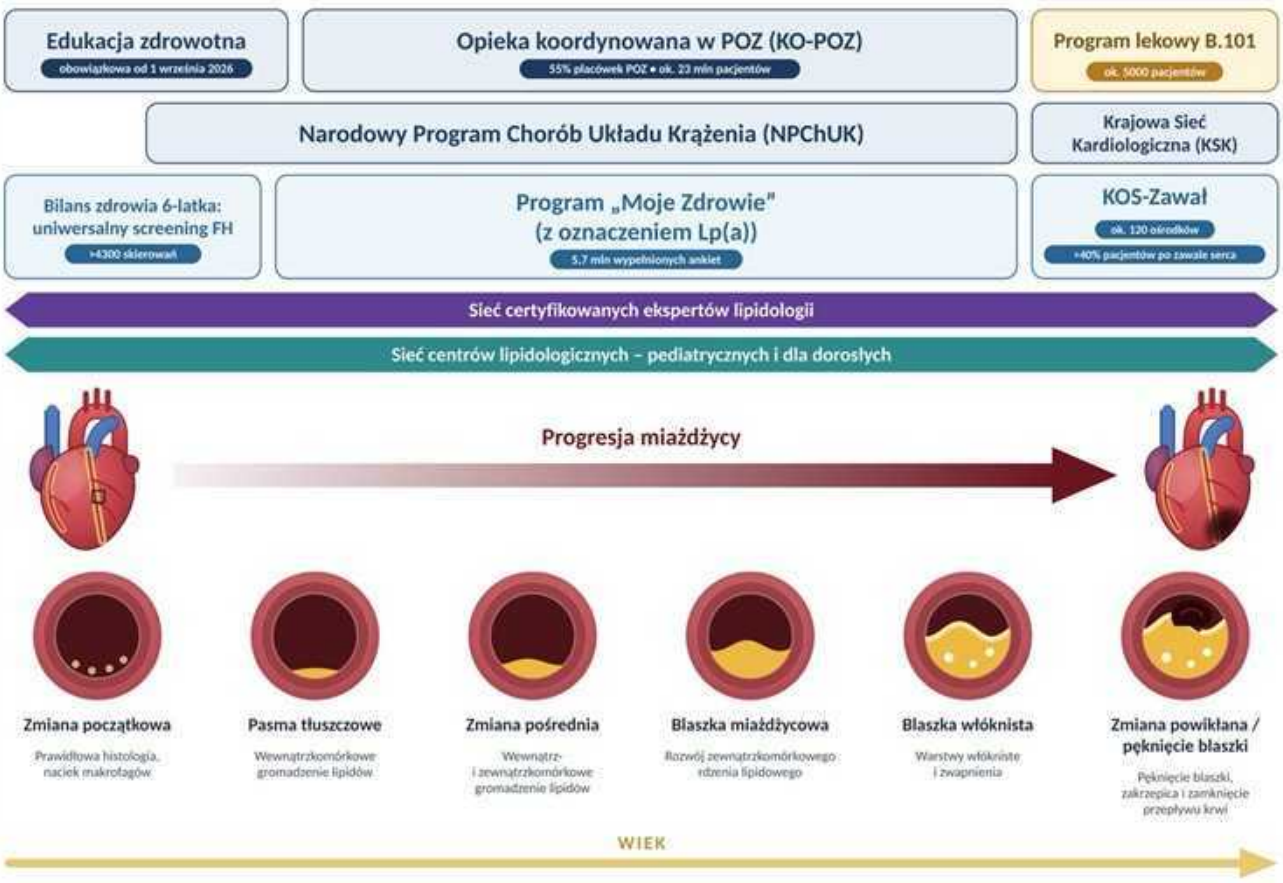
Uncorrected Proof

Rycina 60. Najważniejsze wyniki na podstawie ankiet wypełnionych w ramach programu Moje Zdrowie w grupie n=3,62 mln osób (część danych pochodzi także z populacji n=213 tys. ankiet z programu 10-tka dla serca). Na podstawie [530] (dane nieopublikowane).



Źródło: dane programu „Moje Zdrowie" (n = 3 615 136); część danych pochodzi także z ankiet wypełnionych w ramach programu „10-tka dla serca" (n = 212 990).

Rycina 61. Zestawienie istniejących w polskim systemie ochrony zdrowia programów umożliwiających optymalne postępowanie w zaburzeniach lipidowych (i kardiologii prewencyjne) w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej, w odniesieniu do wieku oraz stopnia zaawansowania miażdżycy. Na podstawie [8]. Licencja nr 502103658.



Uncorrected Proof

INFORMACJE DODATKOWE:

DEKLARACJA KONFLIKTU INTERESU (ostatnie 36 miesięcy):

Uncorrected Proof

PIŚMIENNICTWO:

1. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbuś K, Gąsior M, Jankowski P, Jóźwiak J, Kłosiewicz-Latoszek L, Kowalska I, Małecki M, Prejbisz A, Rakowski M, Rysz J, Solnica B, Sitkiewicz D, Sygitowicz G, Sypniewska G, Tomasik T, Windak A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Cybulska B. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. Arch Med Sci. 2021 Nov 8;17(6):1447-1547.
2. Surma S, Mikhailidis DP, Banach M. Celebrating the 90th birthday of the scientist who discovered statins: Akira Endō. Eur Heart J. 2024 Mar 1;45(9):647-650.
3. Szeliga K, Gawlik-Starzyk A. Awareness and management of pediatric familial hypercholesterolemia: a Polish physician survey. Arch Med Sci. 2025 Oct 31;21(5):2175-2178.
4. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Jóźwiak J, Kasperczyk S, Broncel M, Wolska A, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. 2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. Arch Med Sci. 2024 Mar 18;20(2):357-374.
5. Waszyk-Nowaczyk M, Jasińska-Stroschein M, Dymek J, Drozd M, Sierpniowska O, Stankiewicz A, Jędra A, Banach M, Gierlotka M, Jankowski P, Windak A, Osadnik T, Tomasik T, Wolf J, Guzenda W, Stryczyński Ł, Jóźwiak J. The Critical Role of Community Pharmacists in Blood Pressure Monitoring. Med Sci Monit. 2024 Aug 15;30:e944657.
6. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. J Am Coll Cardiol. 2025 Dec 2;86(22):2167-2243.
7. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. J Am Coll Cardiol. 2023 Dec 19;82(25):2350-2473.
8. Banach M, Mastalerz-Migas A, Wita K, Myśliwiec M. Poland takes a lead in effective lipid disorders management healthcare programmes in Europe. Am J Prev Cardiol. 2025 Nov 10;24:101346.
9. Banach M, Kruk M, Kon B, Lewek J, Bielecka-Dabrowa A, Galazka-Sobotka M. Long-term survival of heFH or ACS patients on PCSK9 targeted therapy based on the real-life data from Poland. Eur Heart J 2025; 46, Issue Supplement_1: ehaf784.4299.
10. Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, Drexel H, Gouni-Berthold I, Pérez de Isla L, Rietzschel E, Zambon A, Ray KK. Expert opinion on the integration of combination therapy into the treatment algorithm for the management of dyslipidaemia: the integration of ezetimibe and bempedoic acid may enhance goal attainment. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2025 Jul 7;11(4):367-379.
11. Eksperci: system ochrony zdrowia w Polsce potrzebuje zmian krótko- i długoterminowych: https://www.pap.pl/mediaroom/eksperci-system-ochrony-zdrowia-w-polsce-potrzebuje-zmian-krotko-i-dlugoterminowych.
12. Banach M, Fogacci F, Atanasov AG, Stoian AP, Jóźwiak J, Bytyçi I, Pećin I, Katsiki N, Mazidi M, Gouni-Berthold I, Penson PE, Gaita D, Cicero AFG; International Lipid Expert Panel (ILEP). A 360° perspective on cardiovascular prevention: the International Lipid Expert Panel SiMple tIps for the heaLthy hEart (ILEP-SMILE). Arch Med Sci. 2025 May 29;21(3):711-718.
13. Banach M, Fras Z, Gaita D, Pecin I, Bajraktari G, Bjelakovic B, Bytyci I, Ceska R, Djuric D, Gil RJ, Jozwiak J, Kubilius R, Latkovskis G, Mitchenko O, Paragh G, Pella D, Petrulioniene Z, Postadzhiyan A, Stoian AP, Szymański P, Viigimaa M, Vinereanu D, Vohnout B, Vrablik M, Reiner Z; International Lipid Expert Panel (ILEP). The European Program for Prevention (EPP) - Implementing Proven Preventing Measures Now! Glob Heart. 2025 Nov 14;20(1):103.
14. Vracko P, Maucec Zakotnik J, Govc Erzen J. Integrating evidence into practice: Examples from the Slovenia National Program on CVDs Prevention. Eur. J. Public Health. 2015;25(Issue suppl_3):ckv167.043.

Uncorrected Proof

15. Toth PP, Banach M; International Lipid Expert Panel (ILEP). 2025: The year in cardiovascular disease - the year of triglyceride lowering therapies. Can we effectively reduce triglyceride-related residual cardiovascular disease and pancreatitis risk? Arch Med Sci. 2025 Dec 31;21(6):2229-2245.
16. Banach M, Penson PE, Vrablik M, Bunc M, Dyrbus K, Fedacko J, Gaita D, Gierlotka M, Jarai Z, Magda SL, Margetic E, Margoczy R, Durak-Nalbantic A, Ostadal P, Pella D, Trbusic M, Udroiu CA, Vlachopoulos C, Vulic D, Fras Z, Dudek D, Reiner Ž; ACS EuroPath Central & South European Countries Project. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Pharmacol Res. 2021 Apr;166:105499.
17. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoglu 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 Aug 21;38(32):2459-2472.
18. GBD 2023 Poland Collaborators. The burden of diseases, injuries, and risk factors by voivodship in Poland, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet Reg Health Eur 2025 ;58:101431.
19. Rywik S, Broda G, Piotrowski W i wsp. Epidemiologia chorób układu krążenia - Program Pol-MONICA Warszawa. Kardiol Pol 1996;44(Supl. 2):7-35.
20. Tendera M, Kozakiewicz K, Bartnik M i wsp. Występowanie głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie 41 927 osób objętych akcją prewencji pierwotnej w Polsce południowej (Southeren Poland Epidemiological Survey - SPES). Wiad Lek 2001;54](5-6):293-303.
21. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. Kardiol Pol 2004;61(Supl. 4):1-26.
22. Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M i wsp. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20-74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. Kardiol Pol 2005;63(Supl. 4):620-626.
23. Jóźwiak J, Mastej M, Lukas W i wsp.: LIPIDOGRAM2003 - Ocena i porównanie parametrów pełnego lipidogramu i wskaźnika masy ciała BMI w zależności od płci i wieku w populacji pacjentów Polski południowej i zachodniej. Część II: częstość występowania zaburzeń lipidowych w zależności od płci i BMI. Probl Med Rodz 2005;7(2):33-39.
24. Jóźwiak J, Mastej M, Lukas W, i wsp. Czy problem zaburzeń lipidowych w równym stopniu dotyczy różnych regionów Polski? Kardiol Pol 2006;64(Supl. 2):137-145.
25. Konduracka E, Jóźwiak J, Mastej M, i wsp. Prevalence of dislipidemia and general ineffectiveness of its treatment In both primary and secondary prevention of coronary heart disease within family medicine framework - results of LIPIDOGRAM 2005 a nationwide epidemiological study. Dislipidemia in Poland - ineffective treatment. Przegl Lek 2008;65(12):834-837.
26. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, i wsp. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. Kardiol Pol. 2016;74(3):213-23.
27. Pająk A, Szafraniec K, Polak M i wsp. Changes in the prevalence, management and treatment of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland. The WOBASZ study. Pol Arch Med Wewn 2016;126:642-652.
28. Kaess B, Jozwiak J, Mastej M, i wsp. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. Heart 2010;96(2):131-135.
29. Tomasik T, Jozwiak J, Windak A, i wsp. Prevention of coronary heart disease in primary medical care in Poland: results from the LIPIDOGRAM Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011;18(2):287-296.
30. Jankowski P, Czarnecka D, Łukaszewska A i wsp. Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. Pol Arch Med Wewn. 2016;126:388-94.

Uncorrected Proof

31. Jankowski, Czarnecka, Badacz L i wsp. Practice setting and secondary prevention of coronary artery disease. Arch Med Sci. 2018; 14(5): 979–987.
32. Jóźwiak JJ, Kasperczyk S, Tomasik T i wsp. Design and rationale of a nationwide screening analysis from the LIPIDOGRAM2015 and LIPIDOGEN2015 studies. Arch Med Sci 2022;18(3):604-616
33. Jóźwiak JJ, Studziński K, Tomasik T, i wsp. The prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease among primary care patients in Poland: results from the LIPIDOGRAM2015 study. Atheroscler Suppl. 2020;42:e15-e24.
34. Harrison SL, Lane, DA Banach M i wsp. Lipid levels, atrial fibrillation and the impact of age: Results from the LIPIDOGRAM2015 study. Atherosclerosis 2020; 312:16-22.
35. Nowak D, Fronczek M, Czapor T, et al. The prevalence of obesity and its relationship to cardiometabolic risk factors in the LIPIDOGRAM studies. Kardiol Pol. 2026. doi: 10.33963/v.phj.110885.
36. Osadnik K, Osadnik T, Gierlotka M, et al. Metabolic syndrome is associated with similar long-term prognosis in those living with and without obesity: an analysis of 45 615 patients from the nationwide LIPIDOGRAM 2004-2015 studies. Eur J Prev Cardiol. 2023;30(12):1195-1204.
37. Studziński K, Tomasik T, Windak A, et al. The Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease, Its Risk Factors, and Achievement of Therapeutic Goals among Urban and Rural Primary Care Patients in Poland: Results from the LIPIDOGRAM 2015 Study. J Clin Med. 2021;10(23):5656.
38. Labuz-Roszak B, Banach M, Skrzypek M, et al. Secondary Stroke Prevention in Polish Adults: Results from the LIPIDOGRAM2015 Study. J Clin Med. 2021;10(19):4472.
39. Banach M, Toth PP, Ahn HJ, Bielecka-Dabrowa A, Cicero AFG, Covic A, Dalakoti M, Escobar C, Fogacci F, Gaita D, Gaita L, Jóźwiak J, Latkovskis G, Lewek J, Ntaios G, Okopień B, Pećin I, Pella D, Penson PE, Proietti M, Sadowski J, Solnica B, Sosnowska B, Viigimaa M, Lip GYH; International Lipid Expert Panel and in collaboration with the European Society of Cardiology Council on Stroke. Lipid management for primary and secondary stroke prevention consensus paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Prog Cardiovasc Dis. 2025 Nov 16:S0033-0620(25)00166-5. doi: 10.1016/j.pcad.2025.11.003.
40. Chlebus K, Zdrojewski T, Jagiełło K, et al. Prevalence of hypercholesterolemia in the elderly and very elderly members of the Polish population, results of a national cross-sectional representative survey. Pol Arch Intern Med. 2024;134(12):16882.
41. Awad K, Mohammed M, Zaki MM, Abushouk AI, Lip GYH, Blaha MJ, Lavie CJ, Toth PP, Jukema JW, Sattar N, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Association of statin use in older people primary prevention group with risk of cardiovascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Med. 2021 Jun 22;19(1):139.
42. Ziółkowski M, Ratajczak J, Obońska K, et al. Lipid profile and the variables associated with control of selected lipid parameters in patients of a large multi-specialist hospital in Poland - the Jurasz Lipid Study (JLS). Lipids Health Dis. 2025;24(1):300.
43. Ratajczak JM, Ziółkowski M, Adamski P, et al. Cross-sectional analysis of lipid profile of patients treated at a multi-specialist clinical center - rationale and study protocol for the Jurasz Lipid Study (JLS). Med Res J. 2025;10(3):227-232.
44. Badanie Białystok PLUS - https://www.umb.edu.pl/bialystok_plus. Dane własne (Prof. Karol Kamiński) – nieopublikowane.
45. Ratajczak J, Kubica A, Michalski P, Pietrzykowski Ł, Białczyk A, Kosobucka-Ozdoba A, Bergmann K, Buczkowski K, Krintus M, Jankowski P, Kubica J. Determinants of Lipid Parameters in Patients without Diagnosed Cardiovascular Disease-Results of the Polish Arm of the EUROASPIRE V Survey. J Clin Med. 2023 Apr 6;12(7):2738.
46. Jankowski P, Kosior DA, Sowa P, Szóstak-Janiak K, Kozieł P, Krzykwa A, Sawicka E, Haberka M, Setny M, Kamiński K, Gąsior Z, Kubica A, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Wood D, Pająk A, Czarnecka D. Secondary prevention of coronary artery disease in Poland. Results from the POLASPIRE survey. Cardiol J. 2020;27(5):533-540.

Uncorrected Proof

47. Jankowski P, Koczwarska-Maciejek D, Kamiński K, Gąsior Z, Kosior DA, Styczkiewicz M, Kubica A, Rajzer M, Charkiewicz-Szeremeta K, Dąbek J, Kulak P, Michalski P, Łapińska M, Maciejewski Ł, Kosobucka-Ozdoba A, Wolfshaut-Wolak R, Burzyńska M, Pająk A, Kotseva K, McEvoy JW, Wood D. Implementation of cardiovascular prevention guidelines in clinical practice. Results from the POLASPIRE II survey. Kardiol Pol. 2025;83(5):577-584.
48. Gańczak M, Miazgowski T, Kożybska M et al. Changes in disease burden in Poland between 1990-2017 in comparison with other Central European countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. PLoS On 2020;15(3):e0226766.
49. Ray KK., Molemans B, Schoonen WM et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DAVINCI study. Eur J Prev Cardiol 2020; doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
50. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis 2021;334:66-75.
51. Banach M, Wojtowicz E, Mastej M, Chrusciel P, Jozwiak J, LIPIDOGRAM studies. Prevalence of familial hypercholesterolemia in Poland in the LIPIDOGRAM2004 and 2006 population-based surveys. Eur Heart J 2017; 38, Issue suppl_1:P5304.
52. Podgórski M, Szatko K, Stańczyk M, et al. "Apple does not fall far from the tree" - subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolemia. Lipids Health Dis. 2020 Jul 14;19(1):169.
53. Myśliwiec M, Bandura M, Wołoszyn-Durkiewicz A, et al. 2024 Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Arch Med Sci. 2024;20(6):1741-1753.
54. Lewek J, Sosnowska B, Starostecka E, et al. Clinical reality and challenges with familial hypercholesterolemia patients' management. 2024 results from the Regional Center for Rare Diseases (RCRD) Registry in Poland. Int J Cardiol. 2025;419:132667.
55. Dyrbuś K, Gąsior M, Desperak P, Osadnik T, Nowak J, Banach M. The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. Atherosclerosis 2019;288:33-41.
56. Dyrbuś K, Gąsior M, Desperak P, Trzeciak P, Nowak J, Penson PE, Osadnik T, Banach M. Risk-factors associated with extremely high cardiovascular risk of mid- and long-term mortality following myocardial infarction: Analysis of the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) registry. Atherosclerosis. 2021 Sep;333:16-23.
57. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Lp(a)-Lowering Agents in Development: A New Era in Tackling the Burden of Cardiovascular Risk? Pharmaceuticals (Basel). 2025 May 19;18(5):753.
58. Sosnowska B, Lewek J, Adach W, et al. The prevalence, patients' characteristics, and hyper-Lp(a)-emia risk factors in the Polish population. The first results from the PMMHRI-Lp(a) Registry. Prog Cardiovasc Dis. 2024;86:54-61.
59. Burzyńska M, Jankowski P, Banach M, Chudzik M. Is a Single Lipoprotein(a) Measurement Once in a Lifetime Sufficient? The Results from the STAR-Lp(a) Study. Med Sci (Basel). 2025 Dec 15;13(4):320.
60. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, Borén J, Bruckert E, Catapano A, Cobbaert C, Collinson P, Descamps OS, Duff CJ, von Eckardstein A, Hammerer-Lercher A, Kamstrup PR, Kolovou G, Kronenberg F, Mora S, Pulkki K, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Stankovic S, Stavljenic-Rukavina A, Sypniewska G, Watts GF, Wiklund O, Laitinen P; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Atherosclerosis. 2020 Feb;294:46-61.
61. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2020;41(24):2313-2330.

Uncorrected Proof

62. Toth PP, Banach M. It is time to address the contribution of cholesterol in all apoB-containing lipoproteins to atherosclerotic cardiovascular disease. Eur Heart J Open. 2024 Jul 29;4(4):oeae057.
63. Enger S.C, Hjermann I, Foss OP, Helgeland A, Holme I, Leren P et al. High density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction or sudden coronary death: a prospective case-control study in middle-aged men of the Oslo study. Artery 1979; 5: 170-181.
64. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989; 79: 8-15.
65. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, Davidson M, Rysz J, Banach M. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? Prog Lipid Res. 2012 Oct;51(4):314-24.
66. Franczyk B, Młynarska E, Rysz-Górzyńska M, Gluba-Sagr A, Rysz J, Sheth S, Surma S, Banach M, Toth PP. High-density lipoproteins, Part 1. Epidemiology, antiatherogenic effects, and therapies designed to increase their serum levels. Am J Prev Cardiol. 2025 Jul 21;23:101068.
67. Gluba-Sagr A, Olszewski R, Franczyk B, Młynarska E, Rysz-Górzyńska M, Rysz J, Surma S, Sohum S, Banach M, Toth PP. High-density lipoproteins. Part 2. Impact of disease states on functionality. Am J Prev Cardiol. 2025 Aug 7;23:101073.
68. Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. Curr Diabetes Rev. 2018;14(5):427-433.
69. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, i wsp. Metabolic syndrome - a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. Arch Med Sci. 2022 Aug 30;18(5):1133-1156.
70. Sampson M, Wolska A, Warnick R, Lucero D, Remaley AT. A New Equation Based on the Standard Lipid Panel for Calculating Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Its Use as a Risk-Enhancer Test. Clin Chem. 2021 Jul 6;67(7):987-997.
71. Saniewski T, Zimodro JM, Procyk G, Wasilewska O, Mroczyk B, Lis M, Banach M, Gąsecka A. Incorporating lipoprotein(a) into patient care: the Polish landscape in light of national recommendations and the updated ESC/EAS guidelines. Arch Med Sci. 2025 Dec 20;21(6):2246-2257.
72. Dyrbuś K, Mędrala Z, Konsek K, Nowowiejska-Wiewióra A, Trzeciak P, Skrzypek M, Cieśla D, Banach M, Gąsior M. Lipoprotein(a) and its impact on cardiovascular disease - the Polish perspective: design and first results of the Zabrze-Lipoprotein(a) Registry. Arch Med Sci. 2024 Aug 29;20(4):1069-1076.
73. Banach M, Surma S, Guzik TJ, Penson PE, Blaha MJ, Pinto FJ, Sperling LS. Upfront lipid-lowering combination therapy in high cardiovascular risk patients: a route to effective atherosclerotic cardiovascular disease prevention. Cardiovasc Res. 2025 Jun 12;121(6):851-859.
74. Karády J, Mayrhofer T, Brendel JM, Kolossváry M, Langenbach M, Langenbach I, Baliyan V, Sturniolo AK, Pagidipati N, Lu MT, Ferencik M, Shah S, Douglas PS, Foldyna B. Prognostic Value of Plaque Volume in Patients With First Diagnosis of Coronary Artery Disease: A Substudy of the PROMISE Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2026 Mar 1;11(3):259-267.
75. Wang X, van den Hoogen IJ, Butcher SC, Kuneman JH, de Graaf MA, Kamperidis V, Boukes M, Maaniitty T, Schultz J, van Rosendael AR, Saraste A, Knuuti J, Bax JJ. Importance of plaque volume and composition for the prediction of myocardial ischaemia using sequential coronary computed tomography angiography/positron emission tomography imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 May 31;24(6):776-784.
76. Osei AD, Mirbolouk M, Berman D, Budoff MJ, Miedema MD, Rozanski A, Rumberger JA, Shaw L, Al Rifai M, Dzaye O, Graham GN, Banach M, Blumenthal RS, Dardari ZA, Nasir K, Blaha MJ.

Uncorrected Proof

Prognostic value of coronary artery calcium score, area, and density among individuals on statin therapy vs. non-users: The coronary artery calcium consortium. Atherosclerosis. 2021 Jan;316:79-83.

77. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, et al.; International Lipid Expert Panel (ILEP). 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Drugs 2024 Dec;84(12):1541-1577.
78. Miszalski-Jamka K, Jesionek K, Purgol P, Bujny M, Banach M, Kostur. Prevalence of high-risk plaque features on cardiac computed tomography scans in patients with a coronary artery calcium score of zero. Eur Heart J 2024; 45, Issue Supplement_1:ehae666.176,
79. Banach M, Osadnik T, Lejawa M, Golawski M, Gierlotka M, Jozwiak J. Development and validation of risk score for patients in primary care setting in Poland, European Heart Journal 2023; 44, Issue Supplement_2: ehad655.2439.
80. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and the American Heart Association Cardiovascular-Kidney-Metabolic Science Advisory Group. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. Circulation. 2024 Feb 6;149(6):430-449.
81. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454.
82. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
83. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
84. Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? Cardiovasc Res. 2019 Mar 1;115(3):e26-e31.
85. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Cybulska B, Jóźwiak J, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. Arch Med Sci. 2020 Mar 2;16(2):237-252.
86. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2025; 46: 4359-4378.
87. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, Bura-Rivière A, De Backer J, Deglise S, Della Corte A, Heiss C, Kałużna-Oleksy M, Kurpas D, McEniery CM, Mirault T, Pasquet AA, Pitcher A, Schaubroeck HAI, Schlager O, Sirnes PA, Sprynger MG, Stabile E, Steinbach F, Thielmann M, van Kimmenade RRJ, Venermo M, Rodriguez-Palomares JF; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3538-3700.
88. Pelicon K, Furlan T, Boc V, Gavrić D, Jug B, Došenović Bonča P. Prevalence, determinants, and prognostic impact of polyvascular disease in patients hospitalised for atherosclerosis in Slovenia: a

Uncorrected Proof

nationwide, retrospective cohort study. EClinicalMedicine. 2025 Oct 16;89:103542. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103542.
89. Mureddu GF, Rosato S, D'Errigo P, Faggiano P, Ciccarelli P, Badoni G, Ambrosetti M, Fattirolli F, Baglio G. Impact of Polyvascular Disease on Long-Term Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome-A Retrospective Cohort Study in Italy. J Clin Med. 2025 Jun 11;14(12):4158.
90. Gatuz MV, Abu-Fanne R, Abramov D, Mamas MA, Roguin A, Kobo O. Impact of polyvascular disease severity on acute heart failure prognosis. Heart Vessels. 2025 Aug;40(8):744-754.
91. Boelitz KM, Forsyth A, Crawford A, Simons JP, Siracuse JJ, Farber A, Hamburg N, Eberhardt R, Schanzer A, Jones DW. Polyvascular disease is common in patients undergoing carotid endarterectomy and lower extremity bypass and is associated with worse outcomes. J Vasc Surg. 2024 Oct;80(4):1149-1158.e2.
92. Prejbisz A, Dobrowolski P. Ankieta „10 dla Serca" w aplikacji mojeIKP – nowa możliwość angażowania pacjentów w modyfikację stylu życia. Lekaz POZ 2025;11(4):256-260.
93. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. for the 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.
94. Lambert JE, Parks EJ. Postprandial metabolism of meal triglyceryde in humans. Biochim Biophys Acta 2012; 1821: 721-726.
95. Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hipertriglicerydemia as a coronary risk factor. Clin Chim Acta 2014; 431: 131-142.
96. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Consensus Panel. Fasting is not routinely required for a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points — a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem. 2016; 62: 930–946.
97. Maierean SM, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. The potential role of statins in preeclampsia and dyslipidemia during gestation: a narrative review. Expert Opin Investig Drugs 2018; 27: 427-435.
98. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem. 1973; 19: 476-482.
99. Myasoedova E, Crowson CS, Maradit Kremers H, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 482-487.
100. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, et al. Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies. Circulation 2016; 133: 256-264.
101. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023; 44(39): 4043–4140.
102. Li L-H, Dutkiewicz EP, Huang Y-C, et al. Analytical methods for cholesterol quantification. J Food Drug Ann. 2019; 27: 375–386.
103. Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S, Colwell JA. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. Clin Chem. 1977; 23: 882–884.
104. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem. 1969; 6: 24–27.
105. Allain CC, Poon LS, Chan CS, et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem. 1974; 20(4): 470–475.
106. Mackness B, Mackness M. Paraoxonase 1: Biochemistry and contribution to atherosclerosis. Int Congress Ser. 2004; 1262: 91–94.
107. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. Frontiers Pharmacol. 2015; 6: 1–6.

Uncorrected Proof

108. Gluba A, Pietrucha T, Banach M, et al. The role of polymorphisms within paraoxonases (192 Gln/Arg in PON1 and 311Ser/Cys in PON2) in the modulation of cardiovascular risk: a pilot study. Angiology 2010; 61: 157–165.
109. Annema W, von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implication for diagnostic sand therapy. Translat Res. 2016; 173: 30–57.
110. Ganjali S, Momtazi-Borojeni AA, Banach M, et al. HDL functionality in familial hypercholesterolemia: effects of treatment modalities and pharmacological interventions. Drug Discov Today 2018; 23: 171–180.
111. Ganjali S, Dallinga-Thie GM, Simental-Mendía LE, et al. HDL functionality in type 1 diabetes. Atherosclerosis 2017; 267: 99–109.
112. Nicholls SJ, Zheng L, Hazen SL. Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase. Trends Cardiovasc Med. 2005; 15: 212–219.
113. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high--density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. Eur Heart J. 2017; 38(32): 2478–2486.
114. Penson P, Long DL, Howard G, et al. Associations between cardiovascular disease, cancer, and very low high-density lipoprotein cholesterol in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. Cardiovasc Res. 2019; 115(1): 204–212.
115. Ganjali S, Banach M, Pirro M, et al. HDL and cancer – causality still needs to be confirmed? Update 2020. Semin Cancer Biol. 2021; 73: 169–177.
116. Davidson MH, Szarek M, Scheltens P, Vijverberg E, Hsieh A, Ditmarsch M, Kling D, Curcio D, Nicholls SJ, Ray KK, Cummings JL, Kastelein JJ. Effect of obicetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein inhibitor, on p-tau217 levels in patients with cardiovascular disease. J Prev Alzheimers Dis. 2026 Jan;13(1):100394.
117. Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-Cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. Clin Chem. 2001; 47(9): 1579–1596.
118. Pillay TR, van Deventer BS, Gwiliza S, et al. Retiring Friedewald, Rethinking Direct LDL-C: Modern LDL-C Equations Outperform Both the Friedewald Equation and Direct Assays. Clin Chem. 2025; 71: 1099-1101.
119. Sampson M, Zubiran R, Wolska A, et al. A Modified Sampson–NIH Equation with Improved Accuracy for Estimating Low Levels of Low-Density Lipoprotein-Cholesterol. Clin Chem. 2025; 71: 1125-1137.
120. Meeusen JW, Yi X, Cotten SW, et al. Modern Low-Density Lipoprotein Cholesterol Formulas Outperform Direct Methods in Patients with Hypertriglyceridemia and Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. Clin Chem. 2025; 7(1): 1138-1146.
121. Grant JK, Kaufman HW, Martin SS. Extensive evidence supports the Martin–Hopkins equation as the LDL-C calculation of choice. Clin Chem. 2024; 70: 392–398.
122. Sampson M, Wolska A, Meeusen JW, et al. The Sampson-NIH Equation is the preferred calculation method for LDL-C. Clin Chem. 2024; 70: 399-402.
123. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022; 43(39): 3925–3946.
124. Drobnik S, Koloi A, Scharnagl H, et al. Impact of Lipoprotein (a) on the Quantification of LDL-Cholesterol. Clin Lab. 2025; 72: 1-8.
125. Soffer DE, Marston NA, Maki KC, et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association. J Clin Lipid. 2024; 18: 647-663.
126. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. Mol Metab. 2021; 50: 101238.
127. Gugliucci A. The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1322869.

Uncorrected Proof

128. Zhao Y, Liu L, Yang S, et al. Mechanisms of atherosclerosis induced by postprandial lipemia. Front Cardiovasc Med. 2021; 8: 636947.
129. Borén J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. Nat Rev Cardiol. 2022; 19: 577–592.
130. Sirwi A, Hussain MM. Lipid transfer proteins in the assembly of apoB containing lipoproteins. J Lipid Res. 2018; 59: 1094–1102.
131. Drexel H, Tamargo J, Kaski JC, et al. Triglycerides revisited: hypertriglyceridemia a necessary therapeutic target in cardiovascular disease? Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2023; 9(6): 570–582.
132. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 297: E271–E288.
133. Tall AR, Thomas DG, Gonzalez-Cabodevilla AG, Goldberg IJ. Addressing dyslipidemic risk beyond LDL-cholesterol. J Clin Invest. 2022; 132(1): e148559.
134. Duran EK, Pradhan AD. Triglyceride-rich lipoprotein remnants and cardiovascular disease. Clin Chem. 2021; 67: 183–196.
135. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes 2020; 69: 508–516.
136. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021; 42: 4791–4806.
137. Banach M, Surma S, Reiner Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time fora new approach. Cardiovasc Diabetol. 2022; 21(1): 263.
138. Makover ME, Surma S, Banach M, Toth PP. Eliminating atherosclerotic cardiovascular disease residual risk. Eur Heart J. 2023; 44(45): 4731–4733.
139. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA 2012; 307(12): 1302–1309.
140. Park JK, Bafna S, Forrest IS, et al. Phenome-wide Mendelian randomization study of plasma triglyceride levels and 2600 disease traits. Elife 2023; 12: e80560.
141. Siedel J, Schmuck R, Staepels J, et al. Long term stable, liquid ready-to-use immunoreagent for the enzymatic assay of serum or plasma triglycerides (GPO-PAP-method). AACC Meeting Abstract 34. Clin Chem. 1993; 39: 1127.
142. Banach M, Osadnik T, Gierlotka M, Toth PP, Jozwiak J. Lipidogram cohort studies , Remnant cholesterol and mortality in 37.559 patients from LIPIDOGRAM 2004, 2006 and 2015 studies, Eur Heart J 2024;45, Issue Supplement_1: ehae666.2827.
143. Yang N, Wang M, Liu J, et al. The Level of Remnant Cholesterol and Implications for Lipid-Lowering Strategy in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome in China: Findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. Metabolites 2022; 12(10): 898.
144. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated Remnant Cholesterol Reclassifies Risk of Ischemic Heart Disease and Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2022; 79(24): 2383–2397.
145. Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. Eur Heart J. 2021; 42(42): 4324–4332.
146. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V, Bueno H, Sanz J, Martínez de Vega V, Abu-Assi E, Iñiguez A, Fernández-Ortiz A, Ibáñez B, Fuster V. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. J Am Coll Cardiol. 2021 Jun 22;77(24):3031-3041.
147. Moulin P, Dufour R, Averna M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS):Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. Atherosclerosis 2018; 275: 265–272.

Uncorrected Proof

148. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. Int J Epidemiol. 2020; 49(1): 173-192.
149. Sygitowicz G, Filipiak KJ, Sitkiewicz D. Czy nie-HDL cholesterol lepiej niż cholesterol frakcji LDL odzwierciedla ryzyko sercowo-naczyniowe? Folia Cardiol. 2018; 13: 435-441.
150. Krauss RM. Small Dense LDL Particles: Clinically Relevant? Cur Opin Lipidol. 2022; 33: 160-166.

151. Vekic J, Zeljkovic A, Cicero AFG, et al. Atherosclerosis Development and Progression: The Role of Atherogenic Small, Dense LDL. Medicina (Kaunas) 2022; 58(2): 299.
152. Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol is the Most Atherogenic Lipoprotein Parameter in the Prospective Framingham Offspring Study. J Am Heart Assoc. 2021; 10: e019140.
153. Inyaku M, Tanaka M, Sato T, et al. Calculated Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level is a Predominant Predictor for New Onset of Ischemic Heart Disease. J Atheroscler Thromb. 2024; 31: 232-248.
154. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? Atherosclerosis 2022; 349: 123–135.
155. Sosnowska B, Stepinska J, Mitkowski P, Bielecka-Dabrowa A, Bobrowska B, Budzianowski J, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Gasior M, Jankowski P, Kubica J, Mickiewicz A, Mysliwiec M, Osadnik T, Prejbisz A, Rajtar-Salwa R, Wita K, Witkowski A, Gil R, Banach M. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated lipoprotein(a) levels. Arch Med Sci. 2024 Jan 31;20(1):8-27.
156. Surma S, Sahebkar A, Banach M; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Low carbohydrate/ketogenic diet in the optimization of lipoprotein(a) levels: do we have sufficient evidence for any recommendation? Eur Heart J. 2023 Dec 14;44(47):4904-4906.
157. Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent. Eur Heart J. 2020; 41: 190-191.
158. Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, et al. Lipoprotein (a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? J Cell Physiol. 2018; 233: 2966-2981.
159. Banach M. Lipoprotein (a) – We know So Much Yet Still Have Much to Learn… J Am Heart Assoc. 2016; 5: e003597.
160. Golawski M, Lejawa M, Osadnik T, Mickiewicz A, Gierlotka M, Jozwiak J, Pawlas N, Banach M, Genetically determined lipoprotein(a) levels do not cause an increased risk of preeclampsia - a two-sample Mendelian randomization study. Eur Heart J 2023;44, Issue Supplement_2:ehad655.2728.
161. Nicholls SJ, Ni V, Rhodes GM, et. al. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a). A Randomized Clinical Trial. JAMA 2025; 333(3): 222-231.
162. Swearingen CA, Sloan JH, Rhodes GM, Siegel RW, Bivi N, Qian Y, Konrad RJ, Boffa M, Koschinsky M, Krege J, Ruotolo G, Nicholls SJ, Michael LF, Wen Y. Measuring Lp(a) particles with a novel isoform-insensitive immunoassay illustrates efficacy of muvalaplin. J Lipid Res. 2025 Jan;66(1):100723. doi: 10.1016/j.jlr.2024.100723.
163. Guzik T, Undas A, Szczeklik A†. Miażdżyca. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2025. Medycyna Praktyczna 2025: 154-159.
164. Mohammadnia N, Opstal TSJ, El Messaoudi S, Bax WA, Cornel JH. An Update on Inflammation in Atherosclerosis: How to Effectively Treat Residual Risk. Clin Ther. 2023; 45: 1055-1059.
165. Mehta NN, deGoma E, Shapiro MD. IL-6 and Cardiovascular Risk: A Narrative Review. Curr Atheroscler Rep. 2024; 27: 12.
166. Banach M, Surma S, Alnouri F, GB Mancini J, Vinereanu D, Gouni-Berthold I, et al. Surveying Healthcare Professionals' Awareness and Management of Inflammation as a Residual Cardiovascular Risk Factor. Circulation 2024;150, Suppl_1:4141978.

Uncorrected Proof

167. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. JAMA. 2009 Jul 1;302(1):37-48.
168. Kurt K, Reugels M, Schneider 2 KM, Spiesshoefer J, Milzi A, Gombert A i wsp. C-reactive protein and cardiovascular risk in the general population. Eur Heart J. 2025; 00: 1-12.
169. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N i wsp. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Can J Cardiol. 2021; 37:1129−1150.
170. Vrints C, Andreotti F, Koskinas K, Rossello X, Adamo M, Ainslie J i wsp. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024; 45: 3415-3537.
171. Ou, G., Cai, H., Yao, K. et al. Exploring the therapeutic potential of interleukin-6 receptor blockade in cardiovascular disease treatment through Mendelian randomization. Sci Rep 2024;14:21452.
172. Kamtchum-Tatuene J, Saba L, Heldner MR, Poorthuis MHF, de Borst GJ, Rundek T I wsp. Interleukin-6 Predicts Carotid Plaque Severity, Vulnerability, and Progression. Circ Res. 2022; 131: e22–e33.
173. Khan MS, Talha KM, Maqsood MH, Rymer JA, Borlaug BA, Docherty KF i wsp. Interleukin-6 and Cardiovascular Events in Healthy Adults: MESA. JACC Adv. 2024; 3: 101063.
174. Mohammadnia N, van Broekhoven A, Bax WA, Eikelboom JW, Mosterd A, Fiolet ATL i wsp. Interleukin-6 modifies Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids associated cardiovascular disease risk in a secondary prevention cohort. Atherosclerosis 2025; 405: 119211.
175. Vatsa N, Quintana RA, Knebel Deberitz P, Onmis C, Vatsa S, Newman N. Interleukin-6 ist associated with high-risk plaque on coronary computed tomography angiography in asymptomatic women. Am J Prev Cardiol. 2025; 23: 101264.
176. Imtiaz Ahmad M, Chevli PA, Mirzai S, Rikhi R, Pagidipati N, Slipczuk L i wsp. Relationship between interleukin-6, coronary artery calcium and risk of heart failure: Insights from MESA. Am J Prev Cardiol. 2025; 24: 101310.
177. Gong Y, Liang S, Zeng L, Ni Y, Zhou S, Yuan X. Effects of blood sample handling procedures on measurable interleukin 6 in plasma and serum. J Clin Lab Anal. 2019;33:e22924 10.1002/jcla.22924
178. Flower L, Ahuja RH, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Effects of sample handling on the stability of interleukin 6, tumour necrosis factor-alpha and leptin. Cytokine. 2000 Nov;12(11):1712-6.
179. Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, Jaju S, Al-Balushi MS, Koh CY, Al-Jabri AA, Jeyaseelan L. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis. J Med Virol. 2021 Jun;93(6):3915-3924.
180. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Ursoniu S, Ray KK, Rysz J, Toth PP, Muntner P, Mosteoru S, García-García HM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Serruys PW; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. BMC Med. 2015 Sep 18;13:229.
181. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Honda S, Shishikura D, Scherer DJ, Borgman M, Brennan DM, Wolski K, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Composition. J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2012-2021.
182. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, Fahrni G, Iglesias JF, van Geuns RJ, Ondracek AS, Radu Juul Jensen MD, Zanchin C, Stortecky S, Spirk D, Siontis GCM, Saleh L, Matter CM, Daemen J, Mach F, Heg D, Windecker S, Engstrøm T, Lang IM, Koskinas KC; PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 May 10;327(18):1771-1781.
183. Gencer B, Marston NA, Im KA i wsp. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2020; 396: 1637-1643.

Uncorrected Proof

184. Wang N, Jordan Fulcher J, Abeysuriya N i wsp. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 36-49.
185. Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer-even at low risk. BMC Med. 2020 Oct 8;18(1):320.
186. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, Nabavi SM, Lavie CJ, Banach M; International Lipid Expert Panel (ILEP). How much should LDL cholesterol be lowered in secondary prevention? Clinical efficacy and safety in the era of PCSK9 inhibitors. Prog Cardiovasc Dis. 2020; doi: 10.1016/j.pcad.2020.12.008.
187. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, Wiviott SD, Atar D, Kuder JF, Im K, Murphy SA, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Flores-Arredondo JH, López JAG, Elliott-Davey M, Wang B, Monsalvo ML, Abbasi S, Giugliano RP, Sabatine MS. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. Circulation. 2023 Apr 18;147(16):1192-1203.
188. Mannarino MR, Sahebkar A, Bianconi V, Serban MC, Banach M, Pirro M. PCSK9 and neurocognitive function: Should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? J Clin Lipidol. 2018 Sep-Oct;12(5):1123-1132.
189. Banach M, Shekoohi N, Mikhailidis DP, Lip GYH, Hernandez AV, Mazidi M. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol, lipid-lowering agents and risk of stroke: a meta-analysis of observational studies (n = 355,591) and randomized controlled trials (n = 165,988). Arch Med Sci. 2022 Jan 19;18(4):912-929.
190. Banach M, Toth PP, Ahn HJ, Bielecka-Dabrowa A, Cicero AFG, Covic A, Dalakoti M, Escobar C, Fogacci F, Gaita D, Gaita L, Jóźwiak J, Latkovskis G, Lewek J, Ntaios G, Okopień B, Pećin I, Pella D, Penson PE, Proietti M, Sadowski J, Solnica B, Sosnowska B, Viigimaa M, Lip GYH; International Lipid Expert Panel and in collaboration with the European Society of Cardiology Council on Stroke. Lipid management for primary and secondary stroke prevention consensus paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Prog Cardiovasc Dis. 2026 Jan-Feb;94:78-110.
191. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2026 Mar 13:S0735-1097(25)10254-4.
192. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, et al. ; PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation. 2017;136:1993–2005.
193. Mortensen MB, Gaur S, Frimmer A, Bøtker HE, Sørensen HT, Kragholm KH, Niels Peter SR, Steffensen FH, Jensen RV, Mæng M, et al. Association of age with the diagnostic value of coronary artery calcium score for ruling out coronary stenosis in symptomatic patients. JAMA Cardiol. 2022;7:36–44.
194. Miszalski-Jamka K, Jesionek K, Purgol P, Bujny M, Banach M, Kostur M. Prevalence of high-risk plaque features on cardiac computed tomography scans in patients with a coronary artery calcium score of zero. Eur Heart J 2024;45(Suppl_1):ehae666.176.
195. Miszalski-Jamka K, Malawski F, Goslinski J, Witkowska M, Purgol P, Bujny M, Bartczak T, Malara W, Banach M, Kostur M. AI-based algorithm for assessing coronary artery calcium score on contrast-enhanced cardiac computed tomography scans. Eur Heart J 2024;45(Suppl_1): ehae666.197.
196. Khalafi M, Sakhaei MH, Kazeminasab F, Rosenkranz SK, Symonds ME. Exercise training, dietary intervention, or combined interventions and their effects on lipid profiles in adults with overweight and

Uncorrected Proof

obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2023;33(9):1662-1683.
197. Bergum H, Sandven I, Klemsdal TO. Long-term effects (> 24 months) of multiple lifestyle intervention on major cardiovascular risk factors among high-risk subjects: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1):181. doi:10.1186/s12872-021-01989-5
198. He L, Liu M, Zhuang X, et al. Effect of Intensive Lifestyle Intervention on Cardiovascular Risk Factors: Analysis From the Perspective of Long-Term Variability. J Am Heart Assoc. 2024;13(3):e030132. doi:10.1161/JAHA.123.030132
199. Marques-Vidal P, Tsampasian V, Cassidy A, et al. Diet and nutrition in cardiovascular disease prevention: a scientific statement of the European Association of Preventive Cardiology and the Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. Published online 2025:zwaf310.
200. Smart NA, Downes D, Van Der Touw T, et al. The Effect of Exercise Training on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. Sports Med. 2025;55(1):67-78. doi:10.1007/s40279-024-02115-z
201. Mi MY, Perry AS, Krishnan V, Nayor M. Epidemiology and Cardiovascular Benefits of Physical Activity and Exercise. Circ Res. 2025;137(2):120-138. doi:10.1161/CIRCRESAHA.125.325526
202. Banach M, Lewek J, Surma S, Penson PE, Sahebkar A, Martin SS, Bajraktari G, Henein MY, Reiner Ž, Bielecka-Dąbrowa A, Bytyçi I. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2023 Dec 21;30(18):1975-1985.
203. Ding D, Nguyen B, Nau T, et al. Daily steps and health outcomes in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis. Lancet Public Health. 2025;10(8):e668-e681.
204. Banach M. No time to wait: Daily step counts should be incorporated into physical activity guidelines. Arch Med Sci AMS. 2025;21(5):2164.
205. Hasan B, Nayfeh T, Alzuabi M, et al. Weight loss and serum lipids in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):3695-3703.
206. Traczyk I, Kucharska A, Sińska BI, et al. Prevalence of Overweight, Obesity, and Abdominal Obesity in Polish Adults: Sociodemographic Analysis from the 2016–2020 National Health Program. Nutrients. 2024;16(23):4248.
207. Stepniak U, Micek A, Waśkiewicz A, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013-2014) and comparison with the WOBASZ study (2003-2005). Pol Arch Med Wewnętrznej. 2016;126(9).
208. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. Eur Heart J. 2024;45(38):4063-4098.
209. van der Plas A, Antunes M, Pouly S, de La Bourdonnaye G, Hankins M, Heremans A. Meta-analysis of the effects of smoking and smoking cessation on triglyceride levels. Toxicol Rep. 2023;10:367-375. doi:10.1016/j.toxrep.2023.03.001.
210. Awad K, Mohammed M, Martin SS, Banach M. Association between electronic nicotine delivery systems use and risk of stroke: a meta-analysis of 1,024,401 participants. Arch Med Sci. 2023 Aug 27;19(5):1538-1540.
211. Piano MR, Marcus GM, Aycock DM, et al. Alcohol Use and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2025;152(1). doi:10.1161/CIR.0000000000001341.
212. Van Truong P, Wulan Apriliyasari R, Lin M, Chiu H, Tsai P. Effects of self-management programs on blood pressure, self-efficacy, medication adherence and body mass index in older adults with hypertension: Meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Nurs Pract. 2021;27(2):e12920. doi:10.1111/ijn.12920.
213. Antonelli M, Donelli D, Gurgoglione FL, Lazzeroni D, Halasz G, Niccoli G. Effects of static meditation practice on blood lipid levels: A systematic review and meta-analysis. Healthcare 2024;12:655.

Uncorrected Proof

214. 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(5):1146-1155.
215. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2017;136(3):e1-e23. doi:10.1161/CIR.0000000000000510
216. Hart TL, Damani JJ, DiMattia ZS, Tate KE, Jafari F, Petersen KS. Dietary Polyunsaturated to Saturated Fatty Acid Ratio as an Indicator for LDL Cholesterol Response: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Adv Nutr. 2025;16(10):100502.
217. Mensink RP, Organization WH. Effects of Saturated Fatty Acids on Serum Lipids and Lipoproteins: A Systematic Review and Regression Analysis. World Health Organization; 2016. Accessed December 19, 2025. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf
218. Mazidi M, Mikhailidis DP, Sattar N, Toth PP, Judd S, Blaha MJ, Hernandez AV, Penson PE, Banach M; International Lipid Expert Panel (ILEP) & Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Association of types of dietary fats and all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study and meta-analysis of prospective studies with 1,164,029 participants. Clin Nutr. 2020 Dec;39(12):3677-3686.
219. Ghavami A, Ziaei R, Talebi S, et al. Soluble Fiber Supplementation and Serum Lipid Profile: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Adv Nutr. 2023;14(3):465-474. doi:10.1016/j.advnut.2023.01.005
220. Yao Y, Huang V, Seah V, Kim JE. Impact of quantity and type of dietary protein on cardiovascular disease risk factors using standard and network meta-analyses of randomized controlled trials. Nutr Rev. 2025;83(3):e814-e828.
221. Zhubi-Bakija F, Bajraktari G, Bytyçi I, Mikhailidis DP, Henein MY, Latkovskis G, Rexhaj Z, Zhubi E, Banach M; International Lipid Expert Panel (ILEP). The impact of type of dietary protein, animal versus vegetable, in modifying cardiometabolic risk factors: A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). Clin Nutr. 2021 Jan;40(1):255-276.
222. da Silva Scaranni P de O, de Oliveira Cardoso L, Griep RH, Lotufo PA, Barreto SM, da Fonseca M de JM. Consumption of ultra-processed foods and incidence of dyslipidaemias: the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). Br J Nutr. 2023;129(2):336-344.
223. Vitale M, Costabile G, Testa R, et al. Ultra-processed foods and human health: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Adv Nutr. 2024;15(1):100121.
224. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. J Clin Lipidol. 2024;18(3):e320-e350.
225. Golzarand M, Salari-Moghaddam A, Mirmiran P. Association between alcohol intake and overweight and obesity: a systematic review and dose-response meta-analysis of 127 observational studies. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(29):8078-8098. doi:10.1080/10408398.2021.1925221
226. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: an evidence-based approach. Nutrition. 2016;32(11-12):1179-1192.
227. Taskinen M -R., Söderlund S, Bogl LH, et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. J Intern Med. 2017;282(2):187-201. doi:10.1111/joim.12632
228. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44(39):4043-4140.
229. Filtz A, Parihar S, Greenberg GS, et al. New approaches to triglyceride reduction: is there any hope left? Am J Prev Cardiol. 2024;18:100648.

Uncorrected Proof

230. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport: Basic Mechanisms and Their Roles in Vascular Health and Disease. Circ Res. 2019;124(10):1505-1518. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.312617
231. Ganjali S, Ricciuti B, Pirro M, et al. High-density lipoprotein components and functionality in cancer: state-of-the-art. Trends Endocrinol Metab. 2019;30(1):12-24.
232. Ganjali S, Banach M, Pirro M, Fras Z, Sahebkar A. HDL and cancer-causality still needs to be confirmed? Update 2020. In: Seminars in Cancer Biology. Vol 73. Elsevier; 2021:169-177.
233. Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, Montalto G, Toth PP, Banach M. Subfractions and subpopulations of HDL: an update. Curr Med Chem. 2014;21(25):2881-91.
234. Liang L, Peng F, Wang L, Lin C, Chi H. Effects of exercise on high-density lipoprotein levels in middle-aged and older individuals: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2025;104(6):e41493.
235. He B mei, Zhao S ping, Peng Z yu. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: Implications for atherosclerosis: Effects of Cigarette Smoking on HDL. J Cell Biochem. 2013;114(11):2431-2436. doi:10.1002/jcb.24581.
236. Astrup A, Magkos F, Bier DM, et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations. J Am Coll Cardiol. 2020;76(7):844-857. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.077
237. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337.
238. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(23). doi:10.1161/CIR.0000000000001031
239. Rychlik E, Stoś K, Woźniak A, Mojska H. Normy żywienia dla populacji Polski. Nar Inst Zdrowia Publicznego PZH–Państwowy Inst Badaw. Published online 2024. Accessed December 19, 2025. https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2024/12/normy-31_12.pdf
240. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, et al. Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(1):43-53.
241. Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner D, et al. A dietary portfolio approach to cholesterol reduction: combined effects of plant sterols, vegetable proteins, and viscous fibers in hypercholesterolemia. Metab-Clin Exp. 2002;51(12):1596-1604.
242. Glenn AJ, Guasch-Ferré M, Malik VS, et al. Portfolio Diet Score and Risk of Cardiovascular Disease: Findings From 3 Prospective Cohort Studies. Circulation. 2023;148(22):1750-1763. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065551
243. Wang F, Zheng J, Yang B, Jiang J, Fu Y, Li D. Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2015;4(10):e002408. doi:10.1161/JAHA.115.002408
244. Tow WK, Looi AD, Nithusharini V, Lakshmipathy K, Palanisamy UD, Sundralingam U. The green plate effect: Systematic review and meta-analyses of vegan diets and metabolic health in adults-findings from randomized controlled trials. Trends Food Sci Technol. Published online 2025:105227.
245. Zare P, Bideshki MV, Sohrabi Z, Behzadi M, Sartang MM. Effect of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on lipid profile in individuals with overweight/obesity: A GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. Published online 2025:104057.
246. Lari A, Sohouli MH, Fatahi S, et al. The effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on metabolic risk factors in patients with chronic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(10):2766-2778.

Uncorrected Proof

247. Massara P, Zurbau A, Glenn AJ, et al. Nordic dietary patterns and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomised controlled trials. Diabetologia. 2022;65(12):2011-2031. doi:10.1007/s00125-022-05760-z
248. Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, Salehi-Abargouei A. The effect of healthy Nordic diet on cardio-metabolic markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Eur J Nutr. 2019;58(6):2159-2174.
249. Kahleova H, Salas-Salvadó J, Rahelić D, Kendall CW, Rembert E, Sievenpiper JL. Dietary patterns and cardiometabolic outcomes in diabetes: a summary of systematic reviews and meta-analyses. Nutrients. 2019;11(9):2209.
250. Ge L, Sadeghirad B, Ball GD, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. bmj. 2020;369. Accessed December 20, 2025. https://www.bmj.com/content/369/bmj.m696.abstract
251. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. Am J Med. 2011;124(9):841-851.
252. Milano A, Kabbaha S, Thorlund K. Effects of the mediterranean diet versus low-fat diet on metabolic syndrome outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hum Nutr Metab. 2022;30:200175.
253. Tsaban G, Meir AY, Rinott E, et al. The effect of green Mediterranean diet on cardiometabolic risk; a randomised controlled trial. Heart. 2021;107(13):1054-1061.
254. Lichtenstein AH, Khera A, Anderson CAM, PhD, Appel LJ, DeSilva DM, Gardner C, et al. 2026 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2026; doi: 10.1161/CIR.0000000000001435.
255. Penson PE, Banach M. Natural compounds as anti-atherogenic agents: Clinical evidence for improved cardiovascular outcomes. Atherosclerosis. 2021 Jan;316:58-65.
256. Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, Reiner Ž, Mancini J, Rizzo M, Mitchenko O, Pella D, Fras Z, Sahebkar A, Vrablik M, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2019 May;143:1-16.
257. Banach M, Katsiki N, Latkovskis G, Gaita D, Escobar C, Pella D, Penson PE, Fogacci F, Reiner Z, Cicero AFG. 2024 update on postmarketing nutrivigilance safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. Arch Med Sci. 2025 Jun 16;21(3):729-737.
258. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutr Rev. 2017 Sep 1;75(9):731-767.
259. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, Bruckert E, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, von Haehling S, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Mancini GBJ, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Moriarty PM, Muntner P, Nikolic D, Panagiotakos DB, Paragh G, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Rosano GMC, Rosenson RS, Rysz J, Sahebkar A, Serban MC, Vinereanu D, Vrablík M, Watts GF, Wong ND, Rizzo M; International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 3;72(1):96-118.
260. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Turck D, Bohn T, Cámara M, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Jos Á, Mangelsdorf I, McNulty B, Naska A, Pentieva K, Siani A, Thies F, Matijević L, Martinez SV, Maciuk A. Scientific Opinion on additional scientific data related to the safety of monacolins from red yeast rice submitted pursuant to Article 8(4) of Regulation (EC) No 1925/2006. EFSA J. 2025 Feb 28;23(2):e9276.

Uncorrected Proof

261. Banach M, Bruckert E, Descamps OS, Ellegård L, Ezhov M, Föger B, Fras Z, Kovanen PT, Latkovskis G, März W, Panagiotakos DB, Paragh G, Pella D, Pirillo A, Poli A, Reiner Ž, Silbernagel G, Viigimaa M, Vrablík M, Catapano AL. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. Atheroscler Suppl. 2019 Dec;39:e1-e8.
262. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlean E, Jacoby DS, Michos ED, Ridker PM, Wang TY, Watson KE, Hutchinson HG, Nissen SE. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. J Am Coll Cardiol. 2023 Jan 3;81(1):1-12.
263. Surma S, Sahebkar A, Banach M. Nutrition, Nutraceuticals and Bioactive Compounds in the Prevention and Fight against Inflammation. Nutrients. 2023 Jun 5;15(11):2629.
264. Gylling H, Plat J, Turley S, i wsp. 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.
265. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, i wsp. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. Pharmacol Res. 2018; 134: 51-60.
266. Yang Y, Xia J, Yu T, Wan S, Zhou Y, Sun G. Effects of phytosterols on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Phytother Res. 2025 Jan;39(1):3-24. doi: 10.1002/ptr.8308.
267. Mazidi M, Katsiki N, Shekoohi N, Banach M. Monounsaturated Fatty Acid Levels May Not Affect Cardiovascular Events: Results From a Mendelian Randomization Analysis. Front Nutr. 2020 Sep 2;7:123.
268. Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, Magni P, März W, Masana L, Mello E Silva A, Reiner Z, Ros E, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Stock JK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. Atherosclerosis. 2021 May;325:99-109.
269. Hart TL, Damani JJ, DiMattia ZS, Tate KE, Jafari F, Petersen KS. Dietary Polyunsaturated to Saturated Fatty Acid Ratio as an Indicator for LDL Cholesterol Response: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Adv Nutr. 2025 Oct;16(10):100502.
270. Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, et al. The effect of bergamot on dyslipidemia. Phytomedicine 2016; 23:1175-81.
271. Cicero A F, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric D M, Ezhov M et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Archives of Medical Science. 2017;13(5):965–1005.
272. Di Donna L, De Luca G, Mazzotti F, Napoli A, Salerno R, Taverna D, Sindona G. Statin-like principles of bergamot fruit (Citrus bergamia): isolation of 3-hydroxymethylglutaryl flavonoid glycosides. J Nat Prod 2009; 72: 1352-4.
273. Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. Int J Cardiol 2013; 170: 140-5.
274. Gliozzi M, Carresi C, Musolino V, et al. The effect of Bergamot-derived polyphenolic fraction on LDL small dense particles and non alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. Adv Biol Chem 2014; 4: 129-37.
275. Mollace V, Sacco I, Janda E, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. Fitoterapia 2011; 82: 309-16.
276. Osadnik T, Goławski M, Lewandowski P, Morze J, Osadnik K, Pawlas N, Lejawa M, Jakubiak GK, Mazur A, Schwingschackl L, Gąsior M, Banach M. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. Pharmacol Res. 2022 Sep;183:106402.
277. Sadeghi-Dehsahraei H, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Mirnejad R, Parastouei K. The effect of bergamot (KoksalGarry) supplementation on lipid profiles: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Phytother Res. 2022 Dec;36(12):4409-4424.

Uncorrected Proof

278. Fogacci F, Giovannini M, Di Micoli A, Fiorini G, Grandi E, Borghi C, Cicero AFG. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial on the Effect of a Dietary Supplement Containing Dry Artichoke and Bergamot Extracts on Metabolic and Vascular Risk Factors in Individuals with Suboptimal Cholesterol Levels. Nutrients. 2024 May 23;16(11):1587.
279. Fogacci F, Giovannini M, Imbalzano E, Grandi E, Rizzoli E, D'Addato S, Cicero AFG. Metabolic and vascular effect of a new standardized bergamot phytocomplex: a three-arm, placebocontrolled, double-blind clinical trial. Arch Med Sci. 2023 May 4;19(5):1228-1235.
280. Fogacci F, Di Micoli V, Veronesi M, Cicero AFG. Comparative effect of a nutraceutical compound based on a flavonoid complex from bergamot on plasma lipids, glucose metabolism, and liver enzymes: a 3-arm, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Arch Med Sci. 2022 Sep 9;19(5):1180-1185.
281. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, Kuhnle GG, Lambré C, Leblanc JC, Lillegaard IT, Moldeus P, Mortensen A, Oskarsson A, Stankovic I, Waalkens-Berendsen I, Woutersen RA, Andrade RJ, Fortes C, Mosesso P, Restani P, Pizzo F, Smeraldi C, Wright M. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA J. 2018 Aug 3;16(8):e05368.
282. Monacolins from red yeast rice. https://foodcomplianceinternational.com/industry-insight/news/2592-monacolins-from-red-yeast-rice
283. Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, Reiner Ž, Mancini J, Rizzo M, Mitchenko O, Pella D, Fras Z, Sahebkar A, Vrablik M, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2019 May;143:1-16.
284. Banach M, Katsiki N, Latkovskis G, Rizzo M, Pella D, Penson PE, Reiner Z, Cicero AFG. Postmarketing nutrivigilance safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. Arch Med Sci. 2021 Mar 4;17(4):856-863.
285. Yuan R, Yuan Y, Wang L, Xin Q, Wang Y, Shi W, Miao Y, Leng SX, Chen K, Cong W; and BPNMI Consortium. Red Yeast Rice Preparations Reduce Mortality, Major Cardiovascular Adverse Events, and Risk Factors for Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Feb 21;13:744928.
286. Banach M, Katsiki N, Latkovskis G, Gaita D, Escobar C, Pella D, Penson PE, Fogacci F, Reiner Z, Cicero AFG. 2024 update on postmarketing nutrivigilance safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. Arch Med Sci. 2024 Jun 16;21(3):729-737.
287. Banach M, Norata GD. Rhabdomyolysis or Severe Acute Hepatitis Associated with the Use of Red Yeast Rice Extracts: an Update from the Adverse Event Reporting Systems. Curr Atheroscler Rep. 2023 Nov;25(11):879-888.
288. Norata GD, Banach M. The Impact of Red Yeast Rice Extract Use on the Occurrence of Muscle Symptoms and Liver Dysfunction: An Update from the Adverse Event Reporting Systems and Available Meta-Analyses. Nutrients. 2024 Feb 2;16(3):444.
289. Surma S, Mikhailidis DP, Banach M. Celebrating the 90th birthday of the scientist who discovered statins: Akira Endō. Eur Heart J. 2024 Mar 1;45(9):647-650.
290. Adams SP, Alaeiilkhchi N, Wright JM. Pitavastatin for lowering lipids. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 19;6(6):CD012735.
291. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol. 2003 Jul 15;92(2):152-60.
292. Banach M, Rizzo M, Toth P, i wsp. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015;11(1):1-23.
293. Banach M, Surma S, Kapłon-Cieślicka A, Mitkowski P, Dzida G, Tomasik T et al. Position paper of the Polish Expert Group on the use of pitavastatin in the treatment of lipid disorders in Poland endorsed by the Polish Lipid Association. Archives of Medical Science. 2024;20(1):28–42.

Uncorrected Proof

294. Sahebkar A, Kiaie N, Gorabi AM, Mannarino MR, Bianconi V, Jamialahmadi T, Pirro M, Banach M. A comprehensive review on the lipid and pleiotropic effects of pitavastatin. Prog Lipid Res. 2021 Nov;84:101127.
295. Penson PE, Bruckert E, Marais D, Reiner Ž, Pirro M, Sahebkar A, Bajraktari G, Mirrakhimov E, Rizzo M, Mikhailidis DP, Sachinidis A, Gaita D, Latkovskis G, Mazidi M, Toth PP, Pella D, Alnouri F, Postadzhiyan A, Yeh HI, Mancini GBJ, von Haehling S, Banach M; International Lipid Expert Panel (ILEP). Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drucebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022 Jun;13(3):1596-1622.
296. Tokgözoglu L, Zamorano JL. Current perspectives on the use of statins in the treatment of dyslipidaemic patients: focus on pitavastatin. Drugs Context. 2020 Jun 12;9:2020-4-4.
297. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, Sarkies MN, Al-Rasadi K, Blom DJ, Daccord M, de Ferranti SD, Folco E, Libby P, Mata P, Nawawi HM, Ramaswami U, Ray KK, Stefanutti C, Yamashita S, Pang J, Thompson GR, Santos RD. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol. 2023 Dec;20(12):845-869.
298. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2009 Oct;16(5):654-61.
299. Yoshida H, Shoda T, Yanai H, Ikewaki K, Kurata H, Ito K, Furutani N, Tada N, Witztum JL, Tsimikas S. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. Atherosclerosis. 2013 Jan;226(1):161-4.
300. Wang X, Li J, Ju J, Fan Y, Xu H. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. Pharmacol Res. 2021 Jan;163:105275.
301. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, Tsimikas S, Yoshida H, Ray KK. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. Atherosclerosis. 2015 Aug;241(2):409-18.
302. Tarim BA, Fici F, Tengiz I, Avunduk S, Ozcan Y, Faikoglu G, Ari E, Robles NR, Grassi G. Do Statins Counteract the Effect of Antidiabetic Drugs? Results of the SCEAD Study. Yonsei Med J. 2023 Mar;64(3):175-180.
303. Banach M, Surma S, Reiner Z, Katsiki N, Penson PE, Fras Z, Sahebkar A, Paneni F, Rizzo M, Kastelein J. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). Cardiovasc Diabetol. 2022 Nov 28;21(1):263.
304. Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, Mori M, Tsuchida M, Katsuda S, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. Clin Pharmacol Ther. 2008 May;83(5):731-9.
305. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, Overton ET, Malvestutto CD, Bloomfield GS, Currier JS, Martinez E, Roa JC, Diggs MR, Fulda ES, Paradis K, Wiviott SD, Foldyna B, Looby SE, Desvigne-Nickens P, Alston-Smith B, Leon-Cruz J, McCallum S, Hoffmann U, Lu MT, Ribaudo HJ, Douglas PS; REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. N Engl J Med. 2023 Aug 24;389(8):687-699.
306. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, Tunceli K. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2011 Jun;27(6):1191-210.
307. Banach M, Jaiswal V, Ang SP, Sawhney A, Deb N, Amarenco P, Gaita D, Reiner Z, Pećin I, Lavie CJ, Penson PE, Toth PP; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Impact of Lipid-Lowering Combination Therapy With Statins and Ezetimibe vs Statin Monotherapy on the Reduction of Cardiovascular Outcomes: A Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2025 Dec;100(12):2152-2171.

Uncorrected Proof

308. Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. Cardiovasc Res. 2023 Jan 18;118(17):3288-3304.
309. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, Thompson PD, Mazidi M, Rysz J, Pella D, Reiner Ž, Toth PP, Banach M. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022 Sep 7;43(34):3213-3223.
310. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 May;12(5):306-319.
311. Banach M, Cannon CP, Paneni F, Penson PE; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Individualized therapy in statin intolerance: the key to success. Eur Heart J. 2023 Feb 14;44(7):544-546.
312. Banach M. Statin intolerance: time to stop letting it get in the way of treating patients. Lancet. 2022 Sep 10;400(10355):791-793.
313. Banach M, Surma S. A look to the past - what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. Arch Med Sci. 2023 May 16;19(3):559-564.
314. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT). 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.
315. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:8132-7.
316. Knopp RH, Gitter H, Truitt T i wsp. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003;24:729-41.
317. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ i wsp. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. Genomic 2005;86:648-56.
318. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Drugs. 2018 Mar;78(4):453-462.
319. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sirtori C, Al-Rasadi K, Atkin SL. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2018 Dec 14;8(1):17887.
320. Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, Carugo S, Catapano AL, Casula M; META-LIPID Group. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis. 2025 Sep;408:120420.
321. Crea F, Niccoli G. Ezetimibe and Plaque Regression: Cholesterol Lowering or Pleiotropic Effects? J Am Coll Cardiol. 2015 Aug 4;66(5):508-10.
322. Lewek J, Niedziela J, Desperak P, Dyrbuś K, Osadnik T, Jankowski P, Witkowski A, Bielecka-Dąbrowa A, Dudek D, Gierlotka M, Gąsior M, Banach M. Intensive Statin Therapy Versus Upfront Combination Therapy of Statin and Ezetimibe in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Propensity Score Matching Analysis Based on the PL-ACS Data. J Am Heart Assoc. 2023 Sep 19;12(18):e030414.
323. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, Murphy J, Banach M, De Servi S, Gaita D, Gouni-Berthold I, Hovingh GK, Jozwiak JJ, Jukema JW, Kiss RG, Kownator S, Iversen HK, Maher V, Masana L, Parkhomenko A, Peeters A, Clifford P, Raslova K, Siostrzonek P, Romeo S, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Catapano AL, Poulter NR; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2021 Sep 20;28(11):1279-1289.

Uncorrected Proof

324. Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. Pharmacol Res. 2019 Jan;139:460-466.
325. Ray KK, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferrières J, Laufs U, Mostaza JM, Nanchen D, Bardet A, Lamparter M, Chhabra R, Soronen J, Rietzschel E, Strandberg T, Toplak H, Visseren FLJ, Catapano AL; SANTORINI Study Investigators. Use of combination therapy is associated with improved LDL cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. Eur J Prev Cardiol. 2024 Nov 11;31(15):1792-1803.
326. Lee YJ, Lee SJ, Kim JW, Lee SH, Kim GS, Park JH, Cho JM, Kang WC, Yoon HJ, Kim WH, Lee SJ, Lee JB, Jang JY, Shin S, Park IH, Kwon SU, Kim S, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y, Kim BK; Ez-PAVE Investigators. Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2026 Apr 9;394(14):1365-1375.
327. Leosdottir M, Schubert J, Brandts J, Gustafsson S, Cars T, Sundström J, Jernberg T, Ray KK, Hagström E. Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes in the SWEDEHEART Registry. J Am Coll Cardiol. 2025 Apr 22;85(15):1550-1564.
328. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, Baber U, Baker H, Cohen MG, Cruz-Ruiz M, Davis LL, de Lemos JA, DeWald TA, Elgendy IY, Feldman DN, Goyal A, Isiadinso I, Menon V, Morrow DA, Mukherjee D, Platz E, Promes SB, Sandner S, Sandoval Y, Schunder R, Shah B, Stopyra JP, Talbot AW, Taub PR, Williams MS. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2025 Apr;151(13):e771-e862.
329. Bays H: Ezetimibe. Expert Opinion on Investigational Drugs 2002;11(11):1587-1604
330. Dragan S, Serban MC, Banach M. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: an emerging lipid-lowering therapy? J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2015 Mar;20(2):157-68.
331. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, i wsp. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154-6.
332. Moşteoru S, Gaiţă D, Banach M. An update on PCSK9 inhibitors- pharmacokinetics, drug interactions, and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020 Dec;16(12):1199-1205.
333. 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 May 4;376(18):1713-1722.
334. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
335. Banach M, Kruk M, Koń B, Lewek J, Bielecka-Dąbrowa A, Gałązka-Sobotka M. Long-Term Survival of heFH or ACS Patients on PCSK9 Targeted Therapy Based on the Real-Life Data from Poland. Eur Heart J 2025;46(Supplement_1): ehaf784.4299.
336. Banach M, Kruk M, Kon B, Machnio A, Lewek J, Sosnowska B, Gil R, Bielecka-Dabrowa A, Galazka-Sobotka M. Coordinated Post-Myocardial Infarction Care versus the PCSK9 Modulator Drug Program: A Comparative Outcomes Study. ESC Congress 2026 presentation (August 2026).
337. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, Muller O, Häner J, Gencer B, Crljenica C, Amini P, Deckarm O, Iglesias JF, Räber L, Heg D, Mach F. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20):2452-2462.
338. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, Schindler TH, Latina J, Schulman SP, Gerstenblith G. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and

Uncorrected Proof

Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. Circulation. 2020 Jul 28;142(4):419-421.
339. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, Kadariya D, Ravindra K, Markley R, Park TS, Potere N, Van Tassell BW, Abbate A. Alirocumab in Acute Myocardial Infarction: Results From the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AlirocRT). J Cardiovasc Pharmacol. 2019 Sep;74(3):266-269.
340. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, Connolly DL, Gerrits AJ, Stroes ESG, Masana L, Kastelein JJP. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022 Feb 22;43(8):830-833.
341. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, Park JG, Kuder JF, Murphy SA, Walsh E, Wang H, Blaha V, Budaj A, Cornel JH, Goudev A, Kiss RG, Lorenzatti AJ, Parkhomenko A, Cyrille M, Paiva da Silva Lima G, Ohman EM, Giugliano RP, Sabatine MS; VESALIUS-CV Investigators. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. N Engl J Med. 2026 Jan 8;394(2):117-127.
342. Marston NA, Bohula EA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, Park JG, Murphy SA, Walsh E, Liu L, Verma S, Sattar N, Nicholls SJ, Lopez-Sendon J, Gouni-Berthold I, Tokgozoglu L, Blankstein R, Cyrille M, da Silva Lima GP, Giugliano RP, Sabatine MS; VESALIUS-CV Investigators. Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes: Results From the VESALIUS-CV Trial. JAMA. 2026 Apr 28;335(16):1400-1407.
343. Bhatt DL, Perrone Filardi P, Khan I, Tuñón J, Marx N, Castro Cabezas M, Andrade K, Koumas A, Lou Z, Tokgözoğlu L. PCSK9 inhibitor treatment and outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease but without prior ischaemic events: an observational study. Eur Heart J. 2026 Apr 16:ehag176. doi: 10.1093/eurheartj/ehag176.
344. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, Howard G, Howard V, Mikhailidis D. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. Pharmacol Ther. 2017 Feb;170:181-191.
345. Mannarino MR, Sahebkar A, Bianconi V, Serban MC, Banach M, Pirro M. PCSK9 and neurocognitive function: Should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? J Clin Lipidol. 2018 Sep-Oct;12(5):1123-1132.
346. 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 Aug 17;377(7):633-643.
347. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. Expert Opin Pharmacother. 2019 May;20(7):791-803.
348. Mosaad M, El-Sayed EK, El Morsy EM. Protective potential of bempedoic acid as an AMPK activator in tamoxifen-induced steatohepatitis in rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025 Sep;398(9):12661-12672.
349. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, 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 Oct;277:195-203.
350. 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 Mar 14;380(11):1022-1032.
351. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S, Stroes ESG. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019 Apr 2;8(7):e011662.
352. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on

Uncorrected Proof

Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Nov 12;322(18):1780-1788.
353. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2020 Oct 1;5(10):1124-1135.
354. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2020 Jul 16;17(7):e1003121.
355. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364.
356. Ridker PM, Lei L, Louie MJ, Haddad T, Nicholls SJ, Lincoff AM, Libby P, Nissen SE; CLEAR Outcomes Investigators. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13 970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. Circulation. 2024 Jan 2;149(1):28-35.
357. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, Nissen SE; CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Jan;12(1):19-28.
358. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L, Ridker P, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Cho L, Libby P, Li N, Foody J, Louie MJ, Lincoff AM. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. JAMA. 2023 Jul 11;330(2):131-140.
359. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Bloedon LT, Sasiela WJ, Ye Z, Ballantyne CM. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. J Clin Lipidol. 2020 Sep-Oct;14(5):649-659.e6.
360. Bays HE, Bloedon LT, Lin G, Powell HA, Louie MJ, Nicholls SJ, Lincoff AM, Nissen SE. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. J Clin Lipidol. 2024 Jan-Feb;18(1):e59-e69.
361. Mancini GBJ, Lincoff M, Goldberg AC, Broestl C, Li N, Duell, PB, i wsp. , Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients aged ≥ 75 years stratified by Varying Statin Exposure: Results from Phase 3 Studies of Bempedoic Acid. J Am Heart Assoc 2026; 15(13):e04789
362. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, Paneni F, Parini P, Pirro M, Reiner Ž, Vrablik M, Escobar C. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Prog Cardiovasc Dis. 2023 Jul-Aug;79:2-11.
363. Paponja K, Pećin I, Reiner Ž, Banach M. Bempedoic acid: new evidence and recommendations on use. Curr Opin Lipidol. 2024 Feb 1;35(1):41-50.
364. Dyrbuś K, Gąsior M, Penson P, Ray KK, Banach M. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? J Clin Lipidol. 2020 Jan-Feb;14(1):16-27.
365. Ciccarelli G, D'Elia S, De Paulis M i wsp. Lipid Target in Very High-Risk Cardiovascular Patients: Lesson from PCSK9 Monoclonal Antibodies. Diseases. 2018; 6: 22.
366. Di Giacomo-Barbagallo F, Andreychuk N, Scicali R, Gonzalez-Lleó A, Piro S, Masana L, Ibarretxe D. Inclisiran, Reasons for a Novel Agent in a Crowded Therapeutic Field. Curr Atheroscler Rep. 2025;27(1):25.
367. Raal FJ, Kallend D, Ray KK i wsp. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 382: 1520-1530.

Uncorrected Proof

368. Ray KK, Wright RS, Kallend D i wsp. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med 2020; 382: 1507-1519.
369. Banach M, Kaźmierczak J, Mitkowski P, Wita K, Broncel M, Gąsior M, Gierlotka M, Gil R, Jankowski P, Niewada M, Witkowski A. Which patients at risk of cardiovascular disease might benefit the most from inclisiran? Polish experts' opinion. The compromise between EBM and possibilities in healthcare. Arch Med Sci. 2022 Mar 17;18(3):569-576.
370. Taub PR, Gutierrez A, Wewers D, Garcia Cantu E, Cao H, Deck C, Lesogor A, Ott D, Mena-Madrazo J, Zang X, Wright RS. Safety and Lipid-Lowering Efficacy of Inclisiran Monotherapy in Patients Without ASCVD: The VICTORION-Mono Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2025;86(3):196-208.
371. Koren MJ, Rodriguez F, East C, Toth PP, Watwe V, Abbas CA, Sarwat S, Kleeman K, Kumar B, Ali Y, Jaffrani N. An "Inclisiran First" Strategy vs Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2024 May 21;83(20):1939-1952.
372. Landmesser U, Laufs U, Schatz U, Winzer EB, Nowak B, Kassner U, Gouni-Berthold I, Esteban A, Lubyayi L, Krueger A, Streich JH, Hentschke C, Achouba A, Banach M. Design and rationale of the VICTORION-Difference study: A phase 4 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess inclisiran's early efficacy, safety, tolerability, as well as its impact on quality of life in individuals with hypercholesterolemia. Am Heart J. 2025 Nov;289:117-126.
373. Landmesser U, Laufs U, Schatz U, Winzer EB, Nowak B, Kassner U, Gouni-Berthold I, Esteban A, Lubyayi L, Krueger A, Hentschke C, Wilke A, Winkelmann BR, Achouba A, Banach M. Inclisiran-based treatment strategy in hypercholesterolaemia: the VICTORION-Difference trial. Eur Heart J. 2025 Aug 30:ehaf685.
374. Burnett H, Cichewicz A, Natani H, Bhowmik D, Buesch K, Fahrbach K, Reichelt A, Neupane B, Pierre V, Jindal R. Comparative Efficacy of Nonstatin Lipid-Lowering Therapies in Patients With Hypercholesterolemia at Increased Cardiovascular Risk: An Updated Network Meta-Analysis. J Cardiovasc Pharmacol. 2025 Sep 1;86(3):251-258.
375. Banach, M, Carro A, Schulte, D. et al. Effectiveness Of Ldl-C Lowering With Alirocumab And Inclisiran In A Clinical Practice Setting. J Am Coll Cardiol 2026; 87(13_Supplement): A271, doi: 10.1016/j.jacc.2026.02.673
376. Desai NR, Van Hise N, Niu C, Ghera E, McElligott S. The Adherence and LDL-C Lowering Effect of Inclisiran Among Patients Who Received Treatment at Outpatient Clinics. Circulation 2023; 148, Number Suppl_1; doi: 10.1161/circ.148.suppl_1.16180.
377. Popadic L, Ma X, Ali Y, Kumparatana P, Wei Y, McElligott S, Niu X, Treatment Patterns Among Early Inclisiran vs Anti–PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. J Clin Lipidol 2024; 18(4): e515-e516.
378. 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 Apr 13;376(15):1430-1440.
379. Briani F, Bagli M, Venturi G, Bacchion F, Mugnolo A. "Inclisiran: Early LDL-C target achievement in a real-life population". Atheroscler Plus. 2025 Jan 28;59:54-58.
380. Khan SA, Naz A, Masoo MQ i wsp. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2020; 134: 69-73.
381. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L i wsp. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. Atherosclerosis 2020; 313: 76-80.
382. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, Landmesser U, Schwartz GG, Lawrence D, Friedman A, Garcia Conde L, Wright RS; ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. Eur Heart J. 2023 Jan 7;44(2):129-138.
383. Pirillo A, Catapano AL. CETP Renaissance with Obicetrapib. Curr Atheroscler Rep. 2026 Apr 29;28(1):43.

Uncorrected Proof

384. Toth PP, Banach M. Obicetrapib, CETP inhibition, and atherosclerosis: there is light at the end of the tunnel. J Lipid Res. 2026 Mar 26;67(5):101029.
385. Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ, Round P, Ford J, Saleheen D, Rader DJ, Brewer HB, Barter PJ. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):452-60.
386. Nicholls, S.J., Ditmarsch, M., Kastelein, J.J. et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. Nat Med 2022; 28, 1672–1678.
387. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Nelson AJ, Kling D, Hsieh A, Curcio DL, Maki KC, Davidson MH, Nicholls SJ. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. J Clin Lipidol. 2023 Jul-Aug;17(4):491-503.
388. Impact of Obicetrapib and Obicetrapib Plus Repatha on Lp(a) Levels (VINCENT); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06496243
389. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, Navar AM, Nissen SE, Goldberg AC, Brunham LR, Curcio D, Wuerdeman E, Neild A, Kling D, Hsieh A, Dicklin MR, Ference BA, Laufs U, Banach M, Mehran R, Catapano AL, Davidson MH. Obicetrapib on top of maximally tolerated lipid-modifying therapies in participants with or at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease: rationale and designs of BROADWAY and BROOKLYN. Am Heart J. 2024 Aug;274:32-45.
390. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, Navar AM, Nissen SE, Harada-Shiba M, Curcio DL, Neild A, Kling D, Hsieh A, Butters J, Ference BA, Laufs U, Banach M, Mehran R, Catapano AL, Huo Y, Szarek M, Balinskaite V, Davidson MH; BROADWAY Investigators. Safety and Efficacy of Obicetrapib in Patients at High Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2025 Jul 3;393(1):51-61.
391. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, Navar AM, Nissen SE, Goldberg AC, Brunham LR, Wuerdeman E, Neild AL, Kling D, Hsieh A, Butters J, Ference BA, Laufs U, Banach M, Mehran R, Catapano AL, Szarek M, Balinskaite V, Davidson MH. Obicetrapib in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the BROOKLYN randomized clinical trial. Nat Med. 2026 Mar;32(3):1052-1060.
392. Sarraju A, Brennan D, Hayden K, Stronczek A, Goldberg AC, Michos ED, McGuire DK, Mason D, Tercek G, Nicholls SJ, Kling D, Neild AL, Kastelein J, Davidson M, Ditmarsch M, Nissen SE. Fixed-dose combination of obicetrapib and ezetimibe for LDL cholesterol reduction (TANDEM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2025 May 17;405(10491):1757-1768.
393. A Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib/Ezetimibe 10 mg Fixed-Dose Combination or Obicetrapib 10 mg Daily on Top of Guideline-Recommended Lipid-Lowering Therapy in Participants With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (RUBENS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT07219602
394. Araujo B, Arrighini GS, Queiroga F, et al. Am J Prev Cardiol. 2025;24:101303.
395. Matteucci A, Di Fusco SA, Bonanni M, Marino G, Fedele S, Nardi F, Colivicchi F. Comparative efficacy and safety of obicetrapib vs bempedoic acid on top of statin therapy: A network meta-analysis. J Clin Lipidol. 2026 Feb 26:S1933-2874(26)00050-4. doi: 10.1016/j.jacl.2026.02.018.
396. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ray KK, Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kling D, Hsieh A, Szarek M, Kastelein JJ, Davidson MH. Impact of Obicetrapib on Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk Patients: A Pooled Analysis. J Am Coll Cardiol. 2025 Oct 7;86(14):1046-1056.
397. Cardiovascular Outcome Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib in Patients With Cardiovascular Disease (PREVAIL). https://clinicaltrials.gov/study/nct05202509
398. McCarthy CP, Ballantyne CM, Blankstein R, Budoff MJ, Ditmarsch M, Gibson CM, Kastelein JJP, Navar AM, Nicholls SJ, Ray KK, Shirodaria C, Williams MC, Januzzi JL Jr. Rationale and design of the REMBRANDT trial: A phase 3 study to evaluate the effect of obicetrapib/ezetimibe on coronary plaque characteristics. Am Heart J. 2025 Dec;290:325-338.

Uncorrected Proof

399. Arnaboldi L, Tang Z, Ferri N, Corsini A. New frontiers in the treatment of hypercholesterolaemia: oral inhibition of PCSK9. Eur Heart J Suppl. 2026 Mar 11;28(Suppl 5):v95-v99.
400. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, Mendizabal G, Mitchel Y, Catapano AL. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. J Am Coll Cardiol. 2023 Apr 25;81(16):1553-1564.
401. Navar AM, Mikhailova E, Catapano AL, Banka P, Blom DJ, Cadena A, Kourpanidis S, Lepor NE, Tsukamoto K, Mendizabal G, Nunez J, Zhang W, Zhu P, Zhuo M, Ballantyne CM; CORALreef Lipids Investigators. A Placebo-Controlled Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide. N Engl J Med. 2026 Feb 5;394(6):529-539.
402. Ballantyne CM, Gellis L, Tardif JC, Banka P, Navar AM, Asprusten EA, Scott R, Stroes ESG, Froman S, Mendizabal G, Wang F, Catapano AL. Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2026 Jan 13;335(2):129-139.
403. Catapano AL, Mikhailova E, Navar AM, Banka P, Corral P, Saxena M, Steg PG, Verma S, Kordahi AY, Mendizabal G, Zhu P, Ballantyne CM; CORALreef AddOn Investigators. Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide Versus Oral Nonstatin Therapies: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2026 Mar 30:S0735-1097(26)05832-8.
404. Vega RB, O'Mahony G, Barbour AM, Yu H, Knöchel J, Brengdahl J, et al. Laroprovstat, the First Oral Small-Molecule PCSK9 Inhibitor for the Treatment of Hypercholesterolemia: Results From a Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Trial in Treatment-Naive Patients. Circulation 2026; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.07597
405. Koren MJ, Vega RB, Agrawal N, Xu Y, Barbour AM, Yu H, Wallerstedt E, Carter D, Middlemiss J, Twaddle L, McCarthy MC, Rosenmeier JB. An Oral PCSK9 Inhibitor for Treatment of Hypercholesterolemia: The PURSUIT Randomized Trial. J Am Coll Cardiol. 2025 Jun 3;85(21):1996-2007.
406. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. Diabet Med 2014;31:2-14.
407. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351-364.
408. 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.
409. He L, Wickremasingha P, Lee J, i wsp. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. Diabetes Res Clin Pract 2014;104:401-409.
410. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. Am J Cardiol 2008;101:20B-26B.
411. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis 2010;210:353–361.
412. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, i wsp. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255–2267.
413. HPS2-THRIVE Collaborative Group; 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 Jul 17;371(3):203-12.
414. Hageman SHJ, Kaptoge S, de Vries TI, Lu W, Kist JM, van Os HJA, et al. Prediction of individual lifetime cardiovascular risk and potential treatment benefit: development and recalibration of the LIFE-CVD2 model to four European risk regions. Eur J Prev Cardiol. 2024 Oct 10;31(14):1690-1699. doi: 10.1093/eurjpc/zwae174.
415. Banach M, Penson PE. Adherence to statin therapy: it seems we know everything, yet we do nothing. Eur Heart J Open. 2022 Oct 26;2(6):oeac071.

Uncorrected Proof

416. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al.; EUROASPIRE V collaborators. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis. 2019 Jun;285:135-146.
417. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferrières J, Laufs U, Mostaza JM, Nanchen D, Rietzschel E, Strandberg T, Toplak H, Visseren FLJ, Catapano AL; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. Lancet Reg Health Eur. 2023 Apr 5;29:100624.
418. Brandts J, Barkas F, De Bacquer D, Jennings C, De Backer GG, Kotseva K, Ryden L, Lip GYH, Erlund I, Ganly S, Vihervaara T, Adamska A, Abreu A, Almahmeed W, Ambari AM, Ge J, Hasan-Ali H, Huo Y, Jankowski P, Jimenez RM, Li Y, Zuhdi ASM, Makubi A, Mbakwem AC, Mbau L, Estrada JLN, Ogah OS, Ogola EN, Quintero-Baiz A, Sani MU, Liprandi MIS, Tan JWC, Triana MAU, Yeo TJ, Wood D, McEvoy JW, Ray KK. International patterns in lipid management and implications for patients with coronary heart disease: results from the INTERASPIRE study. Eur J Prev Cardiol. 2025 Aug 12:zwaf388. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf388.
419. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, Heo JH, Rha SW, Cho YH, Lee SJ, Ahn CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2022 Jul 30;400(10349):380-390.
420. Nowowiejska-Wiewióra A, Wita K, Mędrala Z, Tomkiewicz-Pająk L, Bujak K, Mizia-Stec K, Brzychczy P, Gąsior M, Gąsior Z, Kulbat A, Kalarus Z, Wojakowski W, Trzeciak P, Witkowski A, Banach M, Legutko J. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. Kardiol Pol. 2023;81(4):359-365.
421. Lee SJ, Joo JH, Park S, Kim C, Choi DW, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Nam CM, Hong MK. Combination Lipid-Lowering Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2023 Aug 1;82(5):401-410.
422. Jang JY, Kim S, Cho J, Chun SY, You SC, Kim JS. Comparative effectiveness of moderate-intensity statin with ezetimibe therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with acute coronary syndrome: a nationwide cohort study. Sci Rep. 2024 Jan 8;14(1):838.
423. Banach M, Surma S, Bielecka-Dąbrowa A, Gierlotka M, Główczynska R, Jankowski P, Jóźwiak J, Kubica J, Streb W, Szymanski FM, Tomasik T, Gil R. Rosuvastatin-based combination treatment with acetylsalicylic acid or ezetimibe in the management of patients at high and very high cardiovascular risk. Expert opinion paper of the Polish Lipid Association 2025. Arch Med Sci. 2025 Jan 7;21(1):1-15.
424. Zhu Y, Hu H, Yang J, Yao Q, Xu H, Yu Y, Liu T, Lin S. The efficacy and safety of statin in combination with ezetimibe compared with double-dose statin in patients with high cardiovascular risk: A meta-analysis. Bosn J Basic Med Sci. 2020 May 1;20(2):169-182.
425. Rivera FB, Cha SW, Varona MC, Fernandez Co EM, Magalong JV, Aparece JP, De Oliveira-Gomes D, Kaur G, Gulati M. Atherosclerotic coronary plaque regression from lipid-lowering therapies: A meta-analysis and meta-regression. Am J Prev Cardiol. 2024 Mar 11;18:100645.
426. Iatan I, Guan M, Humphries KH, Yeoh E, Mancini GBJ. Atherosclerotic Coronary Plaque Regression and Risk of Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Updated Meta-Regression Analysis. JAMA Cardiol. 2023 Oct 1;8(10):937-945.
427. Zhang YJ, Xu M, Duan JQ, Wang DJ, Han SL. Effect of ezetimibe-statin combination therapy vs. statin monotherapy on coronary atheroma phenotype and lumen stenosis in patients with coronary artery disease: a meta-analysis and trial sequential analysis. Front Pharmacol. 2024 May 13;15:1343582.
428. Jun JE, Jeong IK, Ahn KJ i wsp. Combination of lowor moderate-intensity statin and ezetimibe vs. highintensity statin monotherapy on primary prevention of cardiovascular disease and all-cause death: a propensity- matched nationwide cohort study. Eur J Prev Cardiol 2024; 31: 1205-1213.

Uncorrected Proof

429. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. Clin Res Cardiol. 2022 Mar;111(3):243-252.
430. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.
431. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, Schindler TH, Latina J, Schulman SP, Gerstenblith G. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. Circulation. 2020 Jul 28;142(4):419-421.
432. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, Kadariya D, Ravindra K, Markley R, Park TS, Potere N, Van Tassell BW, Abbate A. Alirocumab in Acute Myocardial Infarction: Results From the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AlirocRT). J Cardiovasc Pharmacol. 2019 Sep;74(3):266-269.
433. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, Schwartz GG, Landmesser U, Garcia Conde L, Wright RS; ORION-11 Investigators. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. Eur Heart J. 2022 Dec 21;43(48):5047-5057.
434. Banach M, Surma S, Toth PP; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease - the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? Arch Med Sci. 2023 Nov 2;19(6):1602-1615.
435. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S i wsp. Does the Polypill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? A Systematic Review. Pharmaceutics 2020; 12: 190.
436. Selak V, Webster R, Stepien S i wsp. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. Heart 2019; 105: 42-48.
437. Pappa E, Rizos CV, Filippatos TD i wsp, Emerging Fixed-Dose Combination Treatments for Hyperlipidemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019; 24: 315-322.
438. Nikolic D, Castellino G, Banach M, Toth PP, Ivanova E, Orekhov AN, Montalto G, Rizzo M. PPAR Agonists, Atherogenic Dyslipidemia and Cardiovascular Risk. Curr Pharm Des. 2017 Mar 26;23(6):894-902.
439. 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 Aug 22;308(8):804-11.
440. Keech A, Simes RJ, Barter P i wsp. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type diabetes mellitus (the FIELD study): a randomised controlled study. Lancet, 2005;366:1849-1861.
441. ACCORD Study Group. Ginsberg HM, Lovato LC i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2010;362:1563-1574.
442. 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 Apr 1;2(4):370-380.
443. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. Cardiovasc Diabetol. 2020 Mar 5;19(1):28.

Uncorrected Proof

444. Jang Y, Kim BJ, Jeong YW, Kang DR, Koh KK, Nordestgaard BG, Han SH. Fenofibrate plus statin and ASCVD risk by triglyceride-rich lipoprotein cholesterol in 70,000 patients. J Lipid Res. 2026 May;67(5):101024.
445. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarenco P, Blom DJ, Brinton EA, Eckel RH, Elam MB, Felicio JS, Ginsberg HN, Goudev A, Ishibashi S, Joseph J, Kodama T, Koenig W, Leiter LA, Lorenzatti AJ, Mankovsky B, Marx N, Nordestgaard BG, Páll D, Ray KK, Santos RD, Soran H, Susekov A, Tendera M, Yokote K, Paynter NP, Buring JE, Libby P, Ridker PM; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022 Nov 24;387(21):1923-1934.
446. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol, LDL cholesterol, and apoB absolute mass changes explain results of the PROMINENT trial. Atherosclerosis. 2024 Jun;393:117556.
447. Banach M, Surma S, Dzida G, Jóźwiak J, Okopień B, Rysz J et al. The prevention opportunities of retinopathy in diabetic patients – position paper endorsed by the Polish Lipid Association. Archives of Medical Science. 2024;20(6):1754–69.
448. Preiss D, Logue J, Sammons E, Zayed M, Emberson J, Wade R, Wallendszus K, Stevens W, Cretney R, Harding S, Leese G, Currie G, Armitage J. Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. NEJM Evid. 2024 Aug;3(8):EVIDoa2400179.
449. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, i wsp.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019; 380: 11–22.
450. Budoff MJ, Muhlestein JB, Bhatt DL, Le Pa VT, May HT, Shaikh K, Shekar C, Kinninger A, Lakshmanan S, Roy SK, Tayek J, Nelson JR. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: a prospective, placebo-controlled randomized trial (EVAPORATE): interim results. Cardiovasc Res. 2021 Mar 21;117(4):1070-1077.
451. Elajami TK, Abushamat LA, Ballantyne CM. Eicosapentaenoic acid ethyl ester cardioprotection: beyond triglycerides. Eur Heart J. 2026 May 8:ehag287. doi: 10.1093/eurheartj/ehag287.
452. Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, Granowitz C, Doyle RT Jr, Juliano RA, Philip S. Effects of Icosapent Ethyl (Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester) on Atherogenic Lipid/Lipoprotein, Apolipoprotein, and Inflammatory Parameters in Patients With Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein (from the ANCHOR Study). Am J Cardiol. 2019 Sep 1;124(5):696-701.
453. Miller M, Bhatt DL, Brinton EA, Jacobson TA, Steg PG, Ketchum SB, Pineda AL, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators*. Icosapent ethyl reduces CVD risk in cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: REDUCE-IT CKM. Am J Prev Cardiol. 2025 Dec 19;25:101387.
454. 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 Jan 3;380(1):23-32.
455. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Ridker PM, Ray KK, Katona BG, Himmelmann A, Loss LE, Rensfeldt M, Lundström T, Agrawal R, Menon V, Wolski K, Nissen SE. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2268-2280.
456. Olshansky B, Bhatt DL, Miller M, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Kowey PR, Reiffel JA, Tardif JC, Ballantyne CM, Chung MK; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Benefits of Icosapent Ethyl in Patients With and Without Atrial Fibrillation in REDUCE-IT. J Am Heart Assoc. 2023 Mar 7;12(5):e026756.
457. Sarker J, Kim M, Patton S, Radwański PB, Munger MA, Kim K. Comparative Risk of Atrial Fibrillation Onset in Statin-Treated Patients Initiating Icosapent Ethyl and Omega-3 Acid Ethyl Esters: A Retrospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2025 Aug 5;14(15):e038846.

Uncorrected Proof

458. Rocha NA, East C, Zhang J i wsp. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. Curr Atheroscler Rep. 2017; 19: 62.
459. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Katsiki N, Reiner Ž, Banach M, Pirro M, Atkin SL. Effect of fenofibrate on plasma apolipoprotein C-III levels: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. BMJ Open. 2019 Feb 22;8(11):e021508.
460. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A i wsp. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis Supp. 2017; 28: e1–e2.
461. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty PM, Hughes SG, Gaudet D, Hegele RA, O'Dea LSL, Stroes ESG, Tsimikas S, Witztum JL; COMPASS study group. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 May;9(5):264-275.
462. Witztum JL, Daniel Gaudet D, Freedman SD i wsp. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. N Engl J Med 2019; 381: 531-542.
463. Alexander VJ, Jones R, Watts L, Xia S, Tsimikas S. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: Long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. J Clin Lipidol. 2023 May-Jun;17(3):342-355.
464. Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, Oral EA, Hegele RA, Stroes ESG, Witztum JL, Tsimikas S. Volanesorsen to Prevent Acute Pancreatitis in Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2024 Feb 1;390(5):476-477.
465. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. New England Journal of Medicine 2024;390:1781-1792.
466. Marston NA, Bergmark BA, Alexander VJ et al. Olezarsen for Managing Severe Hypertriglyceridemia and Pancreatitis Risk. New England Journal of Medicine 2026; doi: 10.1056/NEJMoa2512761.
467. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimerman A, Moura FA, Kang YM, Weinland J, Murphy SA, Goodrich EL, Zhang S, Li D, Banach M, Stroes E, Lu MT, Tsimikas S, Giugliano RP, Sabatine MS; Essence–TIMI 73b Investigators. Targeting APOC3 with Olezarsen in Moderate Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2025 Oct 2;393(13):1279-1291.
468. Marston NA, Bergmark BA, Prohaska TA, Moura FA, Zimerman A, Alexander VJ, Kang YM, Weinland J, Ran X, Murphy SA, Zhang S, Li D, Banach M, Stroes ESG, Kiss R, Gaudet D, Vrablik M, Goudev A, Bax JJ, Budoff MJ, Foldyna B, Lu MT, Tsimikas S, Giugliano RP, Sabatine MS. Effect of APOC3 Inhibition With Olezarsen on Coronary Atherosclerosis: Essence-TIMI 73b Imaging Study. Circulation. 2026 May 19;153(20):1539-1548.
469. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA et al. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. N Engl J Med 2025;392:127-137.
470. Watts GF, Hegele RA, Rosenson RS, Goldberg IJ, Gallo A, Mertens A, Baass A, Zhou R, Muhsin M, Hellawell J, Gaudet D, Leeper NJ; PALISADE Study Group. Temporal Effects of Plozasiran on Lipids and Lipoproteins in Persistent Chylomicronemia. Circulation. 2025 Mar 11;151(10):733-736.
471. Gaudet D, Pall D, Watts GF et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiology 2024;9:620-630.
472. Stitziel NO, Khera AV, Wang X et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. JACC 2017;69:2054-2063.
473. Luo F, Das A, Khetarpal SA et al. ANGPTL3 inhibition, dyslipidemia, and cardiovascular diseases. Trends in Cardiovascular Medicine 2024;34:215-222.
474. Ray KK, Linnebjerg H, Michael LF et al. Effect of ANGPTL3 Inhibition With Solbinsiran in Preclinical and Early Human Studies. JACC 2025;85:1803-1818.
475. Ray KK, Oru E, Rosenson RS, Jones J, Ma X, Walgren J, Haupt A, Verma S, Gaudet D, Nicholls SJ, Ruotolo G. Durability and efficacy of solbinsiran, a GalNAc-conjugated siRNA targeting ANGPTL3, in adults with mixed dyslipidaemia (PROLONG-ANG3): a double-blind, randomised, placebo-

Uncorrected Proof

controlled, phase 2 trial. Lancet. 2025 May 3;405(10489):1594-1607. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00507-0.
476. Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA et al. Zodasiran, an RNAi Therapeutic Targeting ANGPTL3, for Mixed Hyperlipidemia. N Engl J Med 2024;391:913-925.
477. Raal FJ, Bergeron J, Gaudet D et al. Zodasiran, an RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for treating patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (GATEWAY): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2026;14(2):123-136.
478. Raal FJ, Bergeron J, Gaudet D, Rosenson RS, Sullivan DR, Turner T, Hegele RA, Ballantyne CM, Knowles JW, Leeper NJ, Goldberg IJ, Zhou R, Muhsin M, Hellawell J, Hamilton J, Watts GF. Zodasiran, an RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for treating patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (GATEWAY): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026 Feb;14(2):123-136.
479. Watts GF, Scott R, Sullivan D, Baker J, Clifton P, Hamilton J, Given B, Melquist S, Zhou R, Gaudet D, Goldberg IJ, Knowles JW, Leeper NJ, Hegele RA, Ballantyne CM. Zodasiran for cholesterol and triglyceride lowering in patients with hyperlipidemia: final report of phase 1 basket trial. Nat Med. 2026 Apr;32(4):1432-1443.
480. Cummings BB, Joing MP, Bouchard PR et al. Safety and efficacy of a novel ANGPTL4 inhibitory antibody for lipid lowering: results from phase 1 and phase 1b/2a clinical studies. The Lancet 2025;405:1923-1934.
481. Mitrovic B, Gluvic ZM, Obradovic M, Radunovic M, Rizzo M, Banach M, Isenovic ER. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? Arch Med Sci. 2023;19(4):884-894.
482. Cantero I, Abete I, Bullón-Vela V, Crujeiras AB, Casanueva FF, Zulet MA, Martinez JA. Fibroblast growth factor 21 levels and liver inflammatory biomarkers in obese subjects after weight loss. Arch Med Sci. 2022;18(1):36-44.
483. DeFrees S, Wang ZG, Xing R et al. GlycoPEGylation of recombinant therapeutic proteins produced in Escherichia coli. Glycobiology 2006;16:833-43.
484. Bailey NN, Peterson SJ, Parikh MA, Jackson KA, Frishman WH. Pegozafermin Is a Potential Master Therapeutic Regulator in Metabolic Disorders: A Review. Cardiol Rev 2025;33:402-406.
485. Bhatt DL, Bays HE, Miller M et al. The FGF21 analog pegozafermin in severe hypertriglyceridemia: a randomized phase 2 trial. Nat Med 2023;29:1782-1792.
486. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Bhatt DL, Alkhouri N, Frias JP, Bedossa P, Harrison SA, Lazas D, Barish R, Gottwald MD, Feng S, Agollah GD, Hartsfield CL, Mansbach H, Margalit M, Abdelmalek MF. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegozafermin in NASH. N Engl J Med. 2023 Sep 14;389(11):998-1008.
487. Laufs U, K.G., Ginsberg HN, et. al.: Clinical review on triglycerides. Eur Heart J 2020; 41: 99-109.
488. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. Adv Intern Med 1992; 37: 249-273.
489. Paquette M, Bernard S. The evolving story of multifactorial chylomicronemia syndrome. Front Cardiovasc Med 2022; 9: 886266.
490. Chait A. Multifactorial chylomicronemia syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2024; 31: 78-83.
491. Tsimikas S. Anti-apoC-III therapies and implications for treatment of pancreatitis and cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep 2025; 27: 103.
492. D'Erasmo L, Tramontano D, Di Costanzo A, et al. Contemporary management of familial and multifactorial chylomicronemia syndromes in Italy: insights from the National LIPIGEN Registry. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2025; 45: 2264-76.
493. Gallo A, Beliard S, D'Erasmo L, Bruckert E. Familial chylomicronemia syndrome (FCS). Recent data on diagnosis and treatment. Curr Atheroscler Rep 2020; 22: 63 doi.org/10.1007/S1883-020-00885-1.

Uncorrected Proof

494. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L; patients and families living with FCS. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. J Clin Lipidol. 2018;12(4):908-919.
495. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105(12):3613–82.
496. Barone Gibbs B, Hivert MF, Jerome GJ, Kraus WE, Rosenkranz SK, Schorr EN, et al. Physical Activity as a Critical Component of First-Line Treatment for Elevated Blood Pressure or Cholesterol: Who, What, and How?: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2021 Aug;78(2):e26-e37.
497. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, Toth PP, Morgan RT, Tondt J, et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. J Clin Lipidol. 2024 May;18(3):e320–50.
498. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. J Clin Lipidol. 2015 Nov;9(6):S1-S122.e1.
499. Hamaya R, Shiroma EJ, Moore CC, Buring JE, Evenson KR, Lee IM. Time- vs Step-Based Physical Activity Metrics for Health. JAMA Intern Med. 2024 Jul 1;184(7):718.
500. Cheng SWM, Alison JA, Stamatakis E, Dennis SM, McKeough ZJ. Validity and Accuracy of Step Count as an Indicator of a Sedentary Lifestyle in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Phys Med Rehabil. 2023 Aug;104(8):1243–52.
501. Banach M, Lewek J, Surma S, Penson PE, Sahebkar A, Martin SS, et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2023 Dec 21;30(18):1975–85.
502. Ding D, Nguyen B, Nau T, Luo M, Del Pozo Cruz B, Dempsey PC, et al. Daily steps and health outcomes in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis. Lancet Public Health. 2025 Aug;10(8):e668–81.
503. Narkbunnam R, Chareancholvanich K, Achawakulthep C, Awirotananon K, Pornrattanamaneewong C. Dose-response association between daily step count and health-related outcomes in older adults: a nationwide cross-sectional study in Thailand. BMC Geriatr. 2026 May 18;26(1):933.
504. Eijsvogels TMH, Kim JH, Aengevaeren VL, D'Ascenzi F, Churchill TW, Dineen EH, et al. Masters Athletes With Abnormal Cardiovascular Findings: A Clinical Consensus Statement of the European Association of Preventive Cardiology of the ESC and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2026 Jul 21;88(3):389-411.
505. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. Med Sci Sports Exerc. 2019 Jun;51(6):1270–81.
506. Brown TM, Pack QR, Aberegg E, Brewer LC, Ford YR, Forman DE, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation Programs: 2024 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2025 Mar 1;45(2):E6-E25.
507. Lane-Cordova AD, Jerome GJ, Paluch AE, Bustamante EE, LaMonte MJ, Pate RR, et al. Supporting Physical Activity in Patients and Populations During Life Events and Transitions: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022 Jan 25;145(4):e117-e128.
508. Stens NA, Bakker EA, Mañas A, Buffart LM, Ortega FB, Lee D chul, et al. Relationship of Daily Step Counts to All-Cause Mortality and Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol. 2023 Oct;82(15):1483–94.
509. Del Pozo Cruz B, Ahmadi MN, Lee IM, Stamatakis E. Prospective Associations of Daily Step Counts and Intensity With Cancer and Cardiovascular Disease Incidence and Mortality and All-Cause Mortality. JAMA Intern Med. 2022 Nov 1;182(11):1139.

Uncorrected Proof

510. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. Angiology. 2009 Oct-Nov;60(5):614-32.
511. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. The Lancet. wrzesień 2024;404(10459):1255–64.
512. Sosnowska B, Toth PP, Razavi AC, Remaley AT, Blumenthal RS, Banach M. 2024: The Year in Cardiovascular Disease - The Year of Lipoprotein(a) – Research Advances and New Findings. Arch Med Sci. 2025 Feb 22;21(2):355-373.
513. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. J Clin Invest. 1 lipiec 1992;90(1):52–60.
514. Perombelon YF, Soutar AK, Knight BL. Variation in lipoprotein(a) concentration associated with different apolipoprotein(a) alleles. J Clin Invest. 1 kwiecień 1994;93(4):1481–92.
515. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. Atherosclerosis. maj 2022;349:17–35.
516. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, i in. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. N Engl J Med. 24 grudzień 2009;361(26):2518–28.
517. Schachtl-Riess JF, Kheirkhah A, Grüneis R, Di Maio S, Schoenherr S, Streiter G, i in. Frequent LPA KIV-2 Variants Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Protect Against Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. sierpień 2021;78(5):437–49.
518. Chemello K, Blom DJ, Marais AD, Lambert G, Blanchard V. Genetic and Mechanistic Insights into the Modulation of Circulating Lipoprotein (a) Concentration by Apolipoprotein E Isoforms. Curr Atheroscler Rep. czerwiec 2022;24(6):399–405.
519. Hoekstra M, Chen HY, Rong J, Dufresne L, Yao J, Guo X, i in. Genome-Wide Association Study Highlights APOH as a Novel Locus for Lipoprotein(a) Levels—Brief Report. Arterioscler Thromb Vasc Biol. styczeń 2021;41(1):458–64.
520. Burzyńska M, Jankowski P, Babicki M, Banach M, Chudzik M. The prevalence of hyperlipoproteinemia(a) in outpatient cardiology clinic patients of European ancestry: results from a STAR-Lp(a) cross-sectional study. Pol Arch Intern Med. 2024 Nov 28;134(11):16860.
521. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Chapman MJ, Packard CJ, i in. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL. J Am Coll Cardiol. styczeń 2024;83(3):385–95.
522. Marston NA, Melloni GEM, Murphy SA, Morze J, Kamanu FK, Ellinor PT, i in. Per-Particle Cardiovascular Risk of Lipoprotein(a) vs Non-Lp(a) Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins. J Am Coll Cardiol. styczeń 2024;83(3):470–2.
523. Tsimikas S, Bittner V. Particle Number and Characteristics of Lipoprotein(a), LDL, and apoB. J Am Coll Cardiol. styczeń 2024;83(3):396–400.
524. Strandkjær N, Hansen MK, Nielsen ST, Frikke-Schmidt R, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, i in. Lipoprotein(a) Levels at Birth and in Early Childhood: The COMPARE Study. J Clin Endocrinol Metab. 18 styczeń 2022;107(2):324–35.
525. Rocha VZ, Santos RD. The mysterious lipoprotein(a): moving towards further understanding of its atherogenic role. Eur J Prev Cardiol. 17 październik 2024;zwae321.
526. Bytyci I, Toth PP, Bytyqi S, Henein M, Banach M. Worldwide Patterns for Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis.Circulation 2025;152(25); 4392821; doi: 10.1161/CIR.0000000000001403
527. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, i in. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. styczeń 2022 [cytowane 17 czerwiec 2024];42(1). Dostępne na: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATV.0000000000000147

Uncorrected Proof

528. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, i in. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Atherosclerosis. czerwiec 2023;374:107–20.
529. Kronenberg F, Bedlington N, Ademi Z, Geantă M, Silberzahn T, Rijken M, i in. The Brussels International Declaration on Lipoprotein(a) Testing and Management. Atherosclerosis. 2025 Jul;406:119218. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119218.
530. Banach M, Magiera J, Sosnowska B, Mierczak K, Bielecka-Dabrowa A, Kowalska A, Stus M, Wlodarczyk P. Cardiovascular Risk Burden and Preventive Care Gaps in Young and Middle-Aged Adults: Real-World Data from Two Polish National Prevention Programs. Presentation at the American College of Cardiology Congress, 2027, Houston, USA.
531. Harb T, Ziogos E, Blumenthal RS, Gerstenblith G, Leucker TM. Intra-individual variability in lipoprotein(a): the value of a repeat measure for reclassifying individuals at intermediate risk. Eur Heart J Open. 2024;4(5):oeae064.
532. Deshotels MR, Sun C, Nambi V, Virani SS, Matsushita K, Yu B, i in. Temporal Trends in Lipoprotein(a) Concentrations: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Am Heart Assoc. listopad 2022;11(21):e026762.
533. Awad K, Mahmoud AK, Abbas MT, Alsidawi S, Ayoub C, Arsanjani R, i in. Intra-individual variability in lipoprotein(a) levels: findings from a large academic health system population. Eur J Prev Cardiol. 14 lipiec 2025;32(9):716–21.
534. Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, Dixon DL, Ferdinand KC, Gidding SS, i in. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. J Clin Lipidol 2024;18(3):e308–19.
535. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. Atherosclerosis. 2022 Aug;355:76-82.
536. Palmer CA, Avery CL, Ballantyne CM, Graff M, Hoogeveen RC, Jukic AM, Conners KM. Heterogeneity in Lipoprotein(a) Profile Changes Across the Menopausal Transition. medRxiv [Preprint]. 2026 Mar 25:2026.03.23.26349133. doi: 10.64898/2026.03.23.26349133.
537. Reyes MP, Razavi AC, Bhatia HS. Association of lipoprotein(a) with ASCVD risk in women by menopausal status: the UK Biobank. Am J Prev Cardiol. 2026 Feb 6;26:101465. doi: 10.1016/j.ajpc.2026.101465.
538. Castillo-Córdoba EM, Mitta A, Romeo FJ. Lipoprotein(a) in selected autoimmune diseases: A systematic review of cardiovascular implications and anti-inflammatory interventions. J Clin Lipidol. 2026 Apr 9:S1933-2874(26)00104-2. doi: 10.1016/j.jacl.2026.04.005.
539. Small AM, Pournamdari A, Melloni GEM, Scirica BM, Bhatt DL, Raz I, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS, Peloso GM, Marston NA, Natarajan P. Lipoprotein(a), C-Reactive Protein, and Cardiovascular Risk in Primary and Secondary Prevention Populations. JAMA Cardiol. 2024 Apr 1;9(4):385-391.
540. Banach M, Bytyci I, Chudzik M for the STAR (Specialist Care Patients)-Lp(a) Study. The real-life prevalence and risk factors of elevated CRP in patients from cardiology outpatient clinics. The results from the STAR-Lp(a) study, European Heart Journal 2025;46,(Suppl. 1): doi: 10.1093/eurheartj/ehaf784.3563.
541. Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khera A, i in. Independent Association of Lipoprotein(a) and Coronary Artery Calcification With Atherosclerotic Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. marzec 2022;79(8):757–68.
542. Sosnowska B, Bytyci I, Lewek J, Bielecka-Dabrowa A, Burzyńska M, Jankowski P, Chudzik M, Banach M. Determinants of lack of atherosclerosis progression in adult patients with elevated lipoprotein (a): results from the STAR-Lp(a) study. Arch Med Sci. 2025 Aug 31;21(5):1730-1744.

Uncorrected Proof

543. Burzyńska M, Jankowski P, Babicki M, Banach M, Chudzik M. The Association of Lipoprotein(A) and Coronary Artery Calcium in Primary Prevention Patients-Data from the STAR-Lp(A) Study. J Clin Med. 2025 Sep 23;14(19):6713.
544. Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, Carugo S, Catapano AL, Casula M. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis. wrzesień 2025;408:120420.
545. Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):190-191.
546. MacDougall DE, Tybjærg-Hansen A, Knowles JW, Stern TP, Hartsuff BK, McGowan MP, i in. Lipoprotein(a) and recurrent atherosclerotic cardiovascular events: the US Family Heart Database. Eur Heart J. 2025;46(44):4762–75.
547. Cha JJ, Shin Y, Joo HJ, Park JH, Yu CW, Lee PH, Lee SW, Lee CW, Moon JY, Lee JY, Kim JS, Park JS, Hong SJ. Metabolic and Safety Outcomes of Statin-Ezetimibe Versus High-Intensity Statin in Older Patients. J Am Heart Assoc. 2026 Jul 7;15(13):e048711. doi: 10.1161/JAHA.125.048711.
548. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, i in. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. wrzesień 2018;392(10152):1036–46.
549. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2019;321(3):277.
550. Bhatia HS, Trainor P, Carlisle S, Tsai MY, Criqui MH, DeFilippis A, i in. Aspirin and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Lipoprotein(a): The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 6 luty 2024;13(3):e033562.
551. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, i in. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. J Am Coll Cardiol. październik 2022;80(14):1287–98.
552. DI, Shiffman D, Zee RYL, Louie JZ, Luke MM, Rowland CM, i in. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. Atherosclerosis. kwiecień 2009;203(2):371–6.
553. Razavi AC, Richardson LC, Coronado F, Dzaye O, Bhatia HS, Mehta A, i in. Aspirin use for primary prevention among US adults with and without elevated Lipoprotein(a). Am J Prev Cardiol. czerwiec 2024;18:100674.
554. Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Landmesser U, Tsimikas S, Blaha MJ, Leitersdorf E, Lincoff AM, Lesogor A, Manning B, Kozlovski P, Cao H, Wang J, Nissen SE. Design and Rationale of Lp(a)HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). Am Heart J. 2025 Sep;287:1-9.
555. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial Assessing the Impact of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on the Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis [Lp(a)FRONTIERS CAVS] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 grudz [cytowane 21 styczeń 2026]. Report No.: NCT05646381. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646381
556. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial Assessing the Impact of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on the Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis [Lp(a)FRONTIERS CAVS] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 grudz [cytowane 21 styczeń 2026]. Report No.: NCT05646381. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646381
557. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Pelacarsen (TQJ230) in US Black/African American & Hispanic Patient Populations With Elevated Lp(a) and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 lis [cytowane 2 luty 2026]. Report No.: NCT06267560. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06267560

Uncorrected Proof

558. O'Donoghue ML, Rosenson RS, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, Stout E, i in. The Off-Treatment Effects of Olpasiran on Lipoprotein(a) Lowering. J Am Coll Cardiol. sierpień 2024;84(9):790–7.
559. Amgen. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Olpasiran on Major Cardiovascular Events in Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Lipoprotein(a) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 paź [cytowane 21 styczeń 2026]. Report No.: NCT05581303. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581303
560. Amgen. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing Olpasiran Use to Prevent First Major Cardiovascular Events in Participants With Elevated Lipoprotein(a) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2026 sty [cytowane 21 styczeń 2026]. Report No.: NCT07136012. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07136012
561. Amgen. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multi-center Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Effect of Olpasiran on Coronary Artery Plaque Burden Assessed by Coronary Computed Tomography Angiography in Participants With Stable Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Lipoprotein(a) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 grudz [cytowane 21 styczeń 2026]. Report No.: NCT07293260. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07293260
562. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, Navar AM, Ray KK, Schwartz GG, i in. Zerlasiran—A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 17 grudzień 2024;332(23):1992
563. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, i in. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. JAMA. 2023;330(21):2075.
564. Nissen SE, Ni W, Shen X, Wang Q, Navar AM, Nicholls SJ, i in. Lepodisiran — A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). N Engl J Med. 2025;392(17):1673–83.
565. Eli Lilly and Company. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Lepodisiran on the Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events in Adults With Elevated Lipoprotein(a) Who Have Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Are at Risk for a First Cardiovascular Event - ACCLAIM-Lp(a). Report No.: NCT06292013. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06292013
566. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, Wilson RJ, Boyce M, Ray KK, Cho L, Watts GF, Koren M, Turner T, Stroes ES, Melgaard C, Campion GV. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. JAMA. 2022 May 3;327(17):1679-1687.
567. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, Navar AM, Ray KK, Schwartz GG, i in. Zerlasiran—A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 17 grudzień 2024;332(23):1992.
568. Nicholls SJ. Therapeutic Potential of Lipoprotein(a) Inhibitors. Drugs. czerwiec 2024;84(6):637–43.
569. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, i in. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 19 wrzesień 2023;330(11):1042.
570. Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, i in. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 18 listopad 2024 [cytowane 23 grudzień 2024]; Dostępne na: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2826683
571. Eli Lilly and Company. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Muvalaplin on the Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events in Adults With Elevated Lipoprotein(a) Who Have Had a Prior Atherosclerotic Cardiovascular Event or Are at Risk for a First Atherosclerotic Cardiovascular Event [Internet]. clinicaltrials.gov; 2026 sty [cytowane 21 styczeń 2026]. Report No.: NCT07157774. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07157774
572. A Study to Assess the Effect of AZD0780 on the Pharmacokinetics of AZD4954 and Vice Versa in Healthy Adults. NCT07513571: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07513571?intr=AZD4954&viewType=Card&rank=2

Uncorrected Proof

573. A Study of DII235 in Adults With Elevated Lipoprotein(a). NCT07235046: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07235046?intr=DII235&viewType=Card&rank=1
574. Morrow PK, D'Souza S, Wood T, Gowda V, Lee N, Lei Zhang M, i in. Abstract 17013: CTX320: An Investigational in vivo CRISPR-Based Therapy Efficiently and Durably Reduces Lipoprotein (a) Levels in Non-Human Primates After a Single Dose. Circulation 2023;148(Suppl_1): doi/10.1161/circ.148.suppl_1.17013
575. ANZCTR - Registration [Internet]. [cytowane 21 styczeń 2026]. Dostępne na: https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12623001095651
576. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol. 2025;S0735-1097(25)07555-2. doi:10.1016/j.jacc.2025.08.047.
577. Penson PE, Long DL, Howard G, Toth PP, Muntner P, Howard VJ, et al. Associations between very low concentrations of low density lipoprotein cholesterol, high sensitivity C-reactive protein, and health outcomes in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. Eur Heart J. 2018 Oct 21;39(40):3641-3653.
578. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381(26):2497-2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
579. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med. 2020;383(19):1838-1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
580. 2024 ESC Guidelines for chronic coronary syndromes—Recommendations for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in CCS. In: Vrints C, et al. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-3537.
581. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2023;389:2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563.
582. Kurt B, Reugels M, Schneider KM, et al. C-reactive protein and cardiovascular risk in the general population. Eur Heart J. 2025 Dec 11:ehaf937. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf937.
583. Ridker PM, Figtree GA, Moorthy MV, Mora S, Buring JE. C-reactive protein and cardiovascular risk among women with no standard modifiable risk factors: evaluating the 'SMuRF-less but inflamed'. Eur Heart J. 2026 Jan 16;47(3):306-314.
584. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
585. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
586. Zile MR, Borlaug BA, Kramer CM, et al. Effects of Tirzepatide on the Clinical Trajectory of Patients With Heart Failure, Preserved Ejection Fraction, and Obesity. Circulation. 2025;151(10):656-668. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072679.
587. Banach M, Ceasovschih A, Surma S, Alnouri F, GB Mancini J, Vinereanu D, et al. Healthcare Professional Awareness and Use of Inflammation-Based Risk Assessment in ASCVD: The CARDIO-INFLAME Survey. Am J Prev Cardiol 2026; in press.
588. Lam CSP, Contreras J, Darwesh R, Freitas Junior AF, Kristensen SL, et al. Prevalence and Predictors of High Inflammatory Risk in Heart Failure Subtypes: Findings From the Global POSEIDON Study. Eur J Heart Fail. 2026 May 10:xuag155. doi: 10.1093/ejhf/xuag155.
589. Yao Z, Dardari ZA, LaMonte MJ, Matsushita K, Ballantyne CM, Lima JA, et al. The Prognostic Value of Serum Interleukin-6 Concentrations for 9 Cardiovascular and Mortality Outcomes: The Cross Cohort Collaboration (CCC). J Am Coll Cardiol. 2026 Jul 21;88(3):282-298.
590. Novo Nordisk provides update on the ZEUS phase 3 trial in people with ASCVD, CKD and inflammation: https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=916587

Uncorrected Proof

591. Bianconi V, Banach M, Pirro M; International Lipid Expert Panel (ILEP). Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. Trends Cardiovasc Med. 2021 May;31(4):205-215.
592. Sabina O. Beheshti, Christian M. Madsen, Anette Varbo, and Børge G. Nordestgaard Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20): 2553–2566.
593. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291.
594. Chlebus K, Cybulska B, Gruchała M, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. Kardiol Pol. 2018;76(6):960-967. doi:10.5603/KP.a2018.0053.
595. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, i wsp. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. Arch Med Sci 2016;12(4):687-96.
596. Banach M, Wojtowicz E, Mastej M, Chrusciel P, Jozwiak J, LIPIDOGRAM studies. Prevalence of familial hypercholesterolemia in Poland in the LIPIDOGRAM2004 and 2006 population-based surveys, European Heart Journal, 2017; 38, Issue suppl_1, P5304.
597. Konečná K, Přerovská T, Loja T, Fajkusová L, Koutná J, Kramárek M, Alves AC, Bourbon M, Freiberger T, Tichý L. Functional characterization of 16 variants found in the LDL receptor gene. J Lipid Res. 2025 Sep;66(9):100873.
598. Chora JR, Karungi I, Elshorbagy A, Stevens CAT, Vallejo-Vaz AJ, Dharmayat KI, et al. Global survey of genetic testing methods for familial hypercholesterolemia. A study and recommendations from the EAS FHSC registry. Eur J Prev Cardiol. 2026 May 14:zwag198.
599. Chlebus K, Zdrojewski T, Gruchała M, Gałąska R, Pajkowski M, Kocejko MR, Chmara M, Pencina MJ. Cardiovascular risk factor profiles in familial hypercholesterolemia patients with and without genetic mutation compared to a nationally representative sample of adults in a high-risk European country. Am Heart J. 2019 Dec;218:32-45.
600. Lewek J, Konopka A, Starostecka E, Penson PE, Maciejewski M, Banach M. Clinical Features of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adults in EAS-FHSC Regional Center for Rare Diseases in Poland. J Clin Med. 2021 Sep 22;10(19):4302.
601. Wiegman A, Bourbon M, Freiberger T, Gidding SS, Greber-Platzer S, Groselj U, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2026 Jul 7;47(26):3324-3346.
602. Mulder JWCM, Tromp TR, Al-Khnifsawi M, Blom DJ, Chlebus K, Cuchel M, D'Erasmo L, Gallo A, Hovingh GK, Kim NT, Long J, Raal FJ, Schonck WAM, Soran H, Truong TH, Boersma E, Roeters van Lennep JE; Homozygous Familial Hypercholesterolemia International Clinical Collaborators. Sex Differences in Diagnosis, Treatment, and Cardiovascular Outcomes in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2024 Apr 1;9(4):313-322.
603. Raal F, Durst R, Bi R, Talloczy Z, Maheux P, Lesogor A, Kastelein JJP; ORION-5 Study Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. Circulation. 2024 Jan 30;149(5):354-362.
604. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Averna MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Propert 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 hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2013 Jan 5;381(9860):40-6.
605. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, Hegele RA, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Larrey D, Bloedon LT, Foulds P, Rader DJ, Cuchel M. Long-Term Efficacy

Uncorrected Proof

and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation. 2017 Jul 18;136(3):332-335.
606. D'Erasmo L, Steward K, Cefalù AB, Di Costanzo A, Boersma E, Bini S, Arca M, van Lennep JR; Italian and European Working Group on Lomitapide in HoFH. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. Eur J Prev Cardiol. 2022 May 5;29(5):832-841.
607. Chambergo-Michilot D, Alur A, Kulkarni S, Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes. Vasc Health Risk Manag. 2022 Feb 21;18:73-80.
608. Raal FJ Rosenson RS, F Reeskamp LF i wsp. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383: 711-720.
609. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichle CF i wsp. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383: 2307-2319.
610. Ahmad Z, Pordy R, Rader DJ, Gaudet D, Ali S, Gonzaga-Jauregui C, Ponda MP, Shumel B, Banerjee P, Dunbar RL. Inhibition of Angiopoietin-Like Protein 3 With Evinacumab in Subjects With High and Severe Hypertriglyceridemia. J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 13;78(2):193-195.
611. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng MJ, Srinivasan S, Baker-Smith C, Baum S, Brothers JA, Hartz J, Moriarty PM, Mendell J, Bihorel S, Banerjee P, George RT, Hirshberg B, Pordy R. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation. 2024 Jan 30;149(5):343-353.
612. Reijman MD, Nigmann C, Kusters DM, Planken RN, Loewe C, Verpalen VA, Hovingh GK, Neyer M, Draxler-Dworzak S, Mair K, Arbeiter K, Mueller-Sacherer T, Groothoff JW, Hutten BA, Greber-Platzer S, Wiegman A. Clinical Benefits Associated With Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 2026 Sep;15(17):e048419.
613. Moriarty PM, Wiegman A, Godin R, Waldron A, Rosenson RS, Zhao XQ, Pordy R, Raal FJ, Gaudet D. Evinacumab with or without lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolaemia. Eur J Prev Cardiol. 2026 Mar 27:zwag182. doi: 10.1093/eurjpc/zwag182.
614. CHMP extension of indication variation assessment report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evkeeza-h-c-5449-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf
615. Katayama A., Nakajima K. Familial Combined Hyperlipidemia: An Updated Review. Current Atherosclerosis Reports 2025; 27:1289.
616. Stroes, E.; Moulin, P.; Parhofer, K.G.; Rebours, V.; Löhr, J.-M.; Averna, M. Diagnostic Algorithm for Familial Chylomicronemia Syndrome. Atherosclerosis Supplements 2017, 23, 1–7, doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2016.10.002.
617. Hang S, Hegele RA. Clinical identification of familial chylomicronemia syndrome and novel therapeutic options. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2026 Apr-May;24(5):397-407.
618. Rocha VZ, Tada MT, Chacra APM, Miname MH, Mizuta MH. Update on Sitosterolemia and Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2023 May;25(5):181–7.
619. Xia Y, Duan Y, Zheng W, Liang L, Zhang H, Luo X, et al. Clinical, genetic profile and therapy evaluation of 55 children and 5 adults with sitosterolemia. J Clin Lipidol. 2022 Jan;16(1):40–51.
620. Escolà-Gil JC, Quesada H, Julve J, Martín-Campos JM, Cedó L, Blanco-Vaca F. Sitosterolemia: Diagnosis, Investigation, and Management. Curr Atheroscler Rep. 2014 Jul;16(7):424.
621. Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. J Atheroscler Thromb. 2021 Aug 1;28(8):791–801.
622. Bastida JM, Girós ML, Benito R, Janusz K, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Sitosterolemia: Diagnosis, Metabolic and Hematological Abnormalities, Cardiovascular Disease and Management. Curr Med Chem. 2019 Dec 17;26(37):6766–75.
623. Patel PS, Paknikar S, Simha V. Chronic thrombocytopenia as a marker for early detection of sitosterolemia. J Clin Lipidol. 2025 Sep;S1933287425004076.

Uncorrected Proof

624. Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. J Atheroscler Thromb. 2021 Aug 1;28(8):791–801.
625. Niu DM, Chong KW, Hsu JH, Wu TJ, Yu HC, Huang CH, et al. Clinical observations, molecular genetic analysis, and treatment of sitosterolemia in infants and children. J Inherit Metab Dis. 2010 Aug. 33(4):437-43
626. Bydlowski SP, Levy D. Association of ABCG5 and ABCG8 Transporters with Sitosterolemia. In: Lizard G, editor. Implication of Oxysterols and Phytosterols in Aging and Human Diseases [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [cited 2025 Dec 2]. p. 31–42. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1440). Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-43883-7_2
627. Lütjohann D, von Bergmann K, Sirah W, Macdonell G, Johnson-Levonas AO, Shah A, Lin J, Sapre A, Musliner T. Long-term efficacy and safety of ezetimibe 10 mg in patients with homozygous sitosterolemia: a 2-year, open-label extension study. Int J Clin Pract. 2008 Oct;62(10):1499-510.
628. Othman RA, Myrie SB, Mymin D, Merkens LS, Roullet JB, Steiner RD, Jones PJ. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia. J Pediatr. 2015 Jan;166(1):125-31.
629. Nair D. Colesevelam – where does it fit into our clinical practice? Br J Cardiol 2009;16:295–8.
630. Garg A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. N Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1220–34.
631. Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. J Clin Invest. 2019 Aug 5;129(10):4009–21.
632. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, et al. Phenotypic and Genetic Heterogeneity in Congenital Generalized Lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Oct 1;88(10):4840–7.
633. Knebel B, Müller-Wieland D, Kotzka J. Lipodystrophies—Disorders of the Fatty Tissue. Int J Mol Sci. 2020 Nov 20;21(22):8778.
634. Foss-Freitas MC, Akinci B, Luo Y, Stratton A, Oral EA. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. Expert Rev Endocrinol Metab. 2020 Mar 3;15(2):95–114.
635. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec;101(12):4500–11.
636. Müller H, Raudies F, Unrath A, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Quantification of human body fat tissue percentage by MRI. NMR Biomed. 2011 Jan;24(1):17–24.
637. Besci O, Celik Guler M, Foss-Freitas MC, Oral EA. Advances of pharmacological therapies in lipodystrophy syndromes: current evidence and future directions. Expert Rev Endocrinol Metab. 2025 Nov 2;20(6):565–92.
638. Vitali C, Bajaj A, Nguyen C, Schnall J, Chen J, Stylianou K, et al. A systematic review of the natural history and biomarkers of primary lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. J Lipid Res. 2022;63(3):100169. doi:10.1016/j.jlr.2022.100169.
639. Vitali C, Rader DJ, Cuchel M. Novel therapeutic opportunities for familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: promises and challenges. Curr Opin Lipidol. 2023;34(2):35–43. doi:10.1097/MOL.0000000000000864.
640. Alfaro G, Pendyala J, Sulewski M, Miller M, Vitali C, Cuchel M. Longitudinal analysis of clinical and laboratory biomarkers in a patient with familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency (FLD) and accelerated eGFR decline: A case study. J Clin Lipidol. 2024;18(4):e636–e643. doi:10.1016/j.jacl.2024.03.002.
641. Balwani, M., & Vijay, S. (2015). Lysosomal acid lipase deficiency (Updated January 15, 2026). GeneReviews®. NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/
642. Wilson, D. P., & Patni, N. (2023). Lysosomal acid lipase deficiency (Updated March 15, 2023). Endotext. NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395569/

Uncorrected Proof

643. Burton, B. K., Balwani, M., Feillet, F., Barić, I., Burrow, T. A., Camarena Grande, C., Coker, M., Consuelo-Sánchez, A., Deegan, P., Di Rocco, M., Enns, G. M., Erbe, R., Ezgu, F., Ficicioglu, C., Furuya, K. N., Kane, J., Laukaitis, C., Mengel, E., Neilan, E. G., … Quinn, A. G. (2015). A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. New England Journal of Medicine, 373(11), 1010–1020.
644. Kohli, R., Ratziu, V., Fiel, M. I., Waldmann, E., Wilson, D. P., & Balwani, M. (2020). Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. Molecular Genetics and Metabolism, 129(2), 59–66.
645. Carter A, Brackley SM, Gao J, Mann JP. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. J Hepatol. 2019 Jan;70(1):142-150.
646. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohkschein P.Role of lipid apheresis in changing times. Clin Res Cardiol Suppl. 2012;7(Suppl 1):7–14. doi:10.1007/s11789-012-0041-3
647. Reijman MD, et al. Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis in children. Atherosclerosis. 2024;385:117–126.
648. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: The ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J. 2016;37(48):3588–3595. doi:10.1093/eurheartj/ehw388
649. Mahajan K, Puri R, Duell PB, Dutta D, Yadav R, Kumar S, Sharma JB, Patel P, Dsouza S, Gupta A, Khan A, Wong ND. Rapid achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals within 1 month after acute coronary syndrome during combination therapy with rosuvastatin, ezetimibe and bempedoic acid: Initial experience from the LAI-REACT study. J Clin Lipidol. 2024 Sep-Oct;18(5):e867-e872.
650. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Hohenstein B, et al. Lipoprotein apheresis is an optimal therapeutic option to reduce increased Lp(a) levels. Clin Res Cardiol Suppl. 2019;14(Suppl 1):33–38. doi:10.1007/s11789-019-00094-4
651. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) – almost 5 years on. Clin Res Cardiol Suppl. 2017;12(Suppl 1):44–49. doi:10.1007/s11789-017-0089-9
652. Sethi Y, Misra A, Kalra DK, Blumentha RS, Banach M. Beyond the Null: How ZEUS and Lp(a) HORIZON Inform Future Research and Practice. JACC Advances 2026.
653. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. Clin J Gastroenterol. 2018;11(6):441–448. doi:10.1007/s12328-018-0881-1
654. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. Curr Opin Lipidol. 2009;20(6):497–504.
655. Watts GF, Ballantyne C, Echevarria AB, et al. Plozasiran for Severe Hypertriglyceridemia and Risk of Pancreatitis: The SHASTA-3 and SHASTA-4 Pivotal Trial 12-Month Results. ESC Presentation, August 2026.
656. Wójcik M. Lipid disorders in children - an underestimated problem. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2022;28(4):241-244.
657. Brzeziński M, Metelska P, Myśliwiec M, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Lipid disorders in children living with overweight and obesity- large cohort study from Poland. Lipids Health Dis. 2020 Mar 16;19(1):47.
658. Gidding SS. To Screen or Not to Screen: That Is the Cholesterol Question. Pediatrics. 2024 Nov 1;154(5): e2024068548
659. US Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 2023;330(3):253–260.

Uncorrected Proof

660. Levenson AE, de Ferranti SD. Familial Hypercholesterolemia. [Updated 2023 Nov 28]. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395572/
661. https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2025/06/Algorytm-postepowania-u-dzieci-i-mlodziezy-z-zaburzeniami-lipidowymi-dla-lekarzy-POZ.pdf
662. Goldberg AC, Hopkins PN et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011 Jun;5(3 Suppl):S1-8.
663. Deignan JL, Chung WK, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Points to consider in the reevaluation and reanalysis of genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2019 Jun;21(6):1267-1270.
664. Talmud PJ, Shah S, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. Lancet. 2013 Apr 13;381(9874):1293-301.
665. Banach M, Jankowski P, et al. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. Arch Med Sci. 2017 Feb 1;13(1):1-45
666. Williams L, Baker-Smith CM, Bolick J, Carter J, Kirkpatrick C, Ley SL, Peterson AL, Shah AS, Sikand G, Ware AL, Wilson DP. Nutrition interventions for youth with dyslipidemia: a National Lipid Association clinical perspective. J Clin Lipidol. 2022 Nov-Dec;16(6):776-796.
667. Williams LA, Lewis K, Wilson DP. Nutritional Management of Pediatric Dyslipidemia. [Updated 2026 May 3]. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395582/
668. Niinikoski H, Viikari J, Rönnemaa T. et al. Prospective randomized trial of low-saturated-fat, low-cholesterol diet during the first 3 years of life. The STRIP baby project. Circulation. 1996 Sep 15;94(6):1386-93;
669. Capra ME, Biasucci G, et al. Diet and Lipid-Lowering Nutraceuticals in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia. Children (Basel). 2024 Feb 15;11(2):250.
670. Daniels SR. Screening and treatment of dyslipidemias in children and adolescents. Horm Res Paediatr. 2011;76 Suppl 1:47-51.
671. Ribas SA, Cunha DB, Sichieri R, Santana da Silva LC. Effects of psyllium on LDL-cholesterol concentrations in Brazilian children and adolescents: a randomised, placebo-controlled, parallel clinical trial. Br J Nutr. 2015 Jan 14;113(1):134-41
672. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn L; DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). Pediatrics. 2001 Feb;107(2):256-64.
673. Cameron C, Craig CL, Bull FC et al. Canada's physical activity guides: has their release had an impact? Can J Public Health. 2007;98 Suppl 2: S161-9;
674. Burtscher, Johannes, Grégoire P. Millet, and Martin Burtscher. "Pushing the limits of strength training." American journal of preventive medicine 2023;64: 145-146.
675. Pederiva C, Biasucci G, Banderali G, Capra ME. Plant Sterols and Stanols for Pediatric Patients with Increased Cardiovascular Risk. Children (Basel). 2024 Jan 20;11(1):129.
676. Yu M, Jin X, Liang C, et al. Berberine for diarrhea in children and adults: a systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2020 Oct 23;13:1756284820961299.
677. Luirink IK, Wiegman A, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1547-1556
678. Bogsrud MP, Græsdal A et al. LDL-cholesterol goal achievement, cardiovascular disease, and attributed risk of Lp(a) in a large cohort of predominantly genetically verified familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2019 Mar-Apr;13(2):279-286;

Uncorrected Proof

679. Bytyçi I, Bytyqi S et al. Management of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia worldwide: a meta-analysis. Eur Heart J Open. 2025 Jan 13;5(1):oeaf001;
680. Motkowski R, Abramowicz P, et al. Efficacy and Safety of Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: Outcomes of 20 Years of Experience. J Clin Med. 2023 Nov 21;12(23):7197.
681. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Glob Health Med. 2021 Feb 28;3(1):15-23.
682. Mazur A, Zachurzok A, et al. Childhood Obesity: Position Statement of Polish Society of Pediatrics, Polish Society for Pediatric Obesity, Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes, the College of Family Physicians in Poland and Polish Association for Study on Obesity. Nutrients. 2022 Sep 15;14(18):3806).
683. O'Gorman CS, O'Neill MB, Conwell LS. Considering statins for cholesterol-reduction in children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits. Vasc Health Risk Manag. 2010 Dec 20;7:1-14.
684. Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric dyslipidemia: recommendations for clinical management. South Med J. 2015 Jan;108(1):7-14.
685. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011 Dec;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.
686. Ramaswami U, Humphries SE et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care. Atherosclerosis. 2019 Nov;290:1-8.
687. Kartiosuo N, Raitakari OT, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Adulthood and Cardiovascular Disease in Middle Age. JAMA Netw Open. 2024 Jun 3;7(6):e2418148.
688. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012 Aug 11;380(9841):565-71).
689. Bjornstad P, Wadwa RP. Risks and benefits of statin use in young people with type 1 diabetes. Curr Diab Rep. 2014 Jul;14(7):499. doi: 10.1007/s11892-014-0499-8.
690. Daniels S, Caprio S, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. J Clin Lipidol. 2020 May-Jun;14(3):322-330.e5.
691. Santos RD, Ruzza A, et al. HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1317-1327.
692. Wiegman A, Peterson AL, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Adolescents With Genetically Confirmed Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the Double-Blind, Placebo-Controlled Part of the ORION-13 Randomized Trial. Circulation. 2025 Jun 24;151(25):1758-1766.
693. Wiegman A, Peterson AL, Bruckert E, Defesche JC, Schweizer A, Bergeron J, Chueca MJ, Roeters van Lennep JE, Santos RD, Schwab KO, Lesogor A, Zhang S, Hegele RA. Efficacy and safety of inclisiran in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia (ORION-16): a two-part, randomised, multicentre clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026 Mar;14(3):233-242.
694. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260803170598/dec_170598_pl.pdf#page=2
695. Gidding S, Robinson P, Lin G, et al. Bempedoic Acid In Children Aged 6-17 Years With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Phase 2 Study. Atherosclerosis 2026; 419; Supplement 1:121725.
696. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH et al. DCCT/EDIC Research Group. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):447-454).

Uncorrected Proof

697. Masana, L., Zambon, A., Schmitt, C. P., Taylan, C., Driemeyer, J., Cohen, H., Buonuomo, P. S., Alashwal, A., Al-Dubayee, M., Kholaif, N., Diaz-Diaz, J. L., Maatouk, F., Martinez-Hervas, S., Mangal, B., Löwe, S., & Cunningham, T. (2024). Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): Results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 12(12), 880–889.
698. Hegele RA, Ahmad Z, Ashraf A, et al. Development and validation of clinical criteria to identify familial chylomicronemia syndrome (FCS) in North America. J Clin Lipidol. 2025;19(1):83-94.
699. Gagnon CA, Ashraf AP. Beyond the Guidelines: Perspectives on Management of Pediatric Patients with Hypertriglyceridemia. Curr Atheroscler Rep. 2024 Nov;26(11):617-628.
700. Obarzanek E, Kimm SY et al. DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). Pediatrics. 2001 Feb;107(2):256-64
701. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. J Clin Lipidol. 2015 Sep-Oct;9(5 Suppl):S20-8.
702. Nasoufidou A, Glava A, Mavridou M, Stachteas P, Karagiannidis E, Patoulias D, Kassimis G, Fragakis N, Kavga M. Age-Dependent Clinical Relevance of Lipoprotein(a): A Comprehensive Review from Childhood to Adulthood. J Clin Med. 2025 Aug 26;14(17):6018.
703. de Boer LM, Hof MH, Wiegman A, Stroobants AK, Kastelein JJP, Hutten BA. Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: Data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic. Atherosclerosis. 2022 May;349:227-232.
704. Cobbaert C, Deprost L, Mulder P, Rombaut K, Gijsels G, Kesteloot H. Pubertal serum lipoprotein (a) and its correlates in Belgian schoolchildren. Int J Epidemiol. 1995 Feb;24(1):78-87.
705. Raitakari O, Kartiosuo N, et al. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood. Circulation. 2023 Jan 3;147(1):23-31.
706. Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. Eur Heart J. 2018 Jul 14;39(27):2589-2596.
707. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M, et al. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. Pol Arch Intern Med. 2019;129(12):864-873.
708. WOBASZ3 – co mówią najnowsze wyniki o zdrowiu sercowo-naczyniowym Polaków? https://kardiologia.gov.pl/aktualnosci/wobasz3-co-mowia-najnowsze-wyniki-o-zdrowiu-sercowo-naczyniowym-polakow
709. Prejbisz A, Dobrowolski P, Doroszko A, et al. Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 — the position of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society Experts. Arterial Hypertension. 2024;28(0):91-146.
710. Huang L, Liu Z, Zhang H, et al. The Association between Serum Lipid Profile Levels and Hypertension Grades: A Cross-Sectional Study at a Health Examination Center. High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension. 2025;32(1):87-98.
711. Dostain H, Shahab Y, Jasim H, Fida H, Sarfaraz A, Yasir I. Lipid Profile In Non-Obese And Non-Diabetic Hypertensive Patients. Journal of Medical & Health Sciences Review. 2025;2(2); Available from: https://jmhsr.com/index.php/jmhsr/article/view/739
712. Gilliland T, Dron JS, Selvaraj MS, et al. Genetic Architecture and Clinical Outcomes of Combined Lipid Disturbances. Circ Res. 2024;135(2):265-276.
713. Popat A, Yadav S. Comparative Effectiveness of Novel Combination Therapies for Simultaneous Management of Hypertension and Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2024; 16(10):e71876.
714. WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO technical report series 894. World Health Organisation, 2000

Uncorrected Proof

715. World Health Organization (WHO): Obesity and overweight. https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (dostęp: 29.11.2025).
716. NFZ o zdrowiu. Otyłość i jej konsekwencje. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/otylosc (dostęp: 29.11.2025).
717. World Obesity Atlas 2023. https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023 (dostęp: 29.11.2025).
718. Branca F, Ursu P, Aguayo V. A plan for accelerated action on obesity. Lancet Glob Health. 2023;11(8):e1170-e1171
719. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, Ginsberg HN, Goldberg IJ, Murad MH, Subramanian S, Tannock LR. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):dgaa674. doi: 10.1210/clinem/dgaa674.
720. Zieleniewska N, Jamiołkowski J, Sowa P, Kazberuk M, Roszkowska U, Chlabicz M, Kowalska I, Kamiński K. Prevalence of metabolic syndrome in a Polish population-based study: a comparison of previous and updated diagnostic criteria. Pol Arch Intern Med. 2025;135(10):17118. doi: 10.20452/pamw.17118.
721. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, Toth PP, Morgan RT, Tondt J, Christensen SM, Dixon DL, Jacobson TA. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. J Clin Lipidol. 2024;18(3):e320-e350. doi: 10.1016/j.jacl.2024.04.001.
722. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. Metabolism. 2019;92:71-81. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.005.
723. Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C et al. Global effect on cardiovascular risk factors. N Engl J Med. 2025 Jul 10;393(2):125-138. doi: 10.1056/NEJMoa2415879.
724. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(1 Suppl 1):S167-S180.
725. Standards of Care in Diabetes. The position of Diabetes Poland – 2025, Current Topics in Diabetes 2025;5(1):1-158
726. Bąk –Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański P. et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania chorych na otyłość 2024. Stanowiska Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Medycyna Praktyczna 2024, wyd. specjalne, 1-116.
727. Pedersen SD, Manjoo P, Dash S, Jain A, Pearce N, Poddar M. Pharmacotherapy for obesity management in adults: 2025 clinical practice guideline update. *CMAJ* 2025 August 11;197:E797-809. doi: 10.1503/cmaj.250502
728. Ryan DH. Lifestyle-based obesity care. Gastroenterol Clin North Am 2023;52:645-60.
729. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.
730. Knowler WC, Doherty L, Edelstein SL, Bennett PH, Dabelea D, Hoskin M, Kahn SE, Kalyani RR, Kim C, Pi-Sunyer FX, Raghavan S, Shah VO, Temprosa M, Venditti EM, Nathan DM; DPP/DPPOS Research Group. Long-term effects and effect heterogeneity of lifestyle and metformin interventions on type 2 diabetes incidence over 21 years in the US Diabetes Prevention Program randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(6):469-481.
731. Ceasovschih A, Asaftei A, Lupo MG, Kotlyarov S, Bartušková H, Balta A, Sorodoc V, Sorodoc L, Banach M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle mass effects. Pharmacol Res. 2025 Oct;220:107927.
732. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-161.

Uncorrected Proof

733. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al.; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010;376:595-605.
734. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015;373:11-22.
735. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.; STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2021;384:989-1000.
736. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med 2022;387:205-16.
737. Muller TD, Finnan B, Bloom SR et al. Glucagon like peptide -1 (GLP-1). Mol Metabolism 2019;30:72-130.
738. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023;389:2221-32.
739. Bąk-Sosnowska M, Blicharski T, Bogdański P. i wsp. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2026. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Medycyna Praktyczna 2026;6:1-241.
740. Sjostrom L , Narbro K , Sjostrom CD , Karason K , Larsson B , Wedel H , et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007;357:741–752.
741. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, i wsp. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 376: 1407–1418.
742. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, i wsp. 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.
743. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. Diabetologia 2021; 64: 2001–2011.
744. Cieluch A, Uruska A, Grzelka-Woźniak A, Niedźwiecki P, Flotyńska J, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Changes in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level and the ratio of triglycerides to HDL-C during the first year of type 1 diabetes. The InLipoDiab1 prospective observational study. Pol Arch Intern Med. 2019; 129 (9): 598-604.
745. Annuzzi 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.
746. Kothari V, Ho TWW, Cabodevilla AG, He Y, Kramer F, Shimizu-Albergine M, Kanter JE, Snell-Bergeon J, Fisher EA, Shao B, Heinecke JW, Wobbrock JO, Lee WL, Goldberg IJ, Vaisar T, Bornfeldt KE.Imbalance of APOB Lipoproteins and Large HDL in Type 1 Diabetes Drives Atherosclerosis. Circ Res. 2024; 135(2): 335-349.
747. Goławski M, Banach M, Osadnik K, Jozwiak JJ, Gierlotka M, Lip G et al. The Impact of Estimated Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol on All-Cause Mortality Across the Low-Density Lipoprotein Cholesterol Spectrum – Analysis of Longitudinal LIPIDOGRAM Studies of Polish Primary Care Patients. Archives of Medical Science. 2026. https://doi.org/10.5114/aoms/235713
748. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2015; 239: 483–495.
749. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2022; 65: 1925–1966.
750. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-control-led trial. Lancet 2019; 394: 121–130.

Uncorrected Proof

751. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. PIONEER 6 investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 381: 841–851
752. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 1834–1844.
753. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et. al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–322.
754. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–2128.
755. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347–357.
756. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995–2008.
757. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644–657.
758. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383: 1413–1424.
759. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295–2306.
760. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. ; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2024; 391: 109–121.
761. Kearney P, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterole Treat-ment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
762. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1563–1574.
763. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. 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.
764. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol 2015; 9: 758–769.
765. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcome in statin intolerant patients. N Engl J Med 2023; 388: 1353–1364.
766. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, et al. Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab vs ezetimibe in statin intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. Clin Cardiol 2016; 39: 137–144.
767. Hero C, Rawshani A, Svensson AM, et al. Association between use of lipid-lowering therapy and cardiovascular diseases and death in individuals with type I diabetes. Diabetes Care 2016; 39: 996–1003.
768. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-udar-niedokrwienny-mozgu
769. Kwon RJ, Cho YH, Park EJ, Lee Y, Lee SR, Choi JI, Lee SY, Son SM. Effect of Combination Therapy with Ezetimibe and Statins versus Statin Monotherapy on Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicina (Kaunas). 2023 Nov 10;59(11):1980.
770. Polak J.F., Pencina M.J., O'Leary D.H., D'Agostino R.B. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. Stroke. 2011;42:3017–3021.

Uncorrected Proof

771. Amarenco P., Labreuche J., Lavallée P., Touboul P.J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke. 2004;35:2902–2909.
772. Wafa HA, Marshall I, Wolfe CDA et al. Burden of intracerebral haemorrhage in Europe: forecasting incidence and mortality between 2019 and 2050. Lancet Reg Health Eur 2024;38:100842.
773. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Masson G, Lavalle-Cobo A, Molinero G. LDL-C Levels Below 55 mg/dl and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2021;30:105655.
774. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation 2019;140:2054-2062.
775. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke 2007;38:3198-204.
776. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.
777. McKinney JS, Kostis WJ. Statin Therapy and the Risk of Intracerebral Hemorrhage. Stroke 2012;43:2149-2156.
778. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020;382:9.
779. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397.
780. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation 2019;140:2054-2062.
781. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. 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.
782. Goldstein LB, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, Giugliano RP, Hirsh BJ, Peña JM, Selim MH, Woo D; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Aggressive LDL-C Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023 Oct;43(10):e404-e442.
783. Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M et al. Statins and Risk of Intracerebral Haemorrhage in a Stroke-Free Population: A Nationwide Danish Propensity Score Matched Cohort Study. EClinicalMedicine 2019;8:78-84.
784. Li Z, Xu WQ, Wang JQ et al. The double-edged sword of statins in intracerebral hemorrhage patients: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol 2025;16:1519818.
785. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Fang J, Kapral MK, Sharma M, Smith EE. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. Stroke 2012;43:1518-23.
786. Flint AC, Conell C, Rao VA et al. Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition. JAMA Neurol 2014;71:1364-71.
787. Pan YS, Jing J, Wang YL et al. Use of statin during hospitalization improves the outcome after intracerebral hemorrhage. CNS Neurosci Ther 2014;20:548-55.
788. Bielecka-Dabrowa A, Gasiorek P, Wittczak A et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction as Predictor of Unfavorable Prognosis After ESUS. J Multidiscip Healthc 2021;9:617-627.
789. van Dongen M, Aarnio K, Martinez-Majander N et al. Use of Statins After Ischemic Stroke in Young Adults and Its Association With Long-Term Outcome. Stroke 2019; 50, 12: 3385-3392.
790. Dearborn-Tomazos JL, Hu X, Bravata DM et al. Deintensification or No Statin Treatment Is Associated With Higher Mortality in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke 2021;52:2521-2529.

Uncorrected Proof

791. Vitturi BK, Gagliardi RJ. Effectiveness of statins on outcomes of patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS). J Stroke Cerebrovasc Dis. 2024;33(1):107469.
792. Sagris D, Perlepe K, Leventis I et al. Statin treatment and outcomes after embolic stroke of undetermined source. Intern Emerg Med. 2021;16(5):1261-1266.
793. Krasiński Z, Gaciong Z, Szymański F, Kowalewski R, Urbanek T. Stanowisko polskich ekspertów dotyczące leczenia zachowawczego u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych. Varia Medica. 2019;3(3):149–183.
794. https://portal.abczdrowie.pl/miazdzyca-jest-jak-rozsiany-nowotwor-kardiolog-wprost-o-objawach-choroby/7322257140012097v
795. Ceasovschih A, Dima A, Rodriguez-Carrio J, Balta A, Alexa RE, Morarasu BC, Lionte C, Barkas F, Banach M, Sorodoc V, Sorodoc L. Atherosclerosis features in rheumatic diseases - focus on peripheral artery disease. Front Immunol. 2026 Apr 22;17:1814953. doi: 10.3389/fimmu.2026.1814953.
796. Dyrbuś K, Banach M, Gil R, Gąsior M, Broncel M, Gellert R, et al. Interdisciplinary expert team statement on the treatment of multi-bed atherosclerotic disease — endorsed by the Polish Cardiac Society, Polish Lipid Association, Polish Society of Diabetology, Polish Neurological Society, and the Polish Society of Nephrology. Kardiol Pol. 2025;83(4):531–9. doi:10.33963/v.phj.105235 PubMed PMID: 40066957.
797. Miceli, G.; Basso, M.G.; Cuffaro, M.; Marchese, A.; Tuttolomondo, A. PAD as a Marker of Systemic Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Residual Risk and Contemporary Strategies for MACE and MALE Reduction. Medicina 2026, 62, 1905. https://doi.org/10.3390/medicina62101905
798. Oyama K, Furtado RHM, Fagundes A, Zelniker TA, Tang M, Kuder J, et al. Effect of Evolocumab on Complex Coronary Disease Requiring Revascularization. J Am Coll Cardiol. 2021 Jan 26;77(3):259–67. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.011 PubMed PMID: 33197560.
799. Bonaca MP, Canonico ME, Li N, Sasiela WJ, Nissen SE, Lincoff AM, Nicholls SJ. Bempedoic Acid and First and Recurrent Limb Outcomes in Statin-Intolerant Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the CLEAR Outcomes Trial. Circulation. 2026 Sep 15;154(11):966-975.
800. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Kim YU, Jukema JW, Pordy R, Roe MT, White HD, Bhatt DL; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators*. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation. 2020 May 19;141(20):1608-1617.
801. 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 FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 2018 Jan 23;137(4):338-350.
802. Preiss D, Campbell RT, Murray HM i wsp. 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: 1536-46.
803. Liu G, Zheng XX, Xu YL i wsp. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. Am J Cardiol 2014; 113: 1198-204.
804. Bielecka-Dabrowa A, Bytyçi I, Von Haehling S i wsp. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Lipids Health Dis 2019; 18: 188.
805. Deo SV, Rababa'h A, Altarabsheh SE i wsp. Statin therapy improves long-term survival in non-ischaemic cardiomyopathy: a pooled analysis of 4500 patients. Heart Lung Circ 2014; 23: 985-7.
806. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R i wsp. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-
807. 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.

Uncorrected Proof

808. Bayes-Genis A, Lupón J, Revuelta-Lopez E, Llibre C, Gastelurrutia P, Domingo M, Cediel G, Codina P, Santiago-Vacas E, Rangel-Sousa D, Fernández-Cisnal A, Miñana G, Mollar A, Núñez J. Evolocumab has no effects on heart failure with reduced ejection fraction injury biomarkers: The EVO-HF trial. Eur J Heart Fail. 2023 Aug;25(8):1439-1443.
809. White HD, Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW, Loy M, Pagidipati N, Pordy R, Ristić AD, Zeiher AM, Wojdyla DM, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Alirocumab after acute coronary syndrome in patients with a history of heart failure. Eur Heart J. 2022 Apr 19;43(16):1554-1565.
810. Køber L, Adamo M, Ruwald AC, Tomasoni D, Anderson LJ, Andersson C, Brugts JJ, Chioncel O, Donal E, Ferdinandy P, Jhund PS, Leyva F, Lorusso R, Madigan M, Mullens W, Paolillo S, Ryan N, Simpson M, Thiele H, Thune JJ, Van Craenenbroeck EM, Van Laake LW, Verbakel M; ESC Guidelines Advisory Group. 2026 ESC Guidelines for the management of heart failure. Eur Heart J. 2026 Oct 9;47(38):5346-5457.
811. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a MetaAnalysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. Cardiovasc Drugs Ther 2016; 30: 177-88.
812. 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 polyunsatu- rated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a ran- domised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372: 1223–1230.
813. Selvaraj S, Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Juliano RA, Jiao L, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Impact of Icosapent Ethyl on Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Heart Failure in REDUCE-IT. J Am Heart Assoc. 2022 Apr 5;11(7):e024999.
814. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, Fliser D, Roy-Chaudhury P, Fontana M, Nangaku M, Wanner C, Malik C, Hradsky A, Adu D, Bavanandan S, Cusumano A, Sola L, Ulasi I, Jha V; American Society of Nephrology; European Renal Association; International Society of Nephrology. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. Nat Rev Nephrol. 2024 Jul;20(7):473-485. doi: 10.1038/s41581-024-00820-6.
815. Bello, A. K. et al. ISN–global kidney health atlas: a report by the International Society of Nephrology: an assessment of global kidney health care status focussing on capacity, availability, accessibility, affordability and outcomes of kidney disease. International Society of Nephrology https://www.theisn.org/wp-content/uploads/media/ISN%20Atlas_2023%20Digital_REV_2023_10_03.pdf (2023).
816. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
817. Romagnani P, Agarwal R, Chan JCN, Levin A, Kalyesubula R, Karam S, Nangaku M, Rodríguez-Iturbe B, Anders HJ. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2025 Jan 30;11(1):8. doi: 10.1038/s41572-024-00589-9. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2025 Jul 21;11(1):53. doi: 10.1038/s41572-025-00641-2.
818. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:2073–2081.
819. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, Agarwal R, Mark PB, Kotanko P, Ferro CJ, Wanner C, Burnier M, Vanholder R, Wiecek A. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. Cardiovasc Res. 2023 Sep 5;119(11):2017-2032. doi: 10.1093/cvr/cvad083.

Uncorrected Proof

820. Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2022 Nov;18(11):696-707. doi: 10.1038/s41581-022-00616-6.
821. Mazón-Ruiz J, Arroyo D, de Cos M, Riestra M, Sánchez-Alvarez E, González Bores P, Hernández JL, Corral P. Lipid lowering therapies in chronic kidney disease: A call to action. Atherosclerosis. 2025 Dec;411:120563. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.
822. Piecha G, Adamczak M, Ritz E. Dyslipidemia in chronic kidney disease: pathogenesis and intervention. Pol Arch Med Wewn. 2009 Jul-Aug;119(7-8):487-92. PMID: 19776689.
823. Speer T, Ridker PM, von Eckardstein A, Schunk SJ, Fliser D. Lipoproteins in chronic kidney disease: from bench to bedside. Eur Heart J. 2021 Jun 7;42(22):2170-2185. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1050.
824. Noels H, Lehrke M, Vanholder R, Jankowski J. Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations. Nat Rev Nephrol. 2021 Aug;17(8):528-542. doi: 10.1038/s41581-021-00423-5.
825. Theofilis P, Vordoni A, Koukoulaki M, Vlachopanos G, Kalaitzidis RG. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: Contemporary Concepts and Future Therapeutic Perspectives. Am J Nephrol. 2021;52(9):693-701. doi: 10.1159/000518456.
826. Yen CL, Fan PC, Lee CC, Chen JJ, Chen CY, Tu YR, Chu PH, Hsiao CC, Chen YC, Chang CH. The role of maintaining lower LDL-C level during statin treatment for advanced CKD patients. Atherosclerosis. 2024 Dec;399:119042. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.119042.
827. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Herrington WG , Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu M D ,Mark P B ,Fellstrom B ,Jardine AG, Wanner C , Holdaas H, Fulcher J ,Haynes R , Landray M J, KeechA, 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.
828. Nikolic D, Nikfar S, Salari P, Rizzo M, Ray KK, Pencina MJ, Mikhailidis DP, Toth PP, Nicholls SJ, Rysz J, Abdollahi M, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of statins on lipid profile in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2013 May;29(5):435-51.
829. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, Salari P, Mikhailidis DP, Toth PP, Abdollahi M, Ray KK, Pencina MJ, Malyszko J, Rysz J, Rizzo M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? Int J Cardiol. 2013 Oct 15;168(6):5437-47.
830. Herrera-Gómez F, Chimeno MM, Martín-García D, Lizaraso-Soto F, Maurtua-Briseño-Meiggs Á, Grande-Villoria J, Bustamante-Munguira J, Alamartine E, Vilardell M, Ochoa-Sangrador C, Álvarez FJ. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. Sci Rep. 2019 Jun 20;9(1):8951. doi: 10.1038/s41598-019-45431-5.
831. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; 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 Jun 25;377(9784):2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
832. Lin YC, Lai TS, Wu HY, Chou YH, Chiang WC, Lin SL, Chen YM, Chu TS, Tu YK. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2020 Oct;108(4):833-843. doi: 10.1002/cpt.1859.
833. Rout P, Chippa V, Adigun R. Rhabdomyolysis. [Updated 2025 Jul 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448168/
834. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically

Uncorrected Proof

Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016 Nov 22;134(21):e468-e495. doi: 10.1161/CIR.0000000000000456.

835. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. J Atheroscler Thromb. 2010 Jun 30;17(6):601-9.
836. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP; FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 18;73(23):2961-2970. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.513.
837. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, Louie MJ, Koren A, Letierce A, Mandel J, Banach M. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. Kidney Int. 2018 Jun;93(6):1397-1408
838. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, Leiter LA, Kastelein JJP, Ray KK, Kallend D. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. Mayo Clin Proc. 2020 Jan;95(1):77-89.
839. Dello Strologo A, Franculli A, Saporito P, Miani N, Bellasi A, Lido P, Di Lullo L, Ronco C, Peverini P. Inclisiran in Chronic Kidney Disease Patients: A Real-World Experience. Cardiorenal Med. 2026;16(1):87-94.
840. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-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 Apr 2;360(14):1395-407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177. Epub 2009 Mar 30. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1450. PMID: 19332456.
841. Wanner C, Krane V, März 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 Jul 21;353(3):238-48. doi: 10.1056/NEJMoa043545. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Oct 13;353(15):1640. PMID: 16034009.
842. Streja E, Gosmanova EO, Molnar MZ, Soohoo M, Moradi H, Potukuchi PK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of Continuation of Statin Therapy Initiated Before Transition to Chronic Dialysis Therapy With Mortality After Dialysis Initiation. JAMA Netw Open. 2018 Oct 5;1(6):e182311. doi:10.1001/jamanetworkopen . 2018.2311.
843. Bellos I, Lagiou P, Benetou V, Marinaki S. Efficacy and safety of statin therapy in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Lipids Health Dis. 2024 Sep 11;23(1):293. doi: 10.1186/s12944-024-02276
844. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. Kidney Int. 2016;90(1):41–52.
845. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol. 2018;14(1):57–70.
846. Haas ME, Levenson AE, Sun X, Liao WH, Rutkowski DJ, de Ferranti SD, Schumacher VA, Scherer PE, Salant DJ, Biddinger SB. The role of PCSK9 in nephrotic-syndrome–associated hypercholesterolemia. Circulation. 2016;134(1):61–72.
847. Jin K, Park BS, Kim YW, Vaziri ND. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study. Am J Kidney Dis. 2014;63(4):584–589.
848. Clement LC, Mace C, Avila-Casado C, Joles JA, Kersten S, Chugh SS. Circulating ANGPTL4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. Nat Med. 2014;20(1):37–46.

Uncorrected Proof

849. Vaziri ND, Moradi H. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016;12(1):37–47.
850. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Fornoni A. How we treat dyslipidemia in prolonged nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(10):1327–1329.
851. Lewington S, Whitlock G, Clarke R i wsp. 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;370:1829-39.
852. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. Curr Atheroscler Rep 2014;16:420.
853. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019; 393: 407–415.
854. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2020 Nov 21;396(10263):1637-1643.
855. Awad K, Mohammed M, Zaki MM, Abushouk AI, Lip GYH, Blaha MJ, Lavie CJ, Toth PP, Jukema JW, Sattar N, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Association of statin use in older people primary prevention group with risk of cardiovascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Med. 2021 Jun 22;19(1):139.
856. Zoungas S, Wolfe R, Moran C, Nicholls SJ, Cloud GC, Reid CM, Tonkin AM, Beilin L, Wierzbicki AS, Chong TT, Broder JC, Curtis AJ, Flanagan Z, Hopper I, Ryan J, Spark S, McNeil JJ, Nelson MR; STAREE Investigators. Atorvastatin, Cardiovascular Events, and Disability-free Survival in Older Adults. N Engl J Med. 2026 Oct 1;395(13):1259-1272.
857. Mihaylova B, Wu R, Zhou J, Williams C, Schlackow I, Emberson J, Reith C, Keech A, Robson J, Parnell R, Armitage J, Gray A, Simes J, Baigent C. Lifetime effects and cost-effectiveness of statin therapy for older people in the United Kingdom: a modelling study. Heart. 2024;110(21):1277-1285.
858. Bao A, Karalis DG. Statin Therapy for Primary and Secondary Prevention in Older Adults. Curr Atheroscler Rep. 2024;27(1):11.
859. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. Circulation 2019;140:992–1003.
860. Mijnster RJM, Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, Mattace-Raso F, Muller M, Lafeber M, Roeters van Lennep JE. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies in older patients: A real-world registry. Atherosclerosis. 2025 Sep;408:120229.
861. Colquhoun D, Wright R, Ray K, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran According to Age: A Pooled Analysis of Phase III Studies (ORION 9, 10 and 11). Heart, Lung and Circulation 2023;, Supplement 3S387.
862. Lewek J, Banach M. Dyslipidemia Management in Pregnancy: Why Is It not Covered in the Guidelines? Curr Atheroscler Rep. 2022 Jul;24(7):547–56.
863. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2009 Nov;201(5):482.e1-482.e8.
864. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2025 Dec 10];141(23).
865. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, Gulati M, Hill AJ, Hollier LM, et al. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American

Uncorrected Proof

College of Obstetricians and Gynecologists. Circulation [Internet]. 2018 Jun 12 [cited 2025 Dec 10];137(24).
866. Christensen JJ, Holven KB, Bogsrud MP, Retterstøl K, Roeters van Lennep JE, Michelsen TM, Veierød MB, Nordeng H. Statin use in pregnancy and risk of congenital malformations: a Norwegian nationwide study. Eur Heart J. 2026 Jan 16;47(3):318-327.
867. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Ž, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2021 Jun;327:59-67.
868. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M, Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. Atherosclerosis. 2021 Nov;336:1-11.
869. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun;73(24):e285–350.
870. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. J Am Coll Cardiol. 2022 Oct;80(14):1366–418.
871. Agarwala A, Dixon DL, Gianos E, Kirkpatrick CF, Michos ED, Satish P, et al. Dyslipidemia management in women of reproductive potential: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2024 Sep;18(5):e664–84.
872. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Bempedoic Acid. [Updated 2026 Jul 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563398/
873. Bielecka-Dąbrowa A, Banach M, Bandosz P, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, et al. Prevention of cardiovascular diseases in women planning pregnancy and during pregnancy. Expert opinion of the Section of Prevention and Epidemiology of the Polish Cardiac Society, the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians, the Polish Society of Family Medicine, the Polish Lipid Association, and the Polish Lifestyle Medicine Society. Pol Heart J. 2025 Oct 2;83(9):1107–23.
874. Lewek J, Bielecka-Dąbrowa A, Toth PP, Banach M. Dyslipidaemia management in pregnant patients: a 2024 update. Nagy E, editor. Eur Heart J Open. 2024 May 2;4(3):oeae032.
875. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. https://www.alz.co.uk/research/world-report-2019
876. Chu CS, Tseng PT, Stubbs B, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2018;8:5804.
877. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: a dose-response meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018;97:11304.
878. Ze-Min Kuang, Effect of Combined Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapies on Cognitive Function: A New Treatment Strategy? Cardiology Research and Practice 2020; 14:1484357
879. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, Howard G, Howard V, Mikhailidis D. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. Pharmacol Ther. 2017 Feb;170:181-191.
880. Randomized Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib in Participants With Preclinical Alzheimer's Disease (SPINOZA): https://clinicaltrials.gov/study/NCT07794670?cond=Alzheimer%20Disease&term=obicetrapib%20&viewType=Card&rank=2
881. Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, Ghaleb Y, Chémaly M, Moussalli ML, Rabès JP, Varret M, Boileau C. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. Curr Atheroscler Rep. 2014;16(9):439.
882. Marchi C, Adorni MP, Caffarra P, Ronda N, Spallazzi M, Barocco F, Galimberti D, Bernini F, Zimetti F. ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux capacity of cerebrospinal fluid is impaired in Alzheimer's disease. J Lipid Res. 2019;60(8):1449-1456.

Uncorrected Proof

883. Joseph J, Pajewski NM, Dolor RJ, i wsp.; PREVENTABLE Trial Research Group. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. J Am Geriatr Soc. 2023 Jun;71(6):1701-1713.
884. Paul B, Lewinska M, Andersen JB. Lipid alterations in chronic liver disease and liver cancer. JHEP Rep. 2022;4(6):100479. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100479.
885. Weaver RJ, Betts CJ, Blomme EAG, et al. Managing the challenge of drug-induced liver injury. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(2):131–148. doi:10.1038/s41573-019-0050-7.
886. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019;70(6):1222–1261. doi:10.1016/j.jhep.2019.02.014.
887. Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. J Hepatol. 2021;75(1):86–97. doi:10.1016/j.jhep.2021.02.031.
888. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications. Circ Res. 2019;124(2):328–350. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.
889. Zeng W, Chen W, Leng X, et al. Advances in statin adverse reactions and potential mechanisms. J Adv Res. 2025;76:781–797. doi:10.1016/j.jare.2024.12.006.
890. Bjornsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. Liver Int. 2017;37(2):173–178. doi:10.1111/liv.13208.
891. Vell MS, Nguyen LH, Wu Q, et al. Association of statin use with liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related mortality. JAMA Netw Open. 2023;6(6):e2316717. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.16717.
892. Sharma R, Simon TG, Hagström H, Lochhead P, Roelstraete B, Söderling J, Verna EC, Emond J, Ludvigsson JF. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Severe Liver Disease in Individuals With Noncirrhotic Chronic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Apr;22(4):749-759.e19. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.017.
893. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.03.018.
894. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. 2012. www: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs, accessed on 16-02-2026
895. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145–172. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022.
896. Jaroszewicz J, Flisiak R. Metabolic syndrome and hepatitis C infection--brothers in arms. Liver Int. 2013 Sep;33(8):1135-7. doi: 10.1111/liv.12234.
897. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025 Aug;83(2):502-583. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018.
898. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(12):1147–1161. doi:10.1007/s00228-008-0553-z.
899. Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, Schneck DW, Lasseter KC, Warwick MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Feb;58(10):669-75. doi: 10.1007/s00228-002-0541-7.
900. Sung S, Al-Karaghouli M, Kalainy S, Cabrera Garcia L, Abraldes JG. A systematic review on pharmacokinetics, cardiovascular outcomes and safety profiles of statins in cirrhosis. BMC Gastroenterol. 2021 Mar 16;21(1):120. doi: 10.1186/s12876-021-01704-w.

Uncorrected Proof

901. Xie N, Wang H, Qin H, Guo Z, Xue H, Hu J, Chen X. Changes in Disposition of Ezetimibe and Its Active Metabolites Induced by Impaired Hepatic Function: The Influence of Enzyme and Transporter Activities. Pharmaceutics. 2022 Dec 8;14(12):2743. doi: 10.3390/pharmaceutics14122743.
902. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, Gibbs JP. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2018 Jul;57(7):769-779. doi: 10.1007/s40262-017-0620-7.
903. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. J Clin Lipidol. 2022;16(2):208–219. doi:10.1016/j.jacl.2022.01.001
904. Jaroszewicz J, Broncel M, Piekarska A, Szymanski FM, Tomasiewicz K, Rajewski P, Banach M, Hudzik B, Gasior M, Flisiak R, Gil R. Recommendations for hypolipidemic and antithrombotic therapy in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents: expert position statement. Clin Exp Hepatol. 2025;11(3):205–218.
905. University of Liverpool. Hepatitis Drug Interactions. Available at: https://www.hep-druginteractions.org/ (accessed 2026-02-12).
906. https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/HIV-AIDS/show.html?id=446821
907. Melzi S, Carenzi L, Cossu MV, i wsp. Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk in HIV-1 Infection and HAART: Present and Future Problems. Cholesterol. 2010;2010:271504.
908. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, Burdo TH, Williams KC, Sponseller CA, McCurdy Pate M, Aberg JA, Zanni MV, Grinspoon SK. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. AIDS 2017;31:797806.
909. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, Kryzhanovski VA, Campbell SE, Thompson MA. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. Lancet HIV. 2017 Jul;4(7):e284-e294.
910. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jan;58(1):1-10.
911. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. Eur Heart J 2014;35:13731381.
912. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. PLoS One 2013;8:e59551.
913. Menozzi M, Manicardi M, Cuomo G, et al. Bempedoic acid and evolocumab in people living with HIV: a real-world strategy for achieving LDL targets in statin-intolerant or reluctant patients. Sexually Transmitted Infections 2025;101:A114-A11
914. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361
915. Banach M, Sosnowska B, Mierczak K, Bielecka-Dabrowa A, Lewek J. Lipid Monitoring, Statin Utilization and LDL-C Goal Attainment in Patients Undergoing Cancer Therapy: Insights From a Real-World Cardio-Oncology Cohort. Arch Med Sci 2027; (w druku).
916. Styczkiewicz K, Lewicka E, Bielecka-Dąbrowa A, Główczyńska R, Banach M, Leszek P, Tajstra M, Jankowski P, Śliż D, Surma S, Gościniak P, Piotrowski G, Dyrbuś M, Kufel-Grabowska J, Baska A, Drożdż J. Principles of primary prevention of cardiovascular diseases in patients with cancer. Expert Opinion of the Working Group on Prevention and Epidemiology (Cardio-oncology Task Force) and the Working Group on Cardio-oncology of the Polish Cardiac Society. Kardiol Pol. 2026;84(1):131-156.

Uncorrected Proof

917. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):110-114
918. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, Volgman AS, Moseley KF, Porter CB, Ismail-Khan R; American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Genom Precis Med. 2021 Jun;14(3):e000082
919. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abusubaih L, Moschini M, Briganti A, Karakiewicz PI, Shariat SF. Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Urol. 2021 Jan;79(1):44-53.
920. Nazir MS, Cegla J, Andres MS, Ray KK, Lyon AR. Dyslipidaemias in cancer patients. Eur Heart J. 2026 Sep 16;47(35):4918-4940. doi: 10.1093/eurheartj/ehag265.
921. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, Carver J, Dent S, Ky B, Lyon AR, López-Fernández T, Fradley MG, Ganatra S, Curigliano G, Mitchell JD, Minotti G, Lang NN, Liu JE, Neilan TG, Nohria A, O'Quinn R, Pusic I, Porter C, Reynolds KL, Ruddy KJ, Thavendiranathan P, Valent P. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J. 2022 Jan 31;43(4):280-299
922. TamehriZadeh SS, Khalaji M, Tajdari M, Mavaddat H, Szmit S, Lashgari NA, Roudsari NM, Abbasi-Kashkoli H, Banach M, Abdolghaffari AH. Statins: Novel Approaches for the Management of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity-A Literature Review. Cardiovasc Toxicol. 2025 Sep;25(9):1429-1452.
923. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, Smith A, Heemelaar JC, Brahmbhatt P, Ho JS, Sama S, Svoboda J, Neuberg DS, Abramson JS, Hochberg EP, Barnes JA, Armand P, Jacobsen ED, Jacobson CA, Kim AI, Soumerai JD, Han Y, Friedman RS, Lacasce AS, Ky B, Landsburg D, Nasta S, Kwong RY, Jerosch-Herold M, Redd RA, Hua L, Januzzi JL, Asnani A, Mousavi N, Scherrer-Crosbie M. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):528-536.
924. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019 May;24(3):233-241.
925. Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, Ky B, Wagner LI, Herrington DM, Yeboah J, Reding KW, Ladd AC, Rapp SR, Russo S, O'Connell N, Weaver KE, Dressler EV, Ge Y, Melin SA, Gudena V, Lesser GJ. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. NEJM Evid. 2022 Sep;1(9):10.1056/evidoa2200097
926. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, Huang F, Shalmon T, Thorpe KE, Pezo RC, Prica A, Maze D, Abdel-Qadir H, Connelly KA, Chan J, Billia F, Power C, Hanneman K, Wintersperger BJ, Brezden-Masley C, Amir E. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2023 Sep 20;9(6):515-525
927. D'Amario D, Laborante R, Bianchini E, Galli M, Ciliberti G, Mennuni M, Patti G. Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2023 Nov 15;391:131219
928. Felix N, Nogueira PC, Silva IM, Costa TA, Campello CA, Stecca C, Lopes RD. Cardio-protective effects of statins in patients undergoing anthracycline-based chemotherapy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Intern Med. 2024 Aug;126:43-48.
929. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. Nat Rev Cardiol. 2020 Aug;17(8):503-522.

Uncorrected Proof

930. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, Pedersen L, Büller HR, Bøtker HE, Sørensen HT. Arterial Thromboembolism in Cancer Patients: A Danish Population-Based Cohort Study. JACC CardioOncol. 2021 Apr 20;3(2):205-218.
931. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, Panageas KS, DeAngelis LM. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 22;70(8):926-938
932. Nelson AJ, Lopes RD, Hong H, Hua K, Slovin S, Tan S, Nilsson J, Bhatt DL, Goodman SG, Evans CP, Clarke NW, Shore ND, Margel D, Klotz LH, Tombal B, Leong DP, Alexander JH, Higano CS.. Cardiovascular Effects of GnRH Antagonists Compared With Agonists in Prostate Cancer: A Systematic Review. JACC CardioOncol. 2023 Aug 1;5(5):613-624.
933. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013 Mar 14;368(11):987-98
934. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801
935. Szczepanek E, Marczyk B, Chukwu O, Chlopicki S, Sacha T. Endothelial function in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors is not related to cardiovascular risk assessed by the Systematic Coronary Risk Estimation 2 algorithm. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16719.
936. Muraoka N, Oyakawa T, Fujita A, Iida K, Hamauchi S, Kawakami T, Yokota T. Long-term administration of multikinase inhibitors is a potential risk factor for atherosclerosis in patients with thyroid cancer. Cardiology. 2025 Dec 8:1-18
937. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):1945-1960.
938. Yoo J, Jeon J, Baik M, Kim J. Risk of thromboembolism according to statin treatment in patients with cancer: A nationwide nested case-control study. Thromb Res. 2024 Mar;235:32-40.
939. Stepien K, Nowak K, Kachnic N, Horosin G, Walczak P, Karcinska A, Schwarz T, Wojtas M, Zalewska M, Pastuszak M, Wegrzyn B, Nessler J, Zalewski J. Statin Use in Cancer Patients with Acute Myocardial Infarction and Its Impact on Long-Term Mortality. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Jul 25;15(8):919
940. Boulet J, Peña J, Hulten EA, Neilan TG, Dragomir A, Freeman C, Lambert C, Hijal T, Nadeau L, Brophy JM, Mousavi N. Statin Use and Risk of Vascular Events Among Cancer Patients After Radiotherapy to the Thorax, Head, and Neck. J Am Heart Assoc. 2019 Jul 2;8(13):e005996.
941. Song J, Chi KY, Jeon H, Chang YC, Xanthavanij N, Tang Z, Chang Y, Chiang CH, Lin YS, Lin S, Xu XH, Chiang CH. Statin and Immune-Related Cardiovascular Events in Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Oncology. 2025 May 21:1-8.
942. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, Sassier M, Plane AF, Comoz F, Cohen AA, Thuny FR, Cautela J, Alexandre J. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2020 Jan;8(1):e000261
943. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By Releasing the Brakes With Immunotherapy, Are We Accelerating Atherosclerosis? Circulation. 2020 Dec 15;142(24):2312-2315
944. Penson PE, Mancini GBJ, Toth PP, Martin SS, Watts GF, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert

Uncorrected Proof

Panel (ILEP). Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Dec;9(6):1023-1033.
945. Banach M, Penson PE. Drucebo effect - the challenge we should all definitely face! Arch Med Sci. 2021 Jan 12;17(2):542-543.
946. Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. Eur Heart J. 2021 Dec 14;42(47):4787-4788. doi: 10.1093/eurheartj/ehab358.
947. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, Taylor B, Khan I, Manvelian G, White M, Jacobson TA. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. Cardiovasc Drugs Ther. 2017 Apr;31(2):179-186.
948. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP i wsp.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. Int J Cardiol. 2015;178:111-6.
949. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. Lancet. 2022 Sep 10;400(10355):832-845.
950. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Toth PP, Rysz J, Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. Arch Med Sci. 2016 Jun 1;12(3):645-58. doi: 10.5114/aoms.2016.59938.
951. Katsiki N, Mikhailidis DP, Bajraktari G, Miserez AR, Cicero AFG, Bruckert E, Serban MC, Mirrakhimov E, Alnouri F, Reiner Ž, Paragh G, Sahebkar A, Banach M; International Lipid Expert Panel (ILEP). Statin therapy in athletes and patients performing regular intense exercise - Position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). Pharmacol Res. 2020 May;155:104719.
952. Banach M, Malodobra-Mazur M, Gluba A, Katsiki N, Rysz J, Dobrzyn A. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. Curr Pharm Des. 2013;19(27):4904-12.
953. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Mancini GBJ, Ray KK, Hanselman JC, Ye Z, Bays HE. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2022 May;24(5):868-880.
954. Banach M, Mikhailidis DP. Statin therapy and new-onset diabetes: an attempt at recommendations. Expert Rev Endocrinol Metab. 2013 May;8(3):213-216.
955. Gaita L, Timar B, Timar R, Fras Z, Gaita D, Banach M. Lipid Disorders Management Strategies (2024) in Prediabetic and Diabetic Patients. Pharmaceuticals (Basel). 2024 Feb 7;17(2):219.
956. Rosenson RS, Baker S, Banach M, i wsp. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. J Am Coll Cardiol. 2017 Sep 5;70(10):1290-1301.
957. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, Banach M. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. Am J Cardiovasc Drugs. 2018 Jun;18(3):157-173.
958. Awad K, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, Moriarty P, Lip GYH, Muntner P, Catapano AL, Pencina MJ, Rosenson RS, Rysz J, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Efficacy and Safety of Alternate-Day Versus Daily Dosing of Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Drugs Ther. 2017 Aug;31(4):419-431.
959. Kampania Cholesterol - Poznaj Swoje Liczby https://cholesterol.poznajswojeliczby.pl
960. Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, Durham JA, Jones LK, Dixon DL, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2023 Jan;17(1):19–39.
961. Karalis DG. Strategies of improving adherence to lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2023 Dec;34(6):252–8.

Uncorrected Proof

962. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1557–67.
963. Desai NR, Farbaniec M, Karalis DG. Nonadherence to lipid-lowering therapy and strategies to improve adherence in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Clin Cardiol. 2023 Jan;46(1):13–21.
964. Whitmore K, Zhou Z, Magnussen CG, Nelson MR, Carrington MJ. Review of strategies to improve adherence to lipid-lowering therapy in the primary prevention of cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. 2025 Sep 22;32(13):1204–15.
965. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, et al. Practices to Foster Physician Presence and Connection With Patients in the Clinical Encounter. JAMA. 2020 Jan 7;323(1):70.
966. Xie M, Martin SS, Turchin A. Reasons for non-acceptance of statin therapy by patients at high cardiovascular risk. Sci Rep. 2025 May 16;15(1):17014.
967. Wang EM, Asias-Dinh B, Rosario N. Review of Recent Literature and Updates in Nonstatin Cholesterol Management. Mayo Clin Proc. 2024 Sep;99(9):1449–68.
968. Bosco G, Di Giacomo Barbagallo F, Spampinato S, Lanzafame L, Di Pino A, Piro S, et al. Management of Statin Intolerant Patients in the Era of Novel Lipid Lowering Therapies: A Critical Approach in Clinical Practice. J Clin Med. 2023 Mar 22;12(6):2444.
969. Bell DA, Kirke AB, Barbour R, Southwell L, Pang J, Burrows S, Watts GF. Can patients be accurately assessed for familial hypercholesterolaemia in primary care? Heart Lung Circ. 2014 Dec;23(12):1153-7.
970. Vickery AW, Bell D, Garton-Smith J, Kirke AB, Pang J, Watts GF. Optimising the detection and management of familial hypercholesterolaemia: central role of primary care and its integration with specialist services. Heart Lung Circ. 2014 Dec;23(12):1158-64.
971. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2025 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. – Dz. Ust. 2025 poz. 584. https://api.sejm.gov.pl/eli/acts/DU/2025/584/text.pdf (dostęp 2.12.2025)
972. Zarządzenie Nr 34/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 maja 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotnahttps://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43538/Zarzadzenie-34_2025_DSOZ (dostęp 2.12.2025)
973. Program profilaktyczny Moje Zdrowie w liczbach: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/program-profilaktyczny-moje-zdrowie-w-liczbach
974. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15.09.2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej –Dz.U.2022 poz.1965. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220001965 (dostęp 1.12.2025)
975. Zarządzenie Nr 124/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29.09.2022r zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju POZ. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1475/Zarz%C4%85dzenie-124_2022_DSOZ (dostęp 1.12.2025)
976. Zarządzenie Nr 22/2025/DSOZ z dnia 31 marca 2025 r., w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43513/Zarzadzenie-22_2025_DSOZ (dostęp 1.12.2025)
977. NFZ. Przychodnie POZ realizujące opiekę koordynowaną. https://koordynowana.nfz.gov.pl/przychodnie-poz-realizujace-opieke-koordynowana/ (dostęp 1.12.2025).
978. Ponad 2,7 mld zł na Opiekę Koordynowaną w Podstawowej Opiece Zdrowotnej. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ponad-2-7-mld-zl-na-opieke-koordynowana-w-podstawowej-opiece-zdrowotnej%2C9016.html

Uncorrected Proof

979. Waszyk-Nowaczyk M, Jasińska-Stroschein M, Drozd M, Dymek J, Sierpniowska O, Stankiewicz A, Jędra A. Wytyczne udzielania świadczenia zdrowotnego – konsultacji farmaceutycznej Nowy Lek. 2024;wyd(II). https://nowy-lek.pl/wp-content/uploads/2024/01/Nowy-Lek-II.pdf
980. Drozd M, Skowron A, Karolewicz B, Bułaś L, Machalska J, Dymek J, Gołda A, Jachowicz M. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego dotyczące prowadzenia świadczenia zdrowotnego – przegląd lekowy. Warszawa; 2023, wydanie I. https://www.ptfarm.pl/pub/File/Sekcje/Sekcja_opieki_farmaceutycznej/WYTYCZNE_przeglad_lekowy_net.pdf
981. Waszyk-Nowaczyk M, Jasińska-Stroschein M, Dymek J, i wsp/. The Critical Role of Community Pharmacists in Blood Pressure Monitoring. Med Sci Monit. 2024; 30: e944657, doi: 10.12659/MSM.944657.
982. Waszyk-Nowaczyk M, Jasińska-Stroschein M, Drozd M, Dymek J, Sierpniowska O, Stankiewicz A, Jędra A. Wytyczne dla farmaceutów dotyczące postępowania podczas wykonywania pomiaru ciśnienia tętniczego. https://www.ptfarm.pl/pub/File/Sekcje/Sekcja_opieki_farmaceutycznej/Wytyczne_Pomiar_cisnienia_n.pdf/.