

Leczenie zaburzeń lipidowych u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i z ostrym zespołem wieńcowym

Autorzy: Krzysztof Dyrbuś¹, Mariusz Gąsior¹, Dariusz Dudek^{2,3}, Adam Witkowski⁴, Maciej Banach^{5,6,7}

Recenzenci: Jarosław Kaźmierczak⁸, Jacek Legutko⁹

¹ III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

³ Maria Cecilia Hospital, GVM Care&Research, Cotignola (RA), Ravenna, Włochy

⁴ Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

⁵ Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶ Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁷ Centrum Chorób Serca i Naczyń, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra

⁸ Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁹ Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie; Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

SŁOWA KLUCZOWE

cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, ostry zespół wieńcowy, przeszczepowa interwencja wieńcowa, ryzyko sercowo-naczyniowe, stabilny zespół wieńcowy

STRESZCZENIE

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS) opublikowały w 2019 roku nowe wytyczne, wyznaczając nowe docelowe stężenia frakcji cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) dla wszystkich pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (ChSN) lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (SN). Szczególny nacisk położono na znaczenie uzyskania celu terapeutycznego u chorych z zawałem serca oraz pacjentów poddawanych przeszczepowej interwencji wieńcowej (PCI), jako że u tych chorych ryzyko ponownego zdarzenia SN jest istotnie zwiększone. Przedstawiony konsensus przedstawia propozycje leczenia hipolipemizującego u tych chorych opracowane na podstawie wspomnianych wytycznych oraz autorski schemat postępowania w grupie ekstremalnego ryzyka SN, a także pomysł powołania przy pracowniach hemodynamiki poradni lipidowych z myślą o najtrudniejszych chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej.

SKRÓTY I AKRONIMY

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ACCORDION – ACCORD Follow-on

ADP (*adenosine diphosphate*) – difosforan adenozyne

ALT (*alanine transaminase*) – aminotransferaza alaninowa

apo – apolipoproteina

apoB – apolipoproteina B

ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

ASTEROID – A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden

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

ChNS – choroba niedokrwienna serca

ChSN – choroba sercowo-naczyniowa

ChW – choroba wieńcowa

CI (*confidence interval*) – przedział ufności

CK (*creatine kinase*) – kinaza kreatynowa

CYP450 – cytochrom P450

DEB (*drug eluting balloon*) – balon powlekany lekiem

DES (*drug eluting stent*) – stent uwalniający lek

DLCNS – Dutch Lipid Clinic Network Score

Adres do korespondencji:
dr n. med. Krzysztof Dyrbuś,
III Katedra i Oddział Kliniczny
Kardiologii Śląskiego Centrum
Chorób Serca w Zabrzu, Wydział
Nauk Medycznych w Zabrzu;
Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach,
tel.: +48 32 373 36 00,
e-mail: dyrbusk@gmail.com
© Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne, 2020

EAS (European Atherosclerosis Society) – Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe
ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESS (*endothelial shear stress*) – napężenie ścinające
ET-1 – endotelina 1
FDA (Food and Drug Administration) – (amerykańska) Agencja ds. Żywności i Leków
FH (*familial hypercholesterolaemia*) – hipercholesterolemia rodzinna
FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FOURIER – Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
ggn – górna granica normy
HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o dużej gęstości
HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
HeFH (*heterozygous familial hypercholesterolaemia*) – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HMGCoA – 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A
HoFH (*homozygous familial hypercholesterolaemia*) – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HR (*hazard ratio*) – hazard względny
IDL (*intermediate-density lipoprotein*) – lipoproteina o pośredniej gęstości
IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation
IMPROVE -IT – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
ISCHEMIA – International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches
IVUS (*intravascular ultrasound imaging*) – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa
KLRwP – Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
KOS-Zawał – Kompleksowa Opieka nad Pacjentem po Zawałe Serca
LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o małej gęstości
LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
LDLR (*low-density lipoprotein receptor*) – receptor lipoprotein o małej gęstości
Lp(a) – lipoproteina (a)

MACE (*major adverse cardiovascular events*) – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT – *number needed to treat*
NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like protein 1*) – białko typu 1 podobne do białka Niemann i Picka C1
NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca bez uniesienia odcinka ST
OCT (*optical coherence tomography*) – optyczna tomografia koherentna
ODYSSEY OUTCOMES – Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab
oksy-LDL – oksydowany LDL
OZW – ostry zespół wieńcowy
PChN – przewlekła choroba nerek
PCI (*percutaneous coronary intervention*) – przezskórna interwencja wieńcowa
PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9
PGI2 – prostacyklina
POZ – podstawowa opieka zdrowotna
PPAR-α (*peroxisome proliferator-activated receptor-α*) – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów typu α
PRECISE-IVUS – Plaque REgression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound
PTDL – Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PZH – Państwowy Zakład Higieny
QALY (*quality-adjusted life year*) – liczba lat życia z poprawką na jego jakość
SN – sercowo-naczyniowy
SR (*scavenger receptors*) – „receptory zmiatające”
STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST
TG – triglicerydy
VLDL (*very low-density lipoprotein*) – lipoproteina o bardzo małej gęstości
WOBASZ – Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia

Wstęp

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest najczęstszą przyczyną śmierci w społeczeństwach krajów rozwiniętych.¹ Według danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) w 2017 roku w Polsce na ChNS chorowało 1,6 mln osób, co stanowi 4,2% populacji, a związane z tą chorobą świadczenia refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) kosztowały w 2019 prawie 2 mld złotych.² Jak wynika z danych NFZ, w 2019 roku w Polsce odnotowano 102,7 tys. ostrych zespołów wieńcowych (OZW), w tym 78,6 tys. zawałów serca.² W ostrej fazie zawału umiera 6,6%, a w okresie 1. roku od zawału 16,8% chorych (dane NFZ za rok 2018). Dane

Państwowego Zakładu Higieny (PZH) pokazują, że w latach 2014–2016 z powodu choroby wieńcowej (ChW) zmarło w Polsce 117 tys. chorych, co stanowi 10,1% wszystkich zgonów.³

W ostatnich latach zmiany w jakości opieki nad pacjentami z ChNS przyczyniły się do zmniejszenia umieralności z tej przyczyny.^{4,5} W latach 2000–2017 standaryzowany wiekiem wskaźnik umieralności spadł w Polsce o 52%.⁶ Wpłynęły na to masowo prowadzone zabiegi re-waskularyzacji wieńcowej, istotne zmiany w farmakoterapii oraz akcje społeczne promujące prewencję SN. W leczeniu ChNS należy zwrócić szczególną uwagę na leczenie farmakologiczne, ponieważ – jak wynika z danych badania

International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) – u pacjentów ze stabilnym zespołem wieńcowym siła optymalnej farmakoterapii jest podobna do siły rewaskularyzacji wieńcowej.⁷ Niestety, przegląd badań epidemiologicznych wykazał, że znaczna liczba chorych (nawet 60–70%) nie stosuje leków zgodnie z zaleceniami, a 9% zdarzeń SN w Europie może być skutkiem niewystarczającego przestrzegania zaleceń.⁸

Postęp w farmakoterapii widoczny jest m.in. we wprowadzaniu do leczenia preparatów, które hamują i cofają proces miażdżycowy. Powszechnie wiadomo, że im bardziej u chorych udaje się skorygować stężenia składowych profilu lipidowego (przede wszystkim zredukować stężenie LDL-C i nie-HDL-C), tym lepsze jest ich rokowanie. Ponieważ praktycznie wszystkie procesy miażdżycowe związane są z powstawaniem blaszek zawężających światło naczyń tętniczych, konieczne jest odpowiednie przygotowanie chorego do rewaskularyzacji, a po zabiegu stosowanie właściwego leczenia, w tym przede wszystkim optymalnej, maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej. Z tego też powodu autorzy niniejszego dokumentu postanowili na podstawie dostępnych danych naukowych uporządkować zalecenia dotyczące terapii obniżającej stężenia lipidów u pacjentów poddawanych PCI i zaproponować nowe standardy, które ułatwią osiąganie celów terapeutycznych w tej grupie chorych.

Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce

Największe aktualne analizy epidemiologiczne dotyczące obszaru Polski pochodzą z badań WOBASZ i WOBASZ II. Wynika z nich, że podobnie jak w latach 2003–2005 w latach 2013–2014 hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet.^{9,10} Co więcej, jedynie 39,4% pacjentów z hipercholesterolemią jest świadomych choroby, 17% jest świadomych schorzenia, ale nie stosuje leczenia, a 15% ma włączone leczenie, lecz nie jest ono skuteczne.⁹ Z kolei jedynie 6% chorych jest w pełni świadomych swojej choroby i stosuje leczenie pozwalające na osiągnięcie docelowych wartości lipidogramu.⁹

Opublikowane w 2011 roku wyniki badania NATPOL wykazały, że hipercholesterolemia występuje u 18 mln Polaków.¹¹ Jeśli dodamy do tego wyniki badania POL-Senior, okazuje się, że nawet 20 mln Polaków ma zaburzenia lipidowe.¹² Ponad 60% z nich nie zostało zdiagnozowanych, a spośród pacjentów leczonych tylko u 10% udało się osiągnąć docelowe stężenia lipidów. Wyniki badania LIPIDOGRAM2015 wskazują na występowanie zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego (TC) >4,9 mmol/l (>190 mg/dl) u 58% aktywnych pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) >18. roku

życia. Stężenie LDL-C >3,0 mmol/l (>115 mg/dl) odnotowano u 61% badanych, zmniejszone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) – <1,0 mmol/l (<40 mg/dl) u mężczyzn i <1,2 mmol/l (<45 mg/dl) u kobiet – u 14%, a zwiększone stężenie triglicerydów (TG) – >1,7 mmol/l (>150 mg/dl) – u 33% pacjentów.¹³ Z kolei u chorych z zawałem serca przyjmowanych do szpitala średnie stężenia LDL-C wynoszą 3,29 mmol/l (125 mg/dl).¹⁴

Pod względem wyników Polacy nie odbiegają znacząco od mieszkańców innych krajów europejskich – duże badania przekrojowe (np. EUROASPIRE-IV) dotyczące pacjentów z już rozpoznaną ChW, pokazują, że w tej grupie zwiększone stężenie LDL-C występuje u >80% pacjentów, a mimo bardzo powszechnego stosowania leków hipolipemizujących tylko 19,3% chorych osiąga docelowe stężenia lipidów.¹⁵ W najnowszym badaniu przekrojowym z 2019 roku EUROASPIRE-V wykazano, że w grupie ponad 8000 chorych u 71% leczonych pacjentów stężenie LDL-C wynosi $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl), mimo że 80% z nich przyjmowało statyny jako leki hipolipemizujące. Co ważne, u >20% stwierdzono zmniejszenie dawek w stosunku do terapii początkowej lub odstawienie terapii.¹⁶ W polskiej części badania EUROASPIRE-V (POLASPIRE) odnotowano, że znacznie częściej docelowe stężenia LDL-C i nie-HDL-C uzyskiwali chorzy z cukrzycą (odpowiednio 51% vs 35%; $p < 0,0001$ i 56% vs 48%; $p < 0,02$).¹⁷

Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca i ostrych zespołów wieńcowych w Polsce

Według danych IHME na chorobę niedokrwinną serca w 2017 roku chorowało w Polsce 4,2% populacji (1,3 mln mężczyzn i 1,2 mln kobiet), zaś w Europie odsetek ten wynosił około 3,5%.³ Poprawa w zakresie opieki medycznej, jakości życia oraz kontroli niektórych czynników ryzyka (szczególnie ograniczenie palenia papierosów, modyfikacja nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej) spowodowały spadek liczby nowych zachorowań na ChNS. W 2019 roku zapadalność na ChNS (liczba nowo zarejestrowanych przypadków) w Polsce wyniosła 356 tys., czyli o 6,2% mniej niż w roku 2014.²

Refundacja leczenia chorych ze stabilnym zespołem wieńcowym w roku 2019 kosztowała NFZ 728,5 mln zł, z czego na opiekę szpitalną przypadało 615,8 mln zł. Z powodu ChNS hospitalizowano łącznie 128 tys. pacjentów. Według danych NFZ w 2019 roku w Polsce leczono 102,7 tys. pacjentów z OZW, o 14% mniej niż w roku 2015. Największy spadek zachorowań dotyczy niestabilnej dławicy piersiowej (UA; 55%), natomiast obserwuje się zwiększenie liczby zawałów serca o około 6 tys. w stosunku do roku 2014 (9%). Średni wiek chorego z OZW wynosi 66,3 lat (u kobiet wynosi 72,2 lat). Dane

W Polsce:

- 4,2% populacji cierpi na chorobę niedokrwienną serca
- corocznie u prawie 80 tys. chorych dochodzi do zawału serca
- u ponad połowy populacji występują zaburzenia lipidowe
- jedynie 17% chorych z zaburzeniami lipidowymi w prewencji wtórnej osiąga cel terapeutyczny
- w pierwszym roku po ostrym zespole wieńcowym umiera nawet 16,6% pacjentów (>17 tys.)

NFZ pokazują, że w 2018 roku u 66,0% chorych z OZW wykonano angioplastykę wieńcową. Jest to wzrost o 7 punktów procentowych w porównaniu z rokiem 2014.² W roku 2018 PCI wykonywano najczęściej u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI; 88% chorych), rzadziej u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI; 64%), a najrzadziej u chorych z niestabilną ChW (48%).²

Śmiertelność z powodu OZW w Polsce wynosi: 6,6% w czasie hospitalizacji, 9,0% w okresie 30-dniowej obserwacji i 16,8% w ciągu roku od wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego. W porównaniu z rokiem 2014 wartości te są mniejsze odpowiednio o 0,7; 1,0 i 1,4 punktu procentowego.

Wartość refundacji leczenia szpitalnego chorych z OZW wyniosła w roku 2019 1,13 mld zł (99,6% kosztów refundacji leczenia chorych z OZW). Jednostkowy koszt refundacji leczenia jednego chorego z OZW to 10 tys. zł.

Rola lipidów w patofizjologii miażdżycy

Cholesterol i TG wraz z białkami zwanymi apolipoproteinami (apo) tworzą duże struktury osocze – lipoproteiny. Lipoproteiny transportują lipidy między wątrobą a pozostałymi tkankami, gdzie służą one jako źródło energii oraz substrat do produkcji hormonów steroidowych, enzymów i kwasów żółciowych. Apolipoproteiny pełnią również funkcję ligandów do wiązania receptorów komórkowych oraz aktywatorów lub inhibitorów enzymów. We krwi występują następujące główne lipoproteiny: chylomikrony, lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL), lipoproteiny o małej gęstości (LDL oraz [Lp(a)]) i lipoproteiny o dużej gęstości (HDL).¹⁸

Liczne obserwacje, w tym badania wykorzystujące randomizację mendelowską oraz badania z randomizacją, wykazały liniowy związek między bezwzględными zmianami stężenia LDL-C w osoczu a ryzykiem wystąpienia chorób układu SN na podłożu miażdżycy (ASCVD).^{19,20}

Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie miażdżycy są lipoproteiny o małej gęstości (LDL) oraz lipoproteina (a)

Występuje liniowy związek między stężeniem LDL-C w osoczu a ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia

Niezwykła spójność ich wyników dostarcza przekonujących dowodów na to, że LDL-C jest przyczynowo związany z ryzykiem ASCVD, a zmniejszenie jego stężenia zmniejsza ryzyko ASCVD proporcjonalnie do osiągniętej różnicy bezwzględnej. Dodatkowo wykazano, że im dłużej trwa ekspozycja chorych na mniejsze stężenia LDL-C, tym mniejsze występuje u nich ryzyko zdarzeń SN.²¹

Najmniejsze lipoproteiny (HDL) mają zdolność pobierania cholesterolu ze ściany tętnicy i przenoszenia go do wątroby. Do najbardziej spójnych i powtarzalnych zależności w epidemiologii należy odwrotny związek między stężeniem HDL-C w osoczu a ryzykiem ASCVD. Nie wykazano jednak, by metody leczenia zwiększające stężenie HDL-C w osoczu przyczyniały się do zmniejszenia ryzyka zdarzeń SN albo do spowolnienia postępu miażdżycy.²² Co więcej, u pacjentów z ASCVD, u których obserwuje się nasilone procesy zapalenia, stresu oksydacyjnego i glikacji, HDL-C przestaje pełnić swoją rolę, a większość jego cząsteczek może być dysfunkcjonalna i wykazywać właściwości nie anty-, lecz pro-miażdżycowe.²³

Zwiększone stężenie TG w osoczu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka ASCVD, szczególnie u chorych z cukrzycą i innymi zaburzeniami metabolizmu glukozy.²⁴ Większość krążących TG przenosi cząsteczki VLDL i ich remnanty. Dlatego też stężenie TG w osoczu odzwierciedla stężenie krążących lipoprotein zawierających apo z dużą zawartością TG.

Ostatnie lata przyniosły także coraz liczniejsze doniesienia dotyczące znaczącej roli w rozwoju miażdżycy Lp(a).²⁵ Jest ona specyficzną cząsteczką LDL zawierającą apo(a), która ma średnicę <70 nm. Lp(a) może swobodnie przepływać przez barierę śródbłonkową oraz zostać – podobnie jak LDL – zatrzymana w ścianie tętnicy, a zatem może zwiększać ryzyko ASCVD. Dodatkowo Lp(a) ma budowę podobną do plazminogenu, co skutkuje jej działaniem prozakrzepowym i prozapalnym. Trwająca przez całe życie ekspozycja na zwiększone stężenie Lp(a) jest silnie i przyczynowo związana ze zwiększonym ryzykiem ASCVD, a ryzyko to zwiększa się nawet już przy wartościach >30 mg/dl (>0,79 mmol/l). Warto podkreślić, że zwiększone stężenie Lp(a) może występować nawet u 30–40% chorych z OZW, co niezależnie może prowadzić do kolejnych zdarzeń SN.^{25,26} Osoby, u których stężenie Lp(a) jest wyjątkowo duże (>180 mg/dl [>430 nmol/l]), mogą być obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia ASCVD w ciągu całego życia, zbliżonym do ryzyka osób z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH). Należy jednak pamiętać, że ryzyko już istotnie zwiększa się przy wartościach Lp(a) >30 mg/dl.

Właściwości fizyczne i chemiczne lipoprotein ludzkiego osocza zebrano w **TABELI 1**.

TABELA 1. Właściwości fizyczne i chemiczne lipoprotein ludzkiego osocza (zmodyfikowane)²⁷

Lipoproteina	Gęstość (g/ml)	Średnica (nm)	TG (%)	Estry cholesterolu (%)	PL (%)	Cholesterol (%)	Apolipoproteiny	
							Główne	Pozostałe
chylomikrony	<0,95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	apoB48	apoAI, AII, AIV, AV
VLDL	0,95–1,006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	apoB100	apoAI, CII, CIII, E, AV
IDL	1,006–1,019	25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	apoB100	apoCII, CIII, E
LDL	1,019–1,063	20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	apoB100	
HDL	1,063–1,210	8–13	7	10–20	55	5	apoAI	apoAII, CIII, E, M
Lp(a)	1,006–1,125	25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	apo(a)	apoB100

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

Niestabilna blaszka miażdżycowa – podstawowa przyczyna ostrego zespołu wieńcowego

Za główną przyczynę OZW od dawna uznaje się pęknięcie blaszki miażdżycowej.²⁸ Analiza danych angiograficznych wykazała, że u większości (48–78%) pacjentów zmiana odpowiedzialna za OZW nie była w koronarografii blaszką istotnie zwężającą światło naczynia wieńcowego (zwężenie <50%).²⁹ Przez lata, a nawet dekady, rozwijająca się blaszka miażdżycowa nie powoduje zwężenia światła naczynia, ponieważ ulega ono kompensacyjnemu powiększeniu przez zmniejszenie średnicy błony sprężystej wewnętrznej, która się znajduje tuż pod komórkami śródbłonna.³⁰ Blaszka miażdżycowa może aż w 40% obejmować błonę sprężystą wewnętrzną, nie wpływając na zwężenie światła naczynia. Zjawisko to określa się jako pozytywny remodeling lub zjawisko Glasgow.³⁰ Możliwości szerszej diagnostyki pozytywnego remodelingu upowszechniły się po wprowadzeniu do pracowni hemodynamiki – w miejsce samej koronarografii – metod obrazowania wewnątrznaczyniowego.

Blaszka miażdżycowa składa się z rdzenia lipidowego objętego pokrywą (osłonką) włóknistą. Tkanka łączna zapewnia integralność blaszki, podczas gdy rdzeń, złożony głównie z pozakomórkowych lipidów, pozostaje miękki, podatny na uszkodzenia i wysoce trombogenny. Stabilna blaszka miażdżycowa ma małą zawartość lipidów zlokalizowanych pozakomórkowo i jest oddzielona od światła naczynia krwionośnego zwartą, włóknistą pokrywą, która ją zabezpiecza przed pęknięciem. Za pęknięcie lub erozję blaszki odpowiada jej struktura, a nie stopień, w jakim zwęża ona światło naczynia.³¹

Koronarografia pozwala na ocenę wizualną wewnętrznego obrysu naczynia, uwidaczniając stopień zwężenia tętnicy, owrzodzenie zmiany, obecność oderwanego fragmentu błony wewnętrznej, nieregularny zarys światła, tętniaka lub skrzepliny przyścienną.³² Proces miażdżycowy może prowadzić do: bezobjawowej progresji zwężenia, stenozy wywołującej objawy stabilnej dławicy piersiowej i OZW dającego objawy UA, zawału serca lub doprowadzającego do nagłego zgonu sercowego.

Niestabilna blaszka miażdżycowa, określana również jako ranliwa, trombogenna czy podwyższonego ryzyka, jest definiowana jako: „blaszka miażdżycowa, zidentyfikowana przyżyciowo, o udokumentowanym wysokim prawdopodobieństwie pęknięcia z trombogennymi następstwami”.³³ Określenie to odnosi się do blaszki, która posiada duży, martwiczy rdzeń lipidowy oraz czapkę łącznotkankową o grubości ≤65 µm. W obrębie blaszki dochodzi do nasilenia procesu zapalnego zdominowanego przez makrofagi i limfocyty T. Ponadto często obserwuje się procesy neowaskularyzacji i krwotoki do jej wnętrza.³³

O niestabilności zmiany miażdżycowej decydują ilościowy stosunek poszczególnych komponentów blaszki oraz obecność komórek zapalnych. Naghavi i wsp. zaproponowali następujące kryteria diagnostyczne dla rozpoznania blaszki „podwyższonego ryzyka”:³⁴

- kryteria większe:
 - obecność aktywnego procesu zapalnego
 - obecność cienkiej pokrywy włóknistej i dużego rdzenia lipidowego
 - erozja śródbłonna z przyścienną agregacją płytek
 - obecność szczeliny, uszkodzenia blaszki
 - krytyczne zwężenie naczynia

- kryteria pomocnicze (mniejsze):
 - powierzchnie położone złoży wapnia
 - żółta barwa blaszki (w angioskopii)
 - krwotok do wnętrza blaszki
 - dysfunkcja śródbłonna
 - dodatnia przebudowa naczynia w miejscu blaszki (ekscentryczny, dodatni remodeling).

Większość tych czynników jest niemożliwa do zobrazowania w klasycznej koronarografii, stąd w przypadkach wątpliwych należy użyć metod wewnątrznacyniowych, które w istotny sposób pomagają w zobrazowaniu struktury blaszki i podjęciu decyzji o dalszym leczeniu. Do metod tych należą: optyczna tomografia koherentna (OCT), ultrasonografia wewnątrznacyniowa (IVUS), wirtualna histologia, palpografia, angiografia i termografia, chociaż najczęściej wykorzystuje się jedynie pierwsze dwie.

Cechami pozwalającymi na rozpoznanie pękniętej blaszki miażdżycowej za pomocą IVUS są: owrzodzenie blaszki oraz obecność fragmentów rozerwanej pokrywy włóknistej, a bezpośrednim potwierdzeniem niestabilności blaszki i jej trombogenności jest stwierdzenie przyściennych skrzepliny.³⁵ Wirtualna histologia, metoda powstała na bazie IVUS, pozwala na rozpoznanie zmian niestabilnych na podstawie stwierdzenia obecności cienkiej czapeczki łącznotkankowej, dobrze zorganizowanego rdzenia martwiczonego obejmującego >10% powierzchni blaszki, bezpośredniego kontaktu rdzenia martwiczonego ze światłem naczynia oraz braku cech pasm tkanki łącznej między rdzeniem martwiczym a światłem naczynia. OCT jest metodą, która zapewnia największą rozdzielczość w obrazowaniu łożyska wieńcowego, dzięki czemu pozwala niezwykle dokładnie określić rozmiary rdzenia lipidowego i grubość pokrywy włóknistej i obecność makrofagów w blaszce, a ponadto umożliwia bardzo precyzyjne ustalenie granicy światła tętnicy nawet w przypadku obecności przyściennych miękkich skrzeplin.³⁶ Pozostałe techniki wykorzystuje się w codziennej ocenie blaszek miażdżycowych rzadko i raczej służą one do badań naukowych.

Metody wewnątrznacyniowe zwiększają czułość i swoistość rozpoznania blaszki niestabilnej, a dodatkowo mogą służyć jako narzędzie do oceny skuteczności leczenia pod postacią objektivizacji implantacji stentu.

Naturalny rozwój blaszki miażdżycowej

Wstępem do rozwoju zmian miażdżycowych są prawdopodobnie zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego, do których prowadzą m.in.: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, glikacja białek w przebiegu cukrzycy, toksyny zawarte w dymie tytoniowym, krążące aminy biogenne, kompleksy immunologiczne oraz rozkład sił biomechanicznych oddziałujących w obrębie naczynia. Siły te są związane ze zmienną prędkością przepływu krwi wynikającą z cyklicznej pracy serca. Głównymi rodzajami sił, które należy w tym wypadku rozpatrywać, są naprężenie rozciągające (TS) i naprężenie ścinające (ESS).³⁷

TS jest generowane przez ciśnienie krwi znajdujące się w danym momencie w naczyniu, natomiast ESS wiąże się z przenoszeniem naprężeń między strumieniem płynącej krwi a ścianą naczynia krwionośnego i to ono odpowiada za rozwój zmian miażdżycowych.³⁸ W konsekwencji dochodzi do przyściennych zaburzeń w przepływie oraz zalegania krwi, w szczególności przy bocznych ścianach bifurkacji oraz tuż za zwężającą światło zmianą miażdżycową. Skutkiem tego jest powstanie stanu zapalnego, zmniejszenie produkcji tlenu azotu (NO) i prostacyliny (PGI₂), które mają działanie zarówno wazodylatacyjne, jak i przeciwplatekcyjne, oraz zwiększenie produkcji endoteliny-1 (ET-1), białka mającego działanie wazokonstrykcyjne i prozapalne i powodującego nasilenie stresu oksydacyjnego.³⁹

Asymetryczny charakter przepływu doprowadza do zmiany kształtu oraz stopniowej utraty integralności komórek śródbłonna, ponadto powoduje ścięcenie i zubożenie glikokaliksu, co zwiększa przepuszczalność endotelium dla lipoprotein, monocytów i innych krwiopochodnych cząstek aterogennych.⁴⁰ W proces ten jest zaangażowanych wiele cytokin prozapalnych i wzrostowych, co umożliwia przenikanie miocytów gładkich z warstwy wewnętrznej do intymy.

Zaburzenia funkcji śródbłonna sprzyjają przenikaniu i kumulacji lipidów w głębszych warstwach ściany naczynia. Lipidy te na skutek nasilonych reakcji wolnorodnikowych ulegają procesowi utleniania, w wyniku czego powstają ich utlenione formy, czyli oksy-LDL.⁴¹ Formy te uczestniczą w aktywacji makrofagów. Powstałe z monocytów makrofagi fagocytują utlenione lipidy (w szczególności oksy-LDL) przy udziale „receptorów zmiatających” (SR). Receptory te nie podlegają regulacji, prowadząc do niekontrolowanej fagocytozy oksy-LDL przez makrofagi, które na skutek tego procesu przekształcają się w komórki piankowe.⁴² Komórki piankowe zdeponowane są pod śródbłonkiem i powodują powstanie nacieczenia tłuszczowego ściany naczynia.⁴³ Jest to zmiana, która może ulec całkowitej regresji lub postępować, prowadząc do kolejnych stadiów zaawansowania miażdżycy.

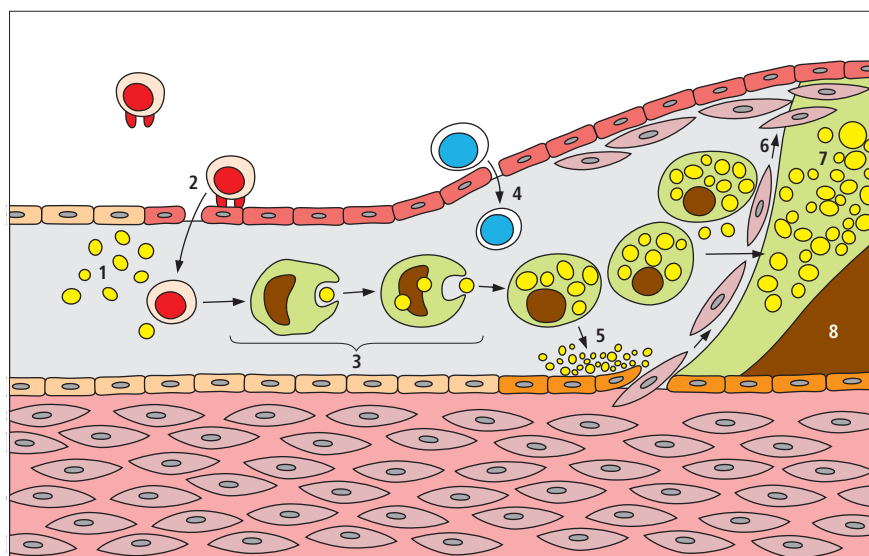
Na skutek rozpadu komórek piankowych powstają bezpostaciowe, pozakomórkowe złoży

Główną przyczyną ostrych zespołów wieńcowych (OZW) jest pęknięcie blaszki miażdżycowej

U większości pacjentów zmiana odpowiedzialna za OZW nie jest blaszką istotnie zwężającą światło naczynia wieńcowego

W początkowym okresie rozwoju blaszki miażdżycowej może ona nie być widoczna w koronarografii z powodu zjawiska pozytywnego remodelingu

Wczesny rozwój blaszki miażdżycowej jest możliwy do zobrazowania za pomocą technik obrazowania wewnątrzwieńcowego



RYCINA 1. Uproszczony schemat zachodzenia procesu miażdżycowego z uwzględnieniem jego kluczowych elementów

- 1 odkładanie się złogów cholesterolu w ścianie tętnicy wieńcowej
- 2 przenikanie monocytów przez pory między komórkami śródbłonnymi do wnętrza ściany naczynia w odpowiedzi na zmiany struktury ściany tętnicy
- 3 przekształcenie się monocytów po wchłonięciu złogów do komórek piankowych (*foam cells*)
- 4 przenikanie limfocytów T do ściany zmienionego miażdżycowo naczynia
- 5 rozpad komórek piankowych, które tworzą pozakomórkowe złogi cholesterolu
- 6 przenikanie miocytów gładkich z warstwy środkowej ściany naczynia do warstwy wewnętrznej
- 7 powstawanie rdzenia lipidowego (*fatty streak*)
- 8 tworzenie się ogniska martwiczego (*necrotic core*) w ścianie naczynia krwionośnego; powstanie aktywnej blaszki miażdżycowej

lipidów. Składają się one głównie z wolnego cholesterolu i jego estrów tworzących jądro lipidowe powstającej blaszki miażdżycowej. Najwcześniejszą zmianą morfologiczną ściany naczynia tętniczego, w której dochodzi do rozwoju zaawansowanych zmian miażdżycowych, jest patologiczne pogrubienie błony wewnętrznej, czyli obszar pozakomórkowych lipidów usytuowany pod powierzchnią miocytów gładkich.⁴⁴ Taką pierwotną transformację nacieka makrofagi, które pozostają w jej obrębie, a z czasem ulegają apoptozie. Śmierć tych komórek jest odpowiedzialna za przekształcenie blaszki do stadium *fibroatheroma*, czyli blaszki miażdżycowej z czapeczką łącznotkankową. Otaczająca jądro lipidowe tkanka łączna tworzy pokrywę włóknistą zabezpieczającą blaszkę przed pęknięciem.⁴³

Uproszczony schemat procesu miażdżycowego z uwzględnieniem jego kluczowych elementów przedstawia RYCINA 1.

Należy pamiętać, że powstała blaszka zaburza przepływ laminarny. Ruch okrężny bezpośrednio za nią sprzyja dalszemu wydłużaniu zmiany, począwszy od jej fragmentu końcowego. Progresywne zwiększanie nacisku zapalnego i apoptozy wraz z martwicą indukowaną narastającą hipoksją prowadzi do dalszego rozwoju blaszki miażdżycowej. Makrofagi oraz limfocyty T

wydzielają cytokiny i czynniki wzrostu, które stymulują proces wnikania odgałęzień tętniczek zaopatrujących ścianę naczynia (*vasa vasorum*) do wnętrza blaszki miażdżycowej. Proces ten, zwany neoangiogenezą, jest ściśle związany z progresją zmiany miażdżycowej.⁴⁵ Nowo powstałe naczynia są nieszczelne, przez co erytrocyty z łatwością przenikają do przestrzeni pozanaczyniowej. Te drobne, kruche naczynia stają się też źródłem powtarzających się krwotoków do wnętrza blaszki. Prowadzi to do przedostawania się w jej obręb dużych objętości fosfolipidów oraz wolnego cholesterolu zawartego w błonach komórkowych erytrocytów, co powoduje gwałtowne zwiększenie objętości martwiczego rdzenia oraz nacisku zapalnego. Moment ten stanowi krytyczny punkt rozwoju zmiany miażdżycowej, mogący prowadzić do przekształcenia stabilnej blaszki w niestabilną, wraz z późniejszymi tego konsekwencjami.⁴⁶

W czapeczce łącznotkankowej blaszki miażdżycowej występuje kolagen typu I i III. Proces utrzymania integralności blaszki może zostać zaburzony przez aktywowane limfocyty T z powodu produkowanych przez nie czynników hamujących produkcję kolagenu i stymulujących miocyty oraz zapalne makrofagi do uwalniania i aktywacji enzymów degradujących macierz pozakomórkową.^{47,48} Prowadzi to do utraty

cząstek strukturalnych macierzy pozakomórkowej i znacznego osłabienia odporności mechanicznej czapeczki łącznotkankowej blaszki miażdżycowej, co czyni ją szczególnie podatną na pęknięcie.⁴⁹

W procesie rozwoju zaawansowanej blaszki miażdżycowej dochodzi do powtarzających się, bezobjawowych pęknięć z towarzyszącym powstaniem skrzepliny, która następnie zostaje wbudowana w blaszkę, zwiększając objętość już istniejącej zmiany.⁵⁰ Tylko w 11% przypadków ostrego pęknięcia blaszki nie wykazano wcześniejszych uszkodzeń w jej obrębie.⁵¹

W przebiegu procesu zapalnego na skutek pęknięcia lub rozdarcia blaszki miażdżycowej i kontaktu jej wysoce trombogenicznej zawartości ze strumieniem płynącej krwi zawarte w pokrywie blaszki włókna kolagenowe zostają odsłonięte. Prowadzi to do uruchomienia kaskady krzepnięcia, początkowo przez wytwarzany przez śródbłonek czynnik von Willebranda, który jest ligandem dla płytek.⁵² Za jego pośrednictwem trombocyty ulegają adhezji do miejsc uszkodzenia, zwłaszcza przy dużych siłach ścinających. Nieaktywne trombocyty przytwierdzone do uszkodzonej blaszki miażdżycowej ulegają szybkiemu pobudzeniu przez kolagen. Płytki są aktywowane także przez substancje endogenne, głównie difosforan adenozyliny (ADP), trombinę, adrenalinę, tromboksan A₂, serotoninę, wazopresynę, noradrenalinę, trypsynę i kompleksy antygen–przeciwciało.⁵³ Aktywowane płytki przybierają formę sferyczną, następnie wytwarzają pseudopodia i uwalniają substancje wazoaktywne, które aktywują receptory GP IIb/IIIa.⁵⁴ Receptor GP IIb/IIIa odgrywa kluczową rolę w procesie ich agregacji. W wyniku aktywacji wiąże się z fibrynogenem, umożliwiając wytworzenie mostków fibrynogenowych między płytkami. W dalszej fazie aktywacji proces krzepnięcia w patogenezie OZW ważną rolę odgrywa zewnątrzpo pochodny szlak generacji trombiny.⁵⁵

Grupa ryzyka

Według opublikowanych w 2019 roku aktualnych wytycznych ESC dotyczących rozpoznawania i leczenia zaburzeń lipidowych każdą osobę można przypisać do określonej kategorii ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia.²⁷ Każdy pacjent z rozpoznaną (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych) chorobą układu SN, czyli: z przebytym OZW, stabilnym zespołem wieńcowym, po rewaskularyzacji wieńcowej (PCI, pomostowaniu aortalno-wieńcowym [CABG] i in.), po udarze mózgu, napadzie przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA) i/lub z chorobą tętnic

obwodowych, jest z definicji pacjentem bardzo dużego ryzyka SN.

Na podstawie ekstrapolacji danych z Wytycznych ESC/EAS dotyczących postępowania w dyslipidemiach oraz na podstawie wyników badań oceniających leczenie inhibitorami konwertazy proproteinowej subtylizyny/kek-syny typu 9 (PCSK9) można wyodrębnić wśród chorych po interwencji wieńcowej grupę dodatkowo obciążoną, tzw. ekstremalnego ryzyka SN.^{56,57} Są to osoby po przebytym incydencie niedokrwinnym, u których w okresie 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie SN (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze) mimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce. Jako pierwsi określenia tego użyli w 2017 badacze z American Association of Clinical Endocrinologists i American College of Endocrinology, którzy wyodrębnili dodatkową grupę chorych określoną mianem „grupy ekstremalnego ryzyka SN”. Zaliczyli do niej pacjentów z: chorobą układu SN na tle miażdżycy postępującą mimo uzyskania stężenia LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl); rozpoznaną ChSN i współistniejącymi: cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 3–4 i/lub HeFH; jawną klinicznie ChSN u mężczyzn ≤55. roku życia i kobiet ≤65. roku życia. W wydanym w 2018 roku polskim stanowisku ekspertów (tzw. III deklaracji sopockiej) za chorych z grupy ekstremalnego ryzyka uznano osoby po wielokrotnych incydentach SN i/lub rewaskularyzacjach, po angioplastyce w obrębie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej i/lub po kompleksowej PCI w wielonaczyniowej ChW, z miażdżycą uogólnioną (w obrębie wielu łożysk naczyniowych) z dodatkowymi czynnikami ryzyka, a także tych, u których doszło do progresji ChSN o podłożu miażdżycowym, choć osiągnięto i stale utrzymywano stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl).⁵⁸ Wydaje się jednak, że dopiero wytyczne Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) właściwie zdefiniowały grupę pacjentów ekstremalnego ryzyka na podstawie subanalizy badań FOURIER (z ewolokumabem) i ODYSSEY OUTCOMES (z alirokumabem), a także analiz kosztowo-efektywnościowych.^{18,59-60} Według tej definicji do grupy pacjentów ekstremalnego ryzyka zaliczamy chorych po OZW z:

- wywiadem innego incydentu naczyniowego w ciągu 2 lat lub
- występowaniem choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej), lub
- współistniejącą wielonaczyniową ChW, lub
- z rodzinną hipercholesterolemią (FH) mimo optymalnego, maksymalnego tolerowanego leczenia statynami (dotyczy wszystkich wymienionych grup).¹⁸

Autorskie przedstawienie kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego zawiera **TABELA 2**.

Każdy pacjent poddawany przezskórnej interwencji wieńcowej z definicji jest pacjentem bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego

TABELA 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego powiększone o autorską kategorię ryzyka ekstremalnego

ryzyko ekstremalne	u pacjentów: 1) z ASCVD, u których w okresie 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze); 2) po OZW i z chorobą naczyń obwodowych lub chorobą wielołożyskową ^b (miażdżycą wielopoziomową); 3) po OZW z wielonaczyniową ChW lub 4) po OZW z FH – mimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce, można rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C <1,0 mmol/l (<40 mg/dl)
ryzyko bardzo duże	osoby z 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> rozpoznana (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych) ASCVD, co obejmuje: przebyty OZW (zawał serca lub UA), stabilną dławicę piersiową, rewaskularyzację wieńcową (PCI, CABG i inne procedury rewaskularyzacji tętnic), udar mózgu i TIA oraz chorobę tętnic obwodowych; ASCVD jednoznacznie rozpoznana w badaniach obrazowych obejmuje stany, o których wiadomo, że pozwalają przewidzieć ryzyko występowania zdarzeń klinicznych, a więc: obecność istotnych blaszek miażdżycowych stwierdzoną w koronarografii lub TK (wielonaczyniowa ChW ze zwężeniem >50% w 2 głównych nasierdżiowych tętnicach wieńcowych) lub w USG tętnic szyjnych cukrzyca z powikłaniami narządowymi^a lub z ≥3 głównymi czynnikami ryzyka lub cukrzyca typu 1 o wczesnym początku i długim czasie trwania (>20 lat) ciężka PChN (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko śmiertelnej ChSN ≥10% FH współistniejąca z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka
ryzyko duże	osoby ze znacznie nasilonymi pojedynczymi czynnikami ryzyka, w szczególności stężeniem TC >8 mmol/l (>310 mg/dl) i LDL-C >4,9 mmol/l (>190 mg/dl) lub BP ≥180/110 mm Hg pacjenci z FH bez innych głównych czynników ryzyka pacjenci z cukrzycą bez powikłań narządowych, a u których cukrzyca trwa ≥10 lat, lub obciążonych innym dodatkowym czynnikiem ryzyka umiarkowana PChN (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu ChSN ≥5% oraz <10%
ryzyko umiarkowane	młodzi pacjenci (<35. rż. w przypadku cukrzycy typu 1 oraz <50. rż. w przypadku cukrzycy typu 2) z cukrzycą od <10. rż., bez innych czynników ryzyka wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu ChSN ≥1%, ale <5%
ryzyko małe	wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu ChSN <1%

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

b Choroba wielołożyskowa (miażdżycą wielopoziomową) definiowana jest jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w ≥2 z 3 łóżysk naczyniowych – naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe i/lub naczynia obwodowe.

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, BP – ciśnienie tętnicze, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, ChW – choroba wieńcowa, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, OZW – ostry zespół wieńcowy, PChN – przewlekła choroba nerek, PCI – przeszłokórna interwencja wieńcowa, SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego, TC – cholesterol całkowity, TIA – przemijający atak niedokrwienny, TK – tomografia komputerowa, UA – niestabilna dławica piersiowa, USG – ultrasonografia

Hipercholesterolemia rodzinna jako przyczyna zawału serca u osób młodych

Specyficzną grupą chorych z dużym i bardzo dużym (a także ekstremalnym) ryzykiem SN stanowią pacjenci z FH. FH jest najczęstszą chorobą monogenową w populacji światowej.⁶¹ Homozygotyczna postać FH (HoFH) występuje w populacji kaukaskiej z częstością 1/300 000 żywych urodzeń, zaś częstość występowania postaci heterozygotycznej (HeFH) szacuje się w różnych rejonach świata na 1/500–1/137.^{62,63} Na podstawie uśrednienia dostępnych danych częstość występowania HeFH na całym świecie można oszacować na 1/200–1/250, co daje łącznie 14–34 mln chorych.⁶⁴ Z polskich badań wynika, że HeFH występuje z częstością 1/168–1/250, a więc dotkniętych tą chorobą jest nawet 150 tys. osób.^{65,66} Tylko niewielka część z nich jest odpowiednio wcześniej zdiagnozowana i leczona. Ze względu na to, że pacjenci ci od urodzenia mają bardzo duże stężenia LDL-C

(z reguły przekraczające 2–3-krotnie górną granicę normy; ggn), proces miażdżycowy i powikłania miażdżycy występują u nich znacznie wcześniej niż w ogólnej populacji (już w dzieciństwie).^{67,68} Chorzy z FH cechują się bardzo istotnie zwiększonym ryzykiem ChNS, która jest główną przyczyną zachorowalności i umieralności w tej grupie. W prospektywnym badaniu, którym w latach 1980–1989 (czyli w okresie przed wprowadzeniem do leczenia statyn) objęto 526 chorych na FH w ramach Simon Broome Register (1991; TAB. 3), największy nadmiar zgonów z powodu ChNS odnotowano u osób w wieku 20–39 lat – standaryzowany współczynnik umieralności wynosił 9686 (95% CI 3670–21 800),⁶⁹ a względne ryzyko zgonu wieńcowego było zwiększone prawie 100-krotnie.⁷⁰ U pacjentów z HeFH nieotrzymujących skutecznego leczenia skumulowane ryzyko zgonu wieńcowego lub niezakończzonego zgonem incydentu SN przed 60. rokiem życia wynosi

TABELA 3. Definicja hipercholesterolemii rodzinnej wg Simon Broome Register Group (zmodyfikowane)⁷⁰

kryteria pewnego rozpoznania FH
a. TC >7,5 mmol/l (>290 mg/dl) u dorosłych lub TC >6,7 mmol/l (>260 mg/dl) u dzieci <16. rż., lub LDL-C >4,9 mmol/l (>190 mg/dl) u dorosłych (4,0 mmol/l u dzieci) plus
b. żółtaki ścięgien u pacjenta lub jego krewnych (rodzic, dziecko, rodzeństwo, dziadkowie, ciotki, wujowie) lub
c. molekularna diagnoza FH oparta na identyfikacji mutacji genów receptora dla apoB lub dla LDL
kryteria prawdopodobnego rozpoznania FH: (a) plus (d) lub (e)
d. wywiad rodzinny zawału serca <50. rż. u jednego z dziadków, ciotki, wuja lub <60. rż. u rodzica, rodzeństwa lub dziecka
e. wywiad rodzinny podwyższonego stężenia cholesterolu u rodzica, rodzeństwa lub dziecka lub stężenia cholesterolu całkowitego >7,5 mmol/l (>290 mg/dl) u jednego z dziadków, ciotki lub wuja

Skróty: apoB – apolipoproteina B, FH – hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, TC – cholesterol całkowity

około 50% u mężczyzn i około 30% u kobiet.⁷¹ U dzieci z HeFH zwiększone stężenie LDL-C powoduje upośledzenie funkcji śródbłonna w bardzo młodym wieku i wiąże się ze zwiększeniem grubości błony wewnętrznej i środkowej tętniczych naczyń obwodowych oraz mniejszą elastycznością ściany tętnic i możliwą ich nasiloną sztywnością.^{68,72}

Badania prowadzone w polskiej populacji na podstawie rejestru TERCET, którym objęto chorych z grupy bardzo dużego ryzyka, wykazały, że pewna lub prawdopodobna FH oceniana za pomocą skali Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS; TAB. 4) występuje u 1,2% chorych z zawałem serca, a może być podejrzewana nawet u 14% chorych ze STEMI.⁶⁷ Chorych z FH i innym czynnikiem ryzyka oraz ze współistniejącą ChSN zalicza się według klasyfikacji ESC do grupy bardzo dużego ryzyka, a chorych bez schorzeń towarzyszących – do grupy dużego ryzyka. Wytyczne PTDL/PTL klasyfikują natomiast pacjentów z FH po OZW, w których nie udało się osiągnąć celu terapeutycznego mimo optymalnego leczenia, do grupy ekstremalnego ryzyka.¹⁸ Kryteria kliniczne choroby obejmują: zwiększone stężenie LDL-C w osoczu, obecność rąbka rogówki i żółtaków ścięgien, przedwczesną ChSN oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku hipercholesterolemii i przedwczesnej ChSN. Za dolną granicę wieku dla przedwczesnej ChSN uważa się 55. rok życia u mężczyzn i 60. rok życia u kobiet.⁷³

Podstawowym parametrem biochemicznym stwierdzanym w diagnostyce choroby jest zwiększone stężenie LDL-C (jako punkt odcięcia, przy którym należy myśleć o możliwym rozpoznaniu FH, przyjmuje się wartość 190 mg/dl; zwykle wartości są 2–3-krotnie wyższe od średniej w populacji), które zwykle współistnieje z prawidłowym stężeniem TG.⁷⁴

Jak dotąd opisano kilka tysięcy różnych mutacji, których efektem jest obraz fenotypowy HeFH. Mogą one obejmować gen dla receptora LDL, apolipoproteiny B (apoB) lub PCSK9.^{75,76} W genie receptora dla LDL opisano ponad 1000 różnych mutacji. Ich wynikiem jest całkowity brak receptora lub znaczne upośledzenie jego funkcji.⁷⁷ Mutacje genu receptora dla LDL zostały podzielone na 5 klas czynnościowych, z których każda obejmuje wiele różnych defektów genu. Dziesięciokrotnie rzadziej występuje defekt genetyczny apolipoproteiny B-100 (APOB) w jej domenie wiążącej się z receptorem dla LDL.⁷⁸ Mutacje genu dla receptora PCSK9 stanowią około 3% wszystkich mutacji odpowiedzialnych za HeFH. U części pacjentów (nawet u 30–40%) nie udaje się zidentyfikować mutacji genetycznej odpowiedzialnej za wystąpienie choroby.⁷⁹ Współczynnik wykrywania mutacji waha się od 50 do 90%.⁷⁸ Zmienność ta zależy od kryteriów klinicznych zastosowanych do identyfikacji chorych oraz strategii i metodologii badań molekularnych w kierunku mutacji. Wykrycie choroby jest wskazaniem do kaskadowej diagnostyki rodziny chorego (zarówno dzieci, jak i rodziców oraz innych bliskich krewnych). Jest to najbardziej efektywny sposób wykrywania choroby. Należy jednak podkreślić, że do rozpoczęcia optymalnej terapii rozpoznanie genetyczne nie jest wymagane.

W Polsce rozpoznanie choroby ustala się na podstawie kryteriów DLCNS przyjętych w 1998 roku przez Światową Organizację Zdrowia, co zostało potwierdzone w rekomendacjach polskiej grupy ekspertów z 2013 roku oraz w wytycznych PTL, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) i Polskiego Towarzystwa

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HeFH) jest najczęstszą mutacją monogenową i jest odpowiedzialna za rozwój przyspieszonej miażdżycy i możliwość wystąpienia incydentu wieńcowego u osób młodych, w sposób istotny obciążając ich rokowanie

Do rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia nie jest bezwzględnie potrzebna diagnostyka genetyczna

Konieczny jest systemowy program wykrywania choroby w populacji ogólnej

Chory z HeFH ma 100 razy wyższe względne ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego w 2.–4. dekadzie życia i kilkukrotnie zwiększone ryzyko zgonu

TABELA 4. Diagnostyka hipercholesterolemii rodzinnej wg Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS)⁷¹

wywiad rodzinny			punkty
krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną ^a ChSN			1
krewny I stopnia ze stężeniem LDL-C >95. percentyla i/lub krewny I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówki			2
dzieci <18. rż. ze stężeniem LDL-C >95. percentyla			2
wywiad kliniczny			
pacjent ma przedwczesną ^a chorobę niedokrwienną serca			2
pacjent ma przedwczesną ^a chorobę mózgowych lub obwodowych naczyń krwionośnych			1
badanie fizykalne			
żółtaki ścięgien			6
rąbek rogówki u osób <45. rż.			4
badania biochemiczne	[mmol/l]	[mg/dl]	
LDL-C ^b	>8,5	>330	8
LDL-C	6,5–8,4	250–329	5
LDL-C	5,0–6,4	90–249	3
LDL-C	4,0–4,9	155–189	1
analiza DNA			
mutacja czynnościowa w genie <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> lub <i>PCSK9</i>			8
diagnoza (należy wybrać tylko jeden, największy wynik punktowy w każdej grupie, rozpoznanie opiera się na łącznej liczbie uzyskanych punktów)			
definitywna HeFH			> 8
prawdopodobna HeFH			6–8
możliwa HeFH			3–5

a <55. rż. u mężczyzn, <60. rż. u kobiet

b Stężenia HDL-C i TG są w normie.

Skróty: ChSN – choroba sercowo-naczyniowa, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, TG – triglicerydy

Kardiologicznego (PTK) z roku 2017.⁸¹ Zostały one zatwierdzone również w wytycznych ESC/EAS na temat postępowania w dyslipidemiach i utrzymane w najnowszych wytycznych tych dwóch towarzystw.²⁷

Lipidogram u chorego z chorobą niedokrwienną serca – kiedy wykonać, kiedy powtarzać, co oceniać?

Pomiary stężenia lipidów i lipoprotein służą do oceny ryzyka ASCVD i pomagają w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Ilościową ocenę lipidów w osoczu można przeprowadzić, oznaczając ich stężenie w pełnym osoczu, a ilościową ocenę lipoprotein – poprzez pomiar ich składników białkowych. W praktyce klinicznej zwykle nie wykonuje się bezpośredniego pomiaru stężenia lipoprotein w osoczu, szacuje się je na podstawie pomiaru stężenia zawartego w nich cholesterolu.

U ludzi większość TC zawiera się w 3 głównych klasach lipoprotein: VLDL, LDL i HDL.

Standardowo profil lipidowy obejmuje stężenia TC i HDL-C, a także TG. Dzięki tym wartościom można oszacować stężenie LDL-C. Dla potrzeb praktyki klinicznej najczęściej oblicza się je za pomocą wzoru Friedewalda:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2,2 \text{ [mmol/l]}$$

lub

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5 \text{ [mg/dl]},$$

w sytuacjach szczególnych (np. TG >4,5 mmol/l [400 mg/dl]) lub na potrzeby analiz naukowych, należy stosować bezpośrednie metody enzymatyczne (obecnie preferowane i rekomendowane na świecie). Należy rozważyć ocenę LDL-C na podstawie wzoru Martina i Hopkinsa, który pozwala na dokładniejsze niż wzór Friedewalda wyliczenie stężenia LDL-C, jeśli jest ono małe oraz jeśli stężenie TG wynosi 2,0–4,5 (175–400 mg/dl), w tym w próbkach pobieranych nie na czczo.¹⁸

Zamiast stężenia LDL-C można też wyliczać stężenie nie-HDL-C jako różnicę pomiędzy TC a HDL-C. Ocenia się w ten sposób stężenia TC

Oznaczenie lipidogramu u chorego z zawałem serca jest obowiązkowe i musi być wykonane jak najszybciej od przyjęcia do szpitala

U chorego po zawale serca należy oznaczać lipidogram co 4–6 tygodni aż do momentu uzyskania właściwego celu terapeutycznego

Lipidogram nie musi być wykonany na czczo

Należy dążyć, by w programie KOS-Zawał umożliwić regularny pomiar i właściwe monitorowanie parametrów lipidowych

przenoszone przez wszystkie aterogenne lipoproteiny zawierające apoB, w tym obecne w VLDL cząsteczki z dużą zawartością TG oraz ich remnanty. Oznaczenie nie-HDL-C należy rozważyć szczególnie u osób ze stężeniem TG $>4,5$ mmol/l (>400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym i małymi stężeniami TC i LDL-C. Według wytycznych PTDL/PTL 2020 wyliczone stężenie nie-HDL-C powinno się rutynowo zamieszczać w każdym laboratoryjnym raporcie profilu lipidowego.¹⁸ Może mieć to znaczenie krytyczne, ponieważ ryzyko SN może być zwiększone nawet po osiągnięciu docelowych wartości LDL-C, jeśli zwiększone jest stężenie nie-HDL-C.

U osób zdrowych badania przesiewowe należy wykonywać u każdego mężczyzny >40 . roku życia i u każdej kobiety >50 . roku życia, a wcześniej u osób z ≥ 1 czynnikiem ryzyka ChW. Przy prawidłowym lipidogramie badanie należy powtórzyć nie później niż po 3–5 latach, a w razie stwierdzenia nieprawidłowości po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C należy je powtórzyć po 12 miesiącach.

U pacjentów z ChNS lipidogram należy oznaczać częściej niż u osób zdrowych. U pacjentów ze stabilnym zespołem wieńcowym badanie należy powtarzać co 12 tygodni od momentu włączenia leczenia, a po uzyskaniu celu terapeutycznego – co 12 miesięcy lub nawet co 2 lata.

U chorych z OZW lipidogram należy wykonać jak najszybciej od chwili przyjęcia do szpitala. Wczesne badanie chorych w ostrej fazie wydaje się najbardziej wartościowe, ponieważ w pierwszych dniach od zawału stężenie LDL-C spada. Stężenie lipidów należy ocenić ponownie 4–6 tygodni po OZW, aby ustalić, czy osiągnięto cele terapeutyczne (zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, docelowo $<1,4$ mmol/l [<55 mg/dl] lub $<1,0$ mmol/l [<40 mg/dl]). Należy wówczas ocenić bezpieczeństwo leczenia i odpowiednio dobrać stosowane leki. Badanie można powtórzyć po kolejnych 4–6 tygodniach, aby ocenić skuteczność zmian w farmakoterapii. Po 12 miesiącach od OZW obowiązują takie same zasady postępowania jak w stabilnych zespołach wieńcowych. W Polsce należy koniecznie dążyć do uaktualnienia programu KOS-Zawał, by umożliwić regularny pomiar i właściwe monitorowanie parametrów lipidowych.

Próbek krwi do oznaczenia lipidogramu nie trzeba pobierać na czczo, ponieważ posiłek ma

niewielki wpływ na stężenie LDL-C (do oceny stężenia TG niezbędna jest próbka pobrana na czczo).

Grupy leków hipolipemizujących

W leczeniu zaburzeń lipidowych stosuje się wiele grup lekowych, które różnią się między sobą siłą działania hipolipemizującego i wpływem na różne składowe lipidogramu. Zalecenia krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych jasno precyzują, że nadrzędnym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia LDL-C, zgodnie z zasadami „im mniej, tym lepiej”, „im szybciej, tym lepiej” oraz „im dłużej, tym lepiej”, która wskazuje na potrzebę kontynuacji leczenia do końca życia. Aktualne cele terapii są bardzo rygorystyczne i można je osiągnąć tylko dzięki stosowaniu silnych leków w dużych dawkach lub ich połączenia (TAB. 5 i 6).

Jeżeli nie osiąga się celu terapii, należy zwiększyć dawkę lub zmienić stosowaną statynę na silniejszą, następnie należy zawsze rozważyć dodanie ezetymibu, który działa synergistycznie ze statynami, a przy tym jest bardzo bezpieczny i dobrze tolerowany. Równorzędnym celem leczenia, szczególnie u chorych z cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym, jest normalizacja stężenia nie-HDL-C. Wyniki wielu badań dowodzą, że im bardziej udaje się zmniejszyć stężenie LDL-C w prewencji wtórnej, tym lepsze jest rokowanie chorego. Co więcej, wiadomo obecnie, że nawet bardzo małe stężenia LDL-C (nawet $<0,4$ – $0,5$ mmol/l [15 – 20 mg/dl]) nie są dla chorych szkodliwe, a wciąż się przekładają na lepsze rokowanie.

Najważniejszymi grupami leków hipolipemizujących u chorych poddanych PCI są: statyny, ezetymib, fibraty oraz inhibitory PCSK9. Pomocniczo – u chorych z cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym – stosuje się kwasy ω -3 (preferowane w dawkach ≥ 2 g/d). U niewielkiego odsetka chorych (m.in. u kobiet w ciąży) stosuje się żywice jonowymienne (kolesewelam oraz – niedostępną w Polsce – cholestyraminę). Inne leki (np. kwas nikotynowy, lomitapid, mipomersen, inkilisiran, kwas bempedojowy, ewinakumab) są albo niedostępne w Polsce, albo są jeszcze oceniane w badaniach klinicznych.^{27,77,82-84} Poza farmakoterapią dostępna jest również interwencyjna metoda regulacji stężenia lipidów – afereza lipoproteinowa.

Statyny

Podstawą leczenia hipolipemizującego są statyny, stanowiące znakomitą większość ($>90\%$) przepisywanych w Polsce leków hipolipemizujących. Są one kompetycyjnymi inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMGCoA), dzięki czemu zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Statyny należą do leków, za których skutecznością – zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej ChSN – przemawiają dowody naukowe o największej sile.⁸⁵ W wielu badaniach klinicznych udowodniono ich wpływ

TABELA 5. Intensywność zmniejszania stężeń LDL-C w zależności od dawki i od grupy zastosowanych leków (zmodyfikowane)⁸⁶

Łagodnie (zmniejszenie LDL-C ≤30%)	Umiarkowane (zmniejszenie LDL-C o 30–49%)	Intensywne (zmniejszenie LDL-C o 50–60%)	Bardzo intensywne (obniżenie LDL-C ≥60% [60–85%])
simwastatyna 10 mg ezetymib 10 mg (monakolina) ^a	atorwastatyna 10–20 mg rozuwastatyna 5–10 mg simwastatyna 20–40 mg simwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg	atorwastatyna 40–80 mg rozuwastatyna 20–40 mg simwastatyna 20–40 mg + ezetymib 10 mg atorwastatyna 10–20 mg + ezetymib 10 mg rozuwastatyna 5–10 mg + ezetymib 10 mg	atorwastatyna 40–80 mg + ezetymib 10 mg rozuwastatyna 20–40 mg + ezetymib 10 mg inhibitory PCSK9 w terapii skojarzonej (ewolokumab 140 mg, alirokumab 75/150 mg co 2 tyg.)

^a Naturalna lowastatyna; dostępna na rynku jako nutraceutyk, preferowane użycie w postaci preparatu złożonego z innymi nutraceutykami i ezetymibem u chorych z nietolerancją i ze statynami i ezetymibem u pozostałych pacjentów.

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

TABELA 6. Intensywność leczenia hipolipemizującego²⁷

Leczenie	Przeciętne zmniejszenie stężenia LDL-C
statyna – umiarkowana intensywność	ok. 30%
statyna – duża intensywność	ok. 50%
statyna – duża intensywność + ezetymib	ok. 65%
inhibitor PCSK9	ok. 60%
statyna – duża intensywność + inhibitor PCSK9	ok. 75%
statyna – duża intensywność + ezetymib + inhibitor PCSK9	ok. 85%

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

na redukcję śmiertelności ogólnej, incydentów SN oraz zgonów z przyczyn SN.²¹ Najsilniejsze działanie hipolipemizujące spośród statyn dostępnych w Polsce mają rozuwastatyna i atorwastatyna, kolejna jest pitawastatyna, niedostępna w Polsce.⁸⁶ Siła działania najmniejszej dostępnej dawki rozuwastatyny (5–10 mg) jest równoważna do siły działania hipolipemizującego 10–20 mg atorwastatyny i 20–40 mg simwastatyny. Niestety wciąż tylko niewielki odsetek chorych w Polsce otrzymuje atorwastatynę w dawce 80 mg i rozuwastatynę w dawce 40 mg. Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C zależy od dawki statyny i różni się w zależności od preparatu (TAB. 6). Rozróżniamy intensywne leczenie statynami, które definiuje się jako stosowanie statyny w dawce, która zmniejsza stężenie LDL-C przeciętnie o ≥50%, oraz terapię o umiarkowanym natężeniu, która zmniejsza stężenie LDL-C o 30–50%. W zależności od dawki zwiększają stężenie HDL-C o 1–10% i zmniejszają stężenie TG o 10–20% w stosunku do wartości wyjściowych. Nieznacznie wpływają również na stężenie Lp(a) w osoczu, opisywano nawet nieistotnie klinicznie, bo o około 6% zwiększenie Lp(a) w wyniku działania statyn.⁸⁵ Odnotowano też wiele innych równie ważnych efektów (tzw. działanie

plejotropowe – wynikające przede wszystkim ze zmniejszenia syntezy izoprenoidów, co pozytywnie wpływa na śródbłonek naczyń, zmniejsza stres oksydacyjny, a także stymuluje działanie przeciwzapalne, przeciwproliferacyjne, przeciwwątrobowe czy przeciwapoptotyczne). Atorwastatyna ulega przemianom w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, rozuwastatyna zaś jest metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu, wchodząc w interakcje z izoenzymem CYP2C9. Ta różnica ma znaczenie w aspekcie występowania (lub nie) interakcji lekowych oraz możliwych działań niepożądanych. Z powodu szlaku przemian metabolicznych rozuwastatyna jest przeciwwskazana u chorych z ciężką niewydolnością nerek przy klirensie kreatyniny <30 ml/min/1,73 m².⁸⁷

Wyniki metaanalizy badań z randomizacją, którymi objęto przeszło 170 000 chorych, wskazują, że zmniejszenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (38 mg/dl) w wyniku stosowania statyn przekłada się na redukcję ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych (zawał, zgon z powodu ChW, udar z jakiegokolwiek przyczyny lub rewaskularyzacja wieńcowa) o około 22%, poważnych zdarzeń wieńcowych o 23%, zgonów z powodu ChW o 20%, łącznie wszystkich udarów mózgu o 17%,

TABELA 7. Postępowanie w przypadku podejrzenia nietolerancji statyn wg International Lipid Expert Panel oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego / Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego / Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce^{81,89}

Objaw	Stężenie CPK	Postępowanie wstępne	Postępowanie docelowe	Uwagi
bóle mięśniowe ze zwiększonym stężeniem CK	≥4×ggn	odstawienie statyny na 4–6 tyg., do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji aktywności CK i natychmiastowe włączenie ezetymibu (lub ezetymibu z nutraceutykiem – w zależności od ryzyka SN)	ponowne włączenie innej statyny w odpowiadającej dawce lub tej samej statyny w zmniejszonej dawce w terapii skojarzonej z ezetymibem	można rozważyć inhibitory PCSK9 u pacjentów z bardzo dużym i dużym ryzykiem SN, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C (w Polsce dostępne tylko w ramach programu lekowego dla pacjentów z FH i ekstremalnego ryzyka po OZW lub w ramach dostępu ratunkowego Ministerstwa Zdrowia, jeśli kryteria programu lekowego nie są spełnione)
bóle mięśniowe tolerowane przez chorego ze zwiększonym stężeniem CK	<4×ggn	zmniejszenie dawki statyny i ewentualne natychmiastowe dodanie ezetymibu (w zależności od ryzyka SN i celów terapii); kontynuacja leczenia ze ścisłym monitorowaniem CK	ponowne włączenie innej statyny w odpowiadającej dawce lub tej samej statyny w zmniejszonej dawce w terapii skojarzonej z ezetymibem	w razie nawrotu dolegliwości i/lub zwiększenia stężenia CK ≥4×ggn odstawienie statyny na 4–6 tyg. + postępowanie jak powyżej
bóle mięśniowe źle tolerowane przez chorego z niewielkim zwiększeniem stężeń CK	<4×ggn	odstawienie statyny na 2–4 tyg., do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji aktywności CK i natychmiastowe włączenie ezetymibu	ponowne włączenie innej statyny o dużej skuteczności w zmniejszonej dawce w terapii skojarzonej z ezetymibem (w zależności od ryzyka SN)	
nawrót bólów mięśniowych źle tolerowanych przez chorego		zmniejszenie dawki statyny, stosowanie statyny co 2. dzień lub 2×/tydz. (skuteczność wykazano dla atorwastatyny i rozuwastatyny)	leczenie skojarzone statyny z ezetymibem	można rozważyć inhibitory PCSK9 u pacjentów z bardzo dużym i dużym ryzykiem SN, z utrzymującymi się dużymi stężeniami LDL-C (w Polsce wciąż nierefundowane w tym wskazaniu – na tzw. dostęp ratunkowy)

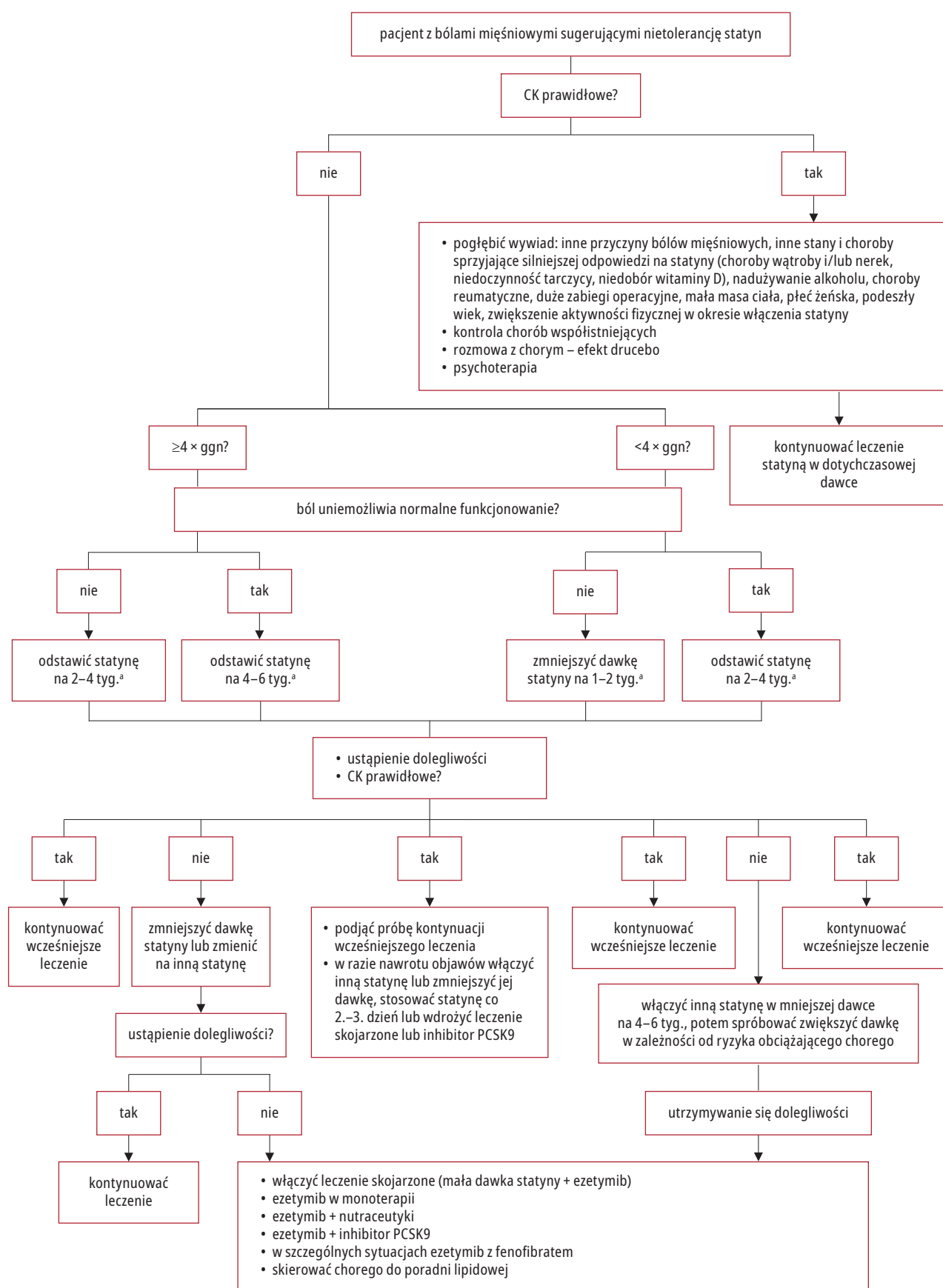
Skróty: CK – kinaza kreatynowa, FH – hipercholesterolemia rodzinna, ggn – górna granica normy, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9, SN – sercowo-naczyniowy, OZW – ostry zespół wieńcowy

a śmiertelności całkowitej o 10%.²¹ U osób, u których stosowano statyny w ramach prewencji pierwotnej ChSN, taka sama redukcja stężenia LDL-C zmniejsza ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 9%. Dostępne dowody z metaanaliz wskazują, że korzyści kliniczne z leczenia statynami są w dużej mierze niezależne od rodzaju statyny (tzw. efekt klasy), lecz zależą od bezwzględniego zmniejszenia stężenia LDL-C.²⁷

Chociaż statyny są zasadniczo dobrze tolerowane, to jak każdy lek mogą wywoływać działania niepożądane, przede wszystkim w postaci objawów mięśniowych, niekorzystnego wpływu na metabolizm glukozy i przemijające/tymczasowe zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT). Około 20–30% pacjentów leczonych statynami zgłasza różnie nasilone objawy niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej pojawiają się one w pierwszych 3–6 miesiącach od włączenia statyny lub zwiększenia jej dawki. Najistotniejszym klinicznie działaniem niepożądanym statyn jest osłabienie ogólne, osłabienie siły mięśniowej i/lub mialgia, czyli bóle mięśniowe. Objawy te rzadko obserwowano w badaniach z randomizacją (3–5%), co tłumaczy się efektem drucebo (negatywne nastawienie uczestników badania lub osób przyjmujących dany lek).⁸⁸

W praktyce klinicznej efekt ten ma obecnie bardzo istotne znaczenie, ponieważ wielu pacjentów przerywa leczenie statynami lub odmawia podjęcia takiego leczenia właśnie z obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych. Rolą lekarza jest wykluczenie, że dany objaw jest na pewno związany z leczeniem.

Najcięższą postacią uszkodzenia mięśni wywołanego statynami jest rhabdomioliza. Charakteryzuje się ona silnym bólem i martwicą mięśni oraz mioglobinurią, która potencjalnie może prowadzić do niewydolności nerek i śmierci. W świetle obecnej wiedzy i wytycznych to powikłanie praktycznie jednak nie występuje (w 2014 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków [FDA] oszacowała jego częstość na 0,3–13,5/1 mln). Niewielkie zwiększenie aktywności ALT występuje u 0,5–2,0% pacjentów leczonych statyną, częściej u osób otrzymujących silne statyny lub duże dawki leków z tej grupy. Za klinicznie istotne zwiększenie aktywności ALT przyjmuje się wartości przekraczające 3-krotnie ggn w 2 kolejnych pomiarach, ale nie wykazano, aby niewielki wzrost aktywności ALT wiązał się z rzeczywistą hepatotoksycznością lub zaburzeniami czynności wątroby. Co więcej, stwierdzono, że u większości pacjentów to zwiększenie ma



RYCINA 2. Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia występowania nietolerancji statyn – na podstawie International Lipid Expert Panel⁸⁹

a rozważyć natychmiastowe dodanie ezetymibu (i nutraceutyków w zależności od ryzyka SN i celów terapii) + monitorowanie CK

Skróty: CK – kinaza kreatynowa, ggn – górna granica normy, SN – sercowo-naczyniowy, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

znaczenie tymczasowe i zazwyczaj po kilku tygodniach stężenie ALT wraca do normy. Ponadto, co należy wyraźnie podkreślić, statyny rekomenduje się w przypadku wszystkich chorób wątroby (w tym wirusowego zapalenia wątroby), gdyż nie tylko zmniejszają ryzyko SN, ale także zmniejszają wirulencję wirusa i ryzyko pierwotnego raka wątroby. Jedynym przeciwwskazaniem są ostre choroby wątroby.⁹⁰ Podczas leczenia statyną nie zaleca się już rutynowego monitorowania aktywności ALT, natomiast w celu kontroli uszkodzenia mięśni zaleca się okresowe oznaczanie stężenia kinazy kreatynowej (CK).⁹¹ Zasady postępowania u chorych z podejrzeniem wystąpienia nietolerancji statyn zebrano w **TABELI 7** oraz na **RYCINIE 2**.

Ezetymib

Ezetymib jest inhibitorem wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego. Poprzez interakcję z białkiem typu 1 podobnym do białka Niemann i Picka C1 (NPC1L1) hamuje wychwyt cholesterolu pochodzącego z pożywienia i żółci na poziomie rąbka szczoteczkowego jelita bez wpływu na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach.⁹² Hamując wchłanianie cholesterolu, ezetymib zmniejsza ilość cholesterolu docierającego do wątroby.⁹³ W odpowiedzi w wątrobie dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów LDL, co z kolei prowadzi do zwiększonego usuwania LDL z krwi. Monoterapia ezetymibem podawanym w dawce 10 mg/d w porównaniu z placebo zmniejsza stężenie TC (o 13%), LDL-C (o 15–22%) i TG (o 8%), zwiększa natomiast stężenie HDL-C (o 3%).⁹⁴ Siła ezetymibu ujawnia się głównie w skojarzeniu

z innymi lekami. Dodanie ezetymibu do trwającego leczenia statynami zmniejsza stężenie LDL-C o dodatkowe 21–27% w porównaniu z placebo.⁹⁵

Wnioski z badań z randomizacją potwierdzają tezę, że ezetymib należy włączyć jako leczenie drugiego rzutu w skojarzeniu ze statynami (lub w monoterapii w razie nietolerancji statyn), jeśli nie udało się osiągnąć celu terapeutycznego przy stosowaniu statyny w maksymalnej tolerowanej dawce. Jak wynika z wyników największego dotąd badania oceniającego stosowanie ezetymibu u chorych po niedawno przebyłym OZW (IMPROVE-IT), leczenie simwastatyną w skojarzeniu z ezetymibem przez 7 lat wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia incydentu SN u 2 na 100 uczestników (względna redukcja ryzyka 6,4%, NNT: 50).^{96,97} Większa redukcja stężenia LDL-C we krwi dzięki terapii skojarzonej statyną i ezetymibem przekłada się na określone korzyści kliniczne i poprawę rokowania u chorych z grupy bardzo dużego ryzyka SN, a jednocześnie nie zwiększa częstości objawów niepożądanych leczenia.

Ezetymib jest szybko wchłaniany i metabolizowany do farmakologicznie czynnego glukuronidu ezetymibu.⁹⁸ Zalecaną dawkę ezetymibu (10 mg/d) można przyjmować rano lub wieczorem, niezależnie od posiłków.

Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9)

Są to przeciwciała monoklonalne pochodzenia ludzkiego, które działają na białko PCSK9 uczestniczące w kontroli receptorów dla LDL (LDLR). Zwiększenie stężenia lub funkcji tego

białka w osoczu zmniejsza ekspresję LDLR, co skutkuje zwiększeniem stężenia LDL-C w osoczu, zaś zmniejszenie stężenia lub czynności PCSK9 wiąże się z odwrotnym efektem – tj. zmniejszeniem wewnątrztrętrowej degradacji LDLR, zwiększeniem LDLR na powierzchni hepatocytów oraz zmniejszeniem stężenia LDL-C w osoczu.⁵⁶ Mechanizm działania inhibitorów PCSK9 polega zatem na zmniejszeniu stężenia białka PCSK9 w osoczu, dzięki czemu zmniejsza się stężenie dostępnej frakcji tego białka, która nie może się związać z LDLR. Interakcja ta inicjuje wewnątrzkomórkową degradację LDLR, a mniejsze stężenie krążącego PCSK9 prowadzi do zwiększenia ekspresji LDLR na powierzchni komórek, a w konsekwencji do zmniejszenia stężenia krążącego LDL-C w osoczu.

Jedynymi zarejestrowanymi inhibitorami PCSK9 są dwa w pełni ludzkie przeciwciała monoklonalne: alirokumab i ewelokumab. Leki te – stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami i/lub innymi lekami hipolipemizującymi – istotnie zmniejszają stężenie LDL-C, średnio o 60% (w zależności od dawki; nawet do 85% w skojarzeniu ze statyną i ezetymibem). Poza redukcją stężeń TC i LDL-C inhibitory PCSK9 w istotny sposób zmniejszają również stężenia TG (o >25%) i Lp(a) (o ok. 30–40%), a przy tym zwiększają stężenie HDL-C (o prawie 10%).⁹⁹

Dotychczas przeprowadzone duże badania wykazały, że inhibitory PCSK9 zmniejszają ryzyko występowania zdarzeń SN zgodnie z osiągniętym zmniejszeniem stężenia LDL-C. U osób z zespołem wieńcowym (badanie FOURIER) po 48 tygodniach przyjmowania ewelokumabu odnotowano zmniejszenie mediany stężeń LDL-C z 2,38 mmol/l (92 mg/dl) do 0,78 mmol/l (30 mg/dl).¹⁰⁰ Na zakończenie badania (mediana obserwacji 2,2 roku) stwierdzono, że takie leczenie znacznie zmniejszało ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (złożonego ze zgonu z przyczyn SN, zawału serca, udaru mózgu, hospitalizacji z powodu UA lub rewaskularyzacji wieńcowej) o 15% (hazard względny [HR] 0,85; 95% CI 0,79–0,92; NNT = 50).⁹⁹ Z kolei w badaniu ODYSSEY OUTCOMES u chorych po niedawno przebytych OZW leczonych alirokumabem po 12 miesiącach terapii obserwowano zmniejszenie średniego wyjściowego stężenia LDL-C z 2,38 mmol/l (92 mg/dl) do 1,24 mmol/l (48 mg/dl). Po trwającej 2,8 lat (mediana) obserwacji odnotowano 15% względną redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (złożonego ze zgonu z powodu ChW, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru niedokrwiennego mózgu lub UA wymagającej hospitalizacji; HR 0,85, 95% CI 0,78–0,93; NNT = 49), co więcej, wykazano istotną (15%) redukcję ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny.¹⁰⁰ Pod względem pierwszo- i drugorzędowego punktu końcowego wyniki te były jeszcze korzystniejsze w grupie chorych z wyjściowym

stężeniem LDL-C >2,5 mmol/l (>100 mg/dl) oraz dla obserwacji trwającej >3 lata.^{101,102}

Inhibitory PCSK9 stosuje się we wstrzyknięciach podskórnych co 14 dni. Nie wchodzi one w interakcje z lekami podawanymi doustnie, ponieważ nie zakłócają ich farmakokinetyki ani farmakodynamiki. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą swędzenie i ból w miejscu wstrzyknięcia oraz objawy grypopodobne. Jako że inhibitory PCSK9 są lekami względnie nowymi, nie dysponujemy na razie wnioskami z obserwacji klinicznej >5 lat, co uniemożliwia ocenę ich długoterminowego bezpieczeństwa, w tym również ryzyko powstawania przeciwciał przeciwko tym lekom (wydaje się ono bardzo niewielkie z uwagi na to, że są to przeciwciała ludzkie i nie odnotowano takiego zjawiska w kilkuletniej obserwacji). Badania wykonywane na populacji pacjentów z mutacją typu *loss-of-function* białka PCSK9 pozwalają stwierdzić, że długotrwale utrzymujące się małe stężenia LDL-C (nawet <20 mg/dl) są w tej grupie dobrze tolerowane i nie skutkują zwiększeniem ryzyka powikłań względem populacji ogólnej.¹⁰³ W polskich warunkach największym ograniczeniem dla szerszego zastosowania tych leków jest wysoki koszt terapii (>1400 zł/mies.). Część chorych może być leczona alirokumabem i ewelokumabem w ramach programu lekowego NFZ. Od listopada 2020 roku z programu obejmującego dotychczas tylko chorych z FH mogą korzystać także osoby po zawale serca, należące do grupy bardzo dużego ryzyka SN, u których mimo terapii skojarzonej nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C (>2,5 mmol/l [>100 mg/dl]).

Fibraty

Są agonistami receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomów typu α (PPAR α) i działają za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Skutecznie zmniejszają stężenie TG, zarówno na czczo, jak i po posiłku, oraz cząsteczek remnantów lipoprotein o dużej zawartości TG. Stosowanie fibratów może skutkować zmniejszeniem stężenia TG nawet o 50%, a LDL-C o $\leq 20\%$ oraz zwiększeniem stężenia HDL-C o $\leq 20\%$. Wyniki badań klinicznych (FIELD oraz ACCORD) wskazują na zmniejszenie częstości występowania głównych zdarzeń SN u pacjentów z dużym stężeniem TG (>204 mg/dl) i małym stężeniem HDL-C leczonych fibratami,¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ ale nie łączy się to ze zmniejszeniem śmiertelności z powodu ChSN ani umieralności ogólnej (co następnie potwierdzono w kontynuacji badania ACCORD – badaniu ACCORDION).¹⁰⁶ Zgodnie z wytycznymi leczenie fibratami (fenofibratem) należy rozważyć przy stężeniu TG >2,2 mmol/l (>200 mg/dl) pomimo leczenia statynami. Ponadto u chorych z dyslipidemią zawsze należy oznaczać stężenie nie-HDL-C, ponieważ nawet przy

prawidłowym stężeniu LDL-C mogą występować zwiększone stężenia TG/nie-HDL-C. Wszystkie powyższe badania potwierdziły bezpieczeństwo takiego połączenia.

Aferesa lipoproteinowa

Aferezę lipoproteinową można rozważyć u chorych, u których mimo stosowania maksymalnych dawek leków hipolipemizujących i diety nie udaje się zredukować zwiększonych stężeń LDL-C. Aferesa jest zabiegiem bardzo skutecznym, ale dość drogim, w dodatku wymagającym regularnych powtórzeń (nawet 1 ×/tydz.). Ze względu na inwazyjność wykonuje się go obecnie głównie u chorych z FH oraz hiperlipoproteinemią (a), aczkolwiek wprowadzenie na rynek inhibitorów PCSK9 umożliwiło przerwanie tego typu leczenia u części chorych (nawet u 2/3).¹⁰⁷

Docelowe stężenia LDL-C u chorych poddawanych zabiegom przezskórnej interwencji wieńcowej

Świadomość liniowej zależności między małym stężeniem LDL-C a zmniejszeniem ryzyka występowania incydentów SN spowodowała,

że dąży się do coraz mniejszych docelowych stężeń LDL-C w każdej grupie ryzyka. Mimo ogromnej skuteczności leczenie samymi statynami (nawet najsilniejszymi) coraz rzadziej pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów (obecnie udaje się to u <40% pacjentów).¹⁰⁸ W razie nieskuteczności intensywnego leczenia statynami należy zawsze rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem, tym bardziej że jest już dostępny w postaci leków generycznych i tabletek złożonych (*polypill*).

Autorzy najnowszych wytycznych ESC/EAS (z 2019 r.) przededefiniowali docelowe stężenia LDL-C, istotnie obniżając wcześniej obowiązujące normy.²⁷ Na stanowisko to decydujący wpływ miały wyniki badań, w których łączono statyny (1) z ezetymibem oraz (2) z inhibitorami PCSK9 i/lub ezetymibem. W historycznie pierwszym dużym badaniu obejmującym chorych ze świeżo przebytym OZW, u których zastosowano intensywne leczenie hipolipemizujące skojarzeniem simwastatyny z ezetymibem (IMPROVE-IT), wykazano znacznie większą skuteczność takiego leczenia oraz lepsze wyniki odległe w porównaniu ze stosowaniem samej statyny. Dodatkowo w czasie 7-letniej obserwacji odległej stwierdzono, że długotrwałe utrzymywanie małego stężenia LDL-C (<1,4 mmol/l [55 mg/dl]) nie wiąże się z żadnymi ewidentnymi działaniami niepożądanymi.⁹⁷ Na kształt nowych zaleceń ESC wpłynęły jeszcze lepsze wyniki terapii zmniejszającej stężenie LDL-C, które uzyskano po dołączeniu do klasycznego schematu inhibitorów PCSK9. W połączeniu z dużymi lub maksymalnymi tolerowanymi

W leczeniu chorego po przezskórnej interwencji wieńcowej obowiązują 3 zasady regulowania stężenia LDL-C: „im niżej, tym lepiej”, „im szybciej, tym lepiej” oraz „im dłużej, tym lepiej”

Podstawą leczenia chorych są statyny o intensywnym działaniu hipolipemizującym

W leczeniu zaburzeń lipidowych najczęściej obowiązuje ogólna zasada stopniowania farmakoterapii poprzez dodawanie do optymalnego, maksymalnie tolerowanego leczenia statynami kolejnych leków (ezetymibu i/lub inhibitorów PCSK9)

TABELA 8. Autorska opinia dotycząca docelowych stężeń LDL-C u chorych bardzo dużego i ekstremalnego ryzyka**Zalecenia**

W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej^a, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl)

U pacjentów ekstremalnego ryzyka, czyli: 1) z ASCVD, u których w okresie 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie SN (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze), 2) po OZW i z chorobą naczyń obwodowych lub chorobą wielołożyskową^b (miażdżycą wielopoziomową), 3) po OZW z wielonaczyniową chorobą wieńcową lub 4) po OZW z FH, mimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się jako wartość docelową LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl)

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

b Choroba wielołożyskowa (miażdżycą wielopoziomową) definiowana jest jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w ≥ 2 z 3 łożysk naczyniowych – naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe i/lub naczynia obwodowe.

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

dawkami statyn i/lub ezetymibem terapia alirokumabem i ewolokumabem zmniejszała stężenie LDL-C o 46–73% w porównaniu z placebo i o 30% w porównaniu z ezetymibem.¹⁰⁹ Z kolei w grupie pacjentów, którzy nie mogą stosować statyn, inhibitory białka PCSK9 podawane w skojarzeniu z ezetymibem zmniejszają stężenie LDL-C o $> 60\%$.¹¹⁰ Wykazano również, że zarówno alirokumab, jak i ewolokumab skutecznie zmniejszają stężenie LDL-C u chorych z grupy dużego i bardzo dużego (a także ekstremalnego) ryzyka SN, w tym u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem, hiperlipidemią (a), chorobą naczyń obwodowych/miażdżycą wielopoziomową, po kilku incydentach SN, po udarze, a także u osób w podeszłym wieku.^{111–115} Dodatkowo stwierdzono, że wieloletnie utrzymywanie małych stężeń LDL-C (nawet $< 0,5$ mmol/l [< 19 mg/dl]) nie powoduje pogorszenia funkcji poznawczych ani nie zwiększa ryzyka demencji u osób leczonych, a wręcz prowadzi do zmniejszenia śmiertelności ogólnej i istotnie rzadszego występowania kolejnych incydentów SN.^{116–117}

Autorzy aktualnych wytycznych ESC zalecają, aby u chorych poddawanych zabiegom PCI lub z wywiadem takiego zabiegu (czyli w prewencji wtórnej w grupie bardzo dużego ryzyka) zmniejszać stężenie LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, dążąc docelowo do wartości $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) lub 1 mmol/l (< 40 mg/dl) u chorych z grupy ekstremalnego ryzyka SN (zob. definicja takiego ryzyka; powyżej).

Autorskie zalecenia dotyczące docelowych wartości LDL-C u chorych bardzo dużego i ekstremalnego ryzyka zebrano w **TABELI 8**.

Osoby, u których wystąpił OZW, są obciążone zwiększonym ryzykiem ponownych zdarzeń SN. U wszystkich pacjentów z OZW, u których nie występują przeciwwskazania ani nietolerancja statyn, zaleca się leczenie (rozpoczynanie lub kontynuowanie) statyną w dużej

dawce najwcześniej, jak to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C. Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną w największej tolerowanej dawce nie uzyskuje się docelowych stężeń LDL-C, zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej statyną z ezetymibem. Jeżeli po kolejnych 4–6 tygodniach takiego leczenia nadal nie osiąga się docelowych wartości LDL-C, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9. Oznacza to, że już po 8 tygodniach można rozpocząć leczenie inhibitorami PCSK9. U pacjentów, u których wystąpił OZW i nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 niezwłocznie po zdarzeniu (jeśli to możliwe, nawet podczas hospitalizacji z powodu OZW). Obecnie trwa ożywiona dyskusja dotycząca możliwości leczenia ezetymibem w połączeniu ze statyną już w trakcie hospitalizacji. Choć nie dysponujemy badaniami potwierdzającymi kliniczną skuteczność takiej terapii (i nie wydaje się, by takie badania powstały), autorzy niniejszego dokumentu – opierając się na zasadach: „im mniej, tym lepiej” oraz „im szybciej [osiągniemy docelową wartość LDL-C], tym lepiej” – postulują rozważenie leczenia skojarzonego statyną z ezetymibem w trakcie hospitalizacji, szczególnie u pacjentów:

- już leczonych intensywnie lub optymalnie
 - leczonych statynami, z dużym stężeniem LDL-C ($> 2,5$ mmol/l [> 100 mg/dl])
 - nieleczonych, z wyjściowym stężeniem LDL-C, które wyklucza osiągnięcie wartości docelowych ($> 3,5$ mmol/l [> 140 mg/dl]) po 4–6 tygodniach leczenia
 - z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn.
- Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania stężenia LDL-C zebrano w **TABELI 9**.

Według najnowszych wytycznych ESC/EAS dotyczących postępowania w zaburzeniach lipidowych²⁷ u wszystkich pacjentów z ASCVD,

TABELA 9. Zalecenia ESC dotyczące farmakologicznego obniżania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości²⁷

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

a klasa zaleceń wg ESC²⁷

b poziom wiarygodności danych wg ESC²⁷

Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, FH – hipercholesterolemia rodzinna, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

u których w okresie 2 lat od pierwszego zdarzenia SN wystąpiło drugie (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze) mimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce, czyli zaliczanych do grupy ekstremalnego ryzyka SN, można rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C <1,0 mmol/l (<40 mg/dl). Autorzy wyciecznych PTDL/PTL, opierając się na wynikach badań FOURIER oraz ODYSSEY OUTCOMES oraz ich analiz, doprecyzowali definicję grupy ekstremalnego ryzyka SN (zob. wyżej).

Zalecenia ESC dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW zebrano w TABELI 10, a autorskie zalecenie dotyczące modyfikacji leczenia hipolipemizującego u takich pacjentów w TABELI 11.

U pacjentów poddawanych zabiegom PCI zarówno z powodu OZW, jak i w trybie planowym należy rozważyć rutynowe leczenie wstępne lub nasycanie (u osób otrzymujących statynę przewlekłe) dużą dawką statyny. Takie leczenie w OZW redukuje wielkość zawału.¹¹⁸ Wstępne leczenie statyną zmniejsza też ryzyko ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem po koronarografii lub PCI.

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów bardzo dużego ryzyka poddawanych PCI zebrano w TABELI 12.

Jeśli chory nie toleruje leczenia statynami w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia – zjawisko *rechallenge*), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu w monoterapii lub

w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9.¹¹⁹ Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty w inny sposób, można rozważyć połączenie statyn z żywicami jonowymiennymi (leki wiążące kwasy żółciowe). W Polsce jednak takiego leczenia – ze względu na dostępność ograniczoną tylko do kolesewelamu – praktycznie się nie stosuje.¹²⁰

U kobiet, u osób starszych i chorych z cukrzycą zaleca się leczenie według takich samych zasad jak odpowiednio u: mężczyzn, osób młodszych i bez cukrzycy i wyznacza się u nich takie same cele terapeutyczne.²⁷ U chorych po przeszczepie serca należy włączyć statynę po upływie 1–2 tygodni od transplantacji, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu w osoczu.

Niestety mimo jasnych i precyzyjnych zaleceń ESC/EAS w Polsce w dalszym ciągu nie osiąga się wystarczających celów terapeutycznych w zakresie leczenia dyslipidemii, szczególnie w populacji pacjentów obciążonych bardzo dużym i ekstremalnym ryzykiem SN.^{14,65} Najczęściej popełniane błędy w leczeniu zaburzeń lipidowych w tej grupie chorych wynikają z inercji terapeutycznej: stosowania zbyt małych dawek leków i zbyt słabych statyn.¹²¹ Mimo że u chorych z jawną ChSN leczenie hipolipemizujące powinno być bezterminowe, u wielu dawki leków nie dość, że nie są optymalizowane, to wręcz są redukowane (najczęściej po stwierdzeniu docelowej wartości LDL-C w badaniu kontrolnym) lub odstawiane przez lekarza prowadzącego (inercja terapeutyczna) lub samego pacjenta (brak

TABELA 10. Zalecenia ESC dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym²⁷

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

a klasa zaleceń wg ESC²⁷

b poziom wiarygodności danych wg ESC²⁷

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

TABELA 11. Autorskie zalecenie dotyczące modyfikacji leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

U pacjentów po OZW, a szczególnie u chorych: 1) otrzymujących leczenie intensywne lub optymalne, 2) leczonych statynami z utrzymującymi się zwiększonymi stężeniami cholesterolu LDL-C ($> 2,5$ mmol/l [> 100 mg/dl]), 3) u pacjentów nieleczonych z wyjściowymi stężeniami LDL-C, które wykluczają osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C ($> 3,1$ mmol/l [> 120 mg/dl]) po 4–6 tyg. leczenia statyną przed hospitalizacją, 4) u pacjentów z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn oraz 5) u pacjentów z ryzykiem ekstremalnym, można rozważyć rozpoczęcie leczenia skojarzonego statyną z ezetymibem w trakcie hospitalizacji

Skróty: LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, OZW – ostry zespół wieńcowy

adherencji). Algorytmy postępowania u chorych z zawałem serca, u chorych z ekstremalnym ryzykiem SN oraz u chorych ze stabilnym zespołem wieńcowym poddawanych PCI przedstawiono na RYCINACH 3–6.

U każdego chorego po przeszłokórnej interwencji wieńcowej (PCI) należy dążyć do osiągnięcia stężeń LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl)

U każdego chorego po zawale serca należy jak najszybciej włączyć optymalną/maksymalnie tolerowaną dawkę statyny bez względu na wynik lipidogramu

U każdego chorego z zawałem serca należy rozważyć podanie nasycającej dawki silnej statyny przed PCI

U każdego chorego spełniającego definicję ekstremalnego ryzyka SN powinno się dążyć do osiągnięcia stężeń LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl)

U chorych po PCI należy zawsze myśleć o skojarzonym leczeniu hipolipemizującym

Leczenie hipolipemizujące u każdego chorego po PCI należy prowadzić dożywotnio

Wysoki odsetek chorych po PCI wymaga leczenia skojarzonego w celu uzyskania celu terapeutycznego

Pomocne w leczeniu, w tym służące poprawie współpracy z chorym, są dostępne na rynku tabletki złożone (*polypill*)

Regresja blaszki miażdżycowej

Leczenie zmniejszające stężenie cholesterolu wpływa na blaszkę miażdżycową.¹²² Już w jednych z pierwszych badań ze statynami (w 2004 r.) wykazano, że podawanie statyn w istotny sposób redukuje objętość blaszki miażdżycowej.¹²³ Co więcej, intensywność leczenia przekładała się również na stopień redukcji objętości blaszki u chorych – podanie silniejszej statyny oraz intensywne leczenie statynami powoduje większą redukcję objętości blaszki miażdżycowej u chorych ze stabilnym zespołem wieńcowym.¹²⁴ Dowiedziono, że atorwastatyna i rozuwastatyna (stosowane w maksymalnych dawkach) przyczyniają się do regresji objętości zmian miażdżycowych w zmienionych chorobowo naczyniach wieńcowych. W badaniu ASTEROID udokumentowano, że poza istotnym zmniejszeniem stężenia LDL-C (o 53%) podawanie przez 2 lata rozuwastatyny w dawce 40 mg/d skutkowało istotnym (o 0,98%) zmniejszeniem objętości blaszki miażdżycowej.¹²⁵ Podobne wyniki uzyskano w badaniu REVERSAL z rozuwastatyną.¹²⁶ Z kolei w badaniu *head-to-head* o akronimie

TABELA 12. Zalecenia ESC dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym²⁷

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Rutynowe leczenie wstępne lub nasycanie (u osób otrzymujących statynę przewlekłe) dużą dawką statyny należy rozważyć u pacjentów poddawanych PCI z powodu OZW lub planowej PCI	IIa	B

a klasa zaleceń wg ESC

b poziom wiarygodności danych wg ESC

Skróty: OZW – ostry zespół wieńcowy, PCI – przeszłokrotna interwencja wieńcowa

SATURN udowodniono, że podanie dużych dawek silnych statyn (80 mg/d atorwastatyny lub 40 mg/d rozuwastatyny) w okresie 2 lat powoduje istotne zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej o 0,99% (atorwastatyna) i o 1,22% (rozuwastatyna).¹²⁴ Podobne wyniki zaobserwowano w trakcie leczenia skojarzonego statyną z ezetymibem (badanie PRECISE-IVUS).¹²⁷

Najnowsze dowody na regresję objętości blaszek miażdżycowych pochodzą z badań z inhibitorami PCSK9, które wykazały, że dodanie inhibitora PCSK9 do statyn u objawowych pacjentów ze stabilnym zespołem wieńcowym redukuje objętość blaszki bardziej niż leczenie samą statyną. W badaniu GLAGOV (nazwa nie jest przypadkowa, zob. powyżej) udokumentowano bowiem, że dodanie do statyny ewolokumabu powoduje w ciągu 1,5 roku istotne zmniejszenie objętości blaszki względem jej początkowego rozmiaru średnio o 0,95% oraz średnią redukcję objętości blaszki miażdżycowej (TAV) o 5,8 mm³.¹²⁸ Wykazano, że u chorych z OZW intensywne leczenie statynami w istotny sposób zmniejsza objętość blaszki miażdżycowej, natomiast stosowanie małych dawek statyn i nieosiągnięcie celu terapeutycznego powoduje wręcz jej progresję.¹²⁹ W małych badaniach udokumentowano szczególnie korzystny wpływ atorwastatyny podawanej przez 6 miesięcy na objętość blaszki niezależnie od początkowego stężenia LDL-C.¹²⁹ Co więcej, wykazano, że jeżeli u chorych bardzo dużego ryzyka intensywnie zmniejszamy stężenie LDL-C w wyniku leczenia statynami i inhibitorami PCSK9, to z jednej strony skutecznie redukujemy objętość blaszki miażdżycowej, a jednocześnie zwiększa się jej kalcyfikacja, czyli stabilizacja; obie linie przecinają się przy wartości LDL-C około 65 mg/dl (<70 mg/dl), co uzasadnia konieczność leczenia zgodnie z formułą „im mniej, tym lepiej” oraz „im szybciej, tym lepiej”.¹³⁰

Restenoza a leki hipolipemizujące

W erze angioplastyki balonowej nie udało się w pełni udokumentować wpływu statyn

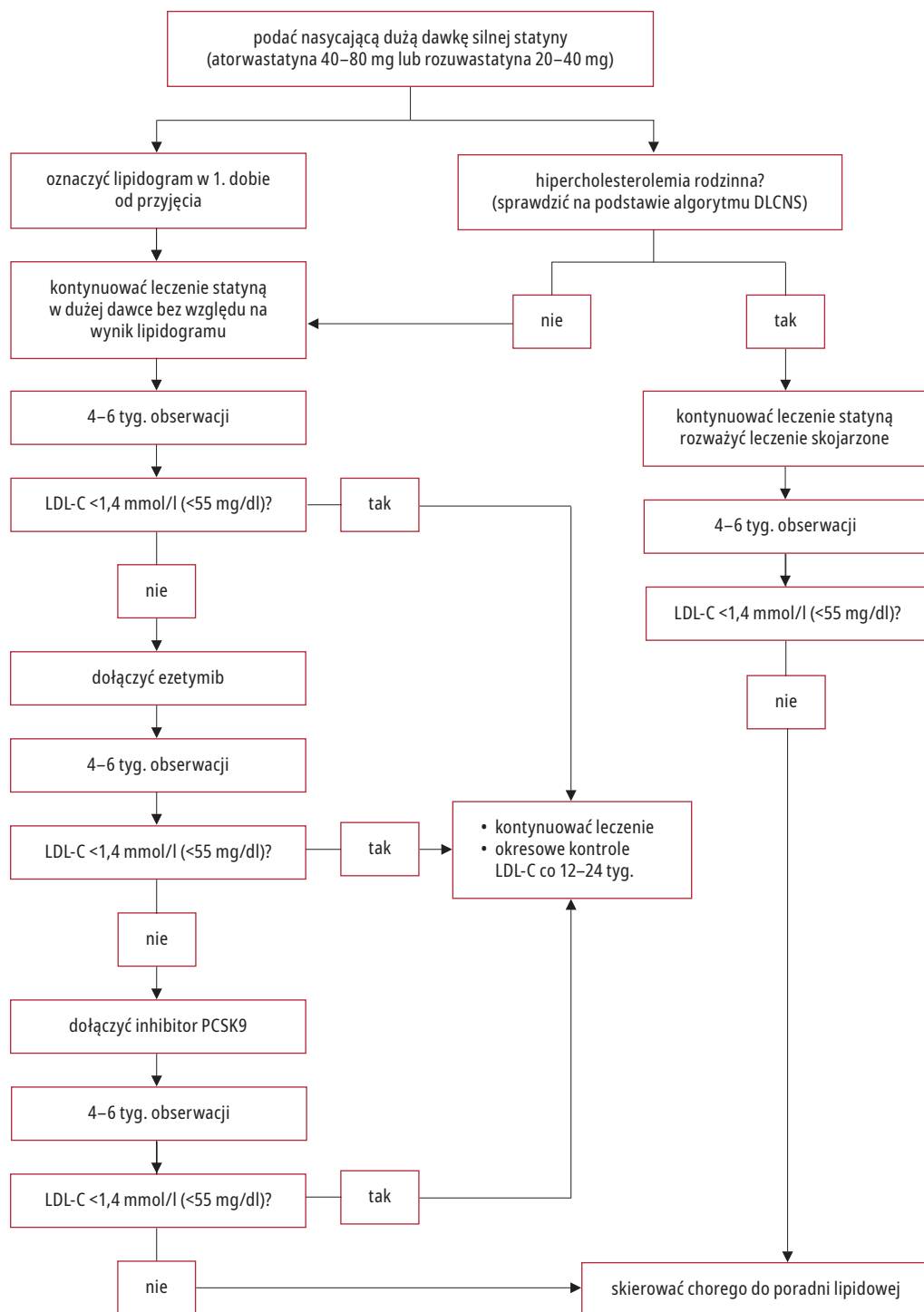
na restenozę w naczyniu wieńcowym. Choć stwierdzono szybszą endotelizację uszkodzonej ściany naczynia po podaniu statyn, to wykazano jedynie, że stosowanie prawastatyny w dawce 40 mg/d po 2 latach redukuje istotnie restenozę.¹³¹ Nie stwierdzono podobnego wpływu innych statyn. W dobie stentów wieńcowych wykazano korzystny wpływ leczenia statynami na zmniejszenie częstości restenozy w stencie metalowym w trakcie 6-miesięcznej obserwacji.¹³² Statyny przynoszą jeszcze lepsze efekty w zakresie zapobiegania restenoze w stencie u chorych po implantacji stentów uwalniających leki antymitotyczne (DES), przede wszystkim dzięki przyspieszeniu gojenia śródbłonna po angioplastyce.¹³³ Co więcej, u chorych, którzy zaprzestają terapii statynami po implantacji DES, istotnie częściej występuje późna restenoza w stencie.¹³⁴ Leczenie statynami poprawia wyniki odległe leczenia restenozy w stencie balonami powlekkanymi lekiem antymitotycznym (DEB), prawdopodobnie również w mechanizmie przyspieszenia gojenia się śródbłonna.¹³⁵

Kontrola skuteczności leczenia po wypisie ze szpitala

Każdy pacjent po rewaskularyzacji powinien uczestniczyć w kompleksowym programie modyfikacji czynników ryzyka miażdżycy. W Polsce od 2017 roku działa program KOS-Zawał, który ma na celu poprawę kontroli nad chorymi w pierwszym roku po zawale serca i ma szansę stać się dodatkowym wsparciem dla pacjenta.¹³⁶ W ramach programu pacjent ma ułatwiony dostęp do kardiologicznych porad specjalistycznych (łącznie 5 wizyt w ciągu 1. roku) oraz wczesnej rehabilitacji kardiologicznej. Obecnie dysponujemy już pierwszymi wynikami programu KOS-Zawał, które wykazały 45% redukcję incydentów SN u uczestników programu w obserwacji 3-miesięcznej.¹³⁷ Standardem postępowania w prewencji wtórnej są programy kompleksowej rehabilitacji pacjentów po rewaskularyzacji mięśnia sercowego.¹³⁸ Każdy chory po rewaskularyzacji, a w szczególności po OZW, powinien mieć możliwość skorzystania z takiego programu. Interwencje rehabilitacyjne mają na celu ułatwienie osobie chorej powrotu do normalnego, aktywnego życia zawodowego, rodzinnego i społecznego.¹³⁹

Leczenie hipolipemizujące zmniejsza wielkość i objętość blaszki miażdżycowej

Leczenie hipolipemizujące ogranicza restenozę w stencie

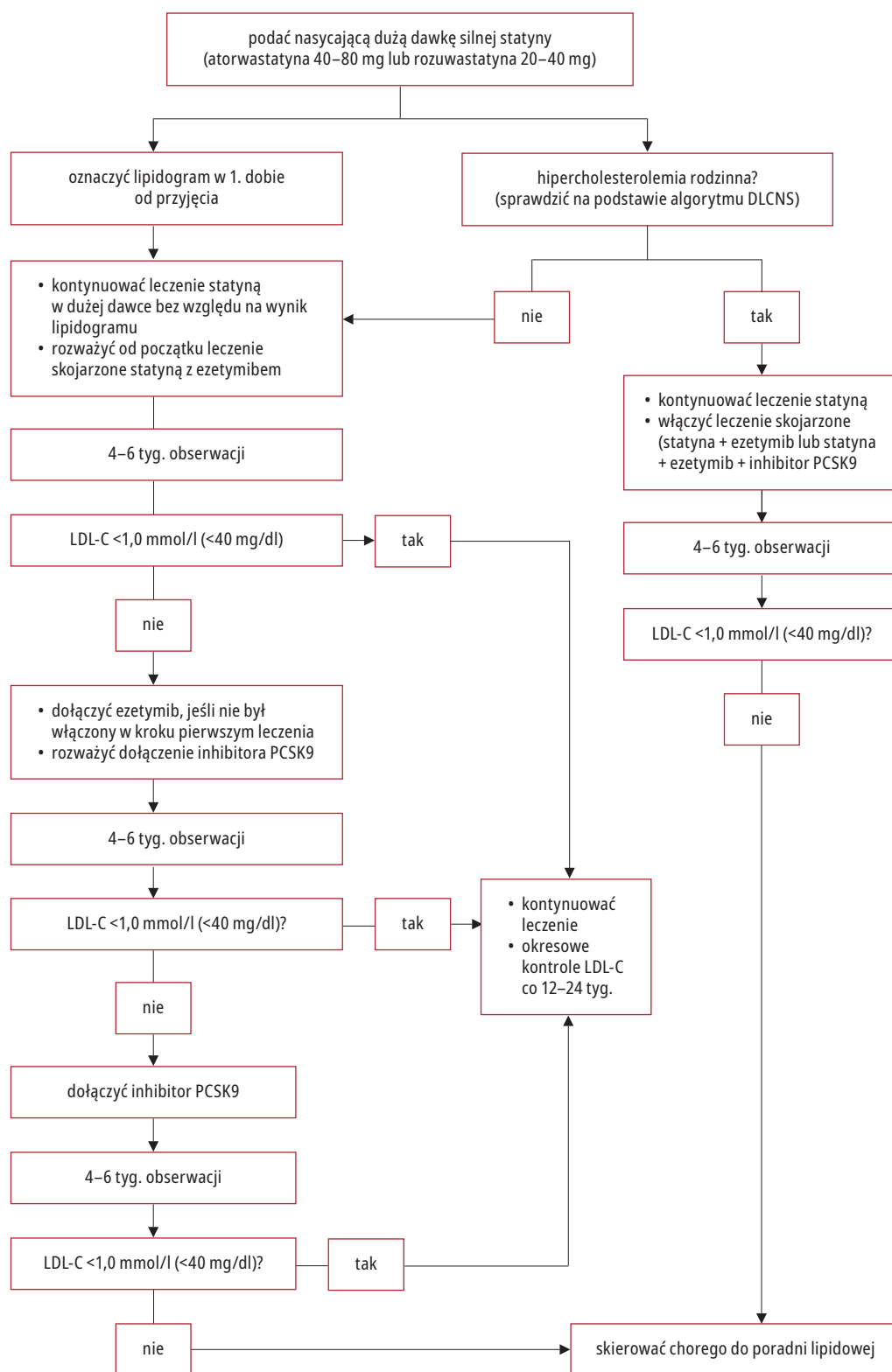


RYCINA 3. Postępowanie hipolipemizujące u chorego z ostrym zespołem wieńcowym (pierwszy incydent sercowo-naczyniowy) wg wytycznych ESC²⁷

Skróty: DLCNS – Dutch Lipid Clinic Network Score, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

Wartość kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej znajduje odzwierciedlenie nie tylko w fizjologicznych, ale także psychicznych korzyściach zdrowotnych.¹⁴⁰ Dzięki kompleksowej opiece, regularnej kontroli oraz promocji aktywności fizycznej programy rehabilitacji dają szansę na skuteczniejszą modyfikację

czynników ryzyka ChNS, poprawę wydolności układu krążeniowo-oddechowego, sprawności psychofizycznej oraz funkcji narządu ruchu. U pacjentów po zabiegu PCI, u których udało się zwiększyć codzienną aktywność fizyczną, odnotowano zmniejszenie śmiertelności o >45%.¹⁴¹

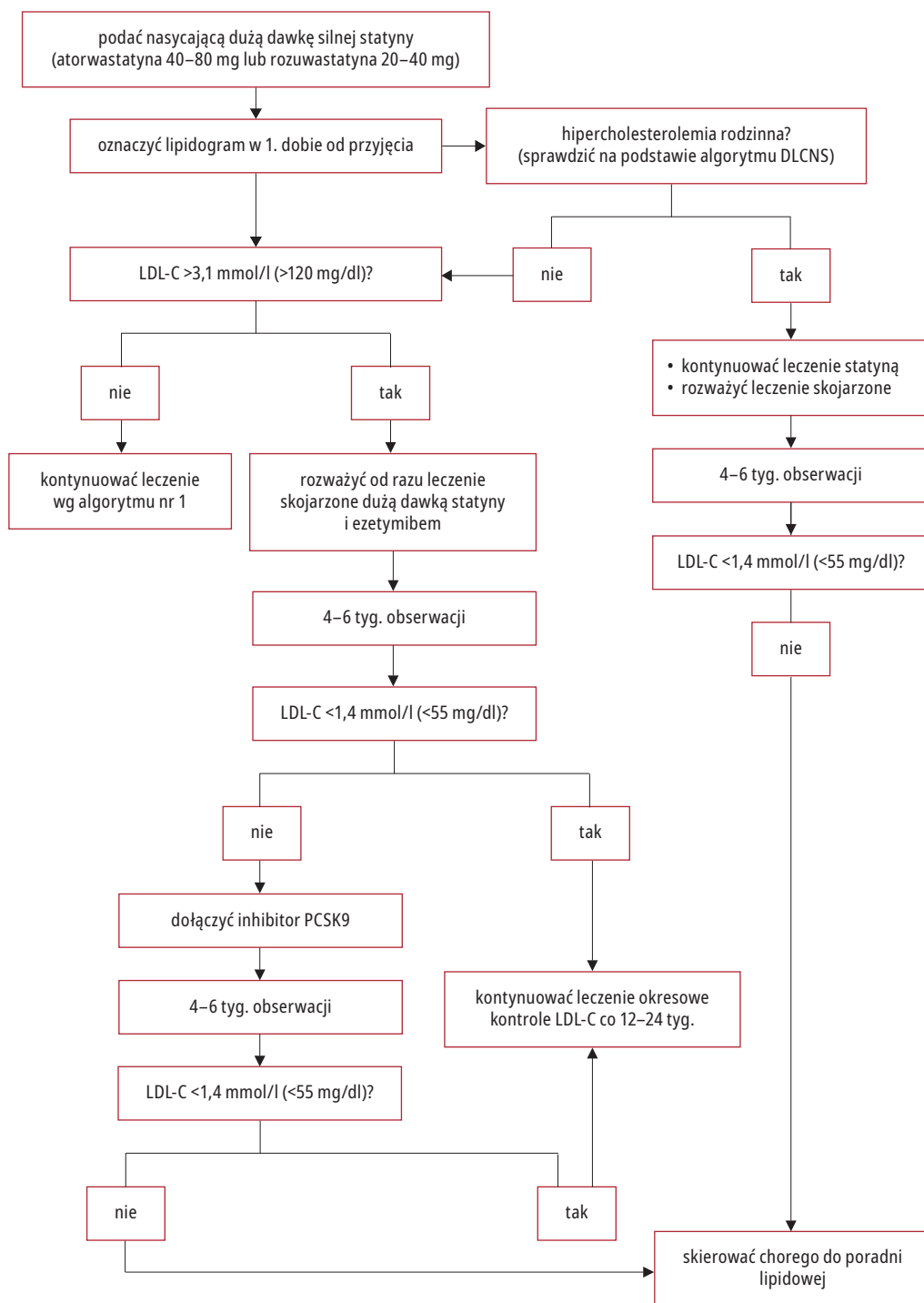


RYCINA 4. Autorski algorytm postępowania hipolipemizującego u chorych ekstremalnego ryzyka

Skróty: DLCNS – Dutch Lipid Clinic Network Score, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

Jednym z elementów programu KOS-Zawał jest ocena lipidogramu na ostatniej wizycie, przeprowadzanej po 12 miesiącach od wystąpienia zawału serca. Dostępne badania pokazują,

że jedynie niewielki odsetek pacjentów po rewaskularyzacji wieńcowej osiąga docelowe stężenia LDL-C.¹⁴² Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC w celu optymalizacji i intensyfikacji

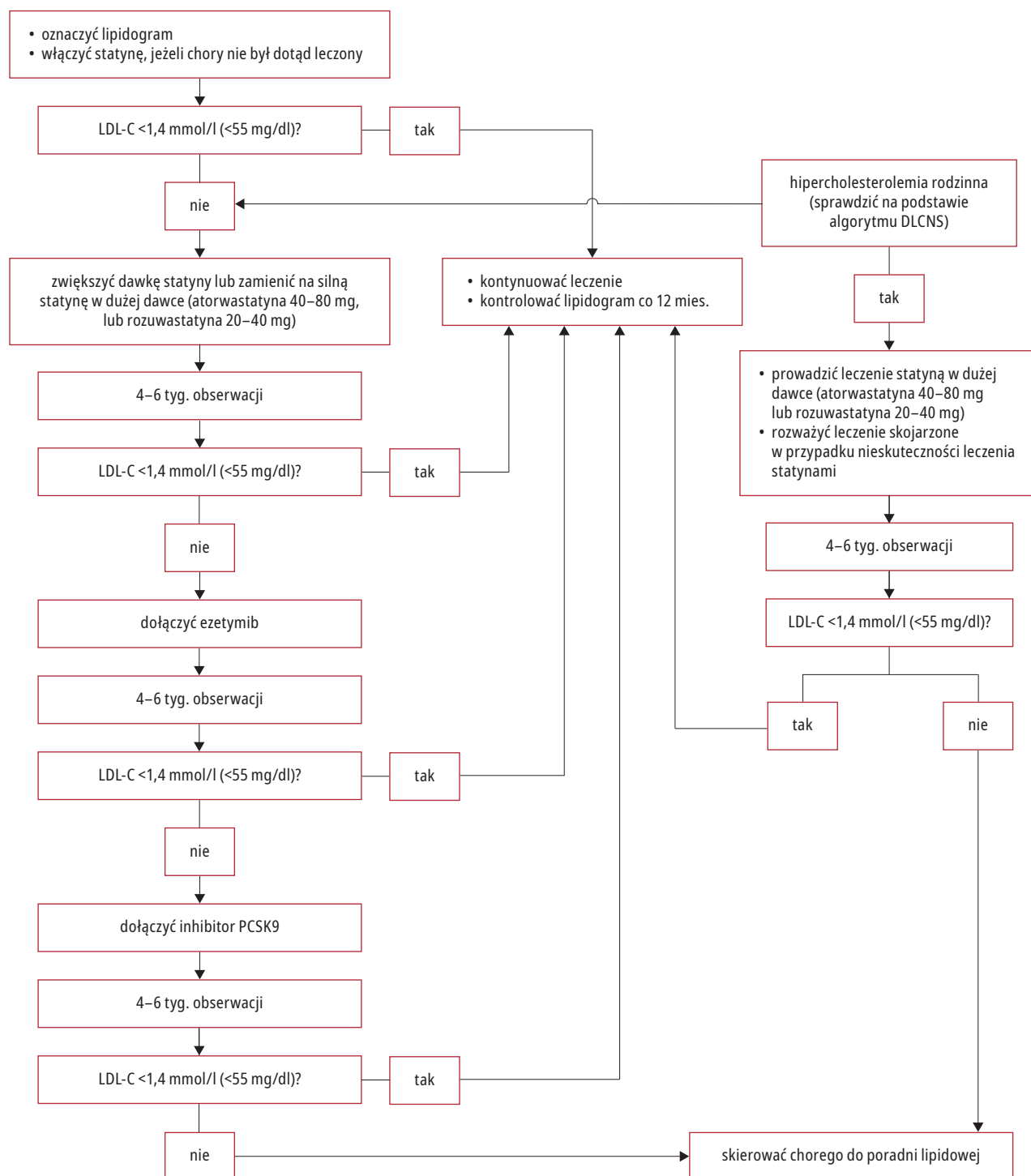


RYCINA 5. Autorski algorytm postępowania hipolipemizującego u chorego z zawałem serca (nie dotyczy chorych ekstremalnego ryzyka – zob. rycina 4)

Skróty: DLCNS – Dutch Lipid Clinic Network Score, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

leczenia hipolipemizującego lipidogram powinno się oznaczyć po raz pierwszy po 4–6 tygodniach od zawału, a następnie po kolejnych 4–6 tygodniach.²⁷ Zdaniem autorów tego opracowania konieczna jest częstsza ocena parametrów profilu lipidowego podczas kolejnych wizyt kontrolnych w ramach programu KOS-Zawał. Dzięki takim wizytom istnieje szansa na szybszą interwencję

u chorych z nietolerancją leków (przede wszystkim statyn) oraz na efektywniejszą modyfikację farmakoterapii. U pacjentów leczonych statynami należy zwracać uwagę na efekt drucebo (przyczyną wielu objawów ubocznych jest negatywne nastawienie pacjenta do terapii) i możliwie szybko interweniować poprzez działanie behawioralne i/lub modyfikację farmakoterapii.⁸⁸



RYCINA 6. Postępowanie hipolipemizujące u chorego z przewlekłym zespołem wieńcowym wg wytycznych ESC²⁷

Skróty: DLCNS – Dutch Lipid Clinic Network Score, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

Proponuje praktycznego postępowania leczniczego u pacjentów po zawale serca oraz ze stabilnym zespołem wieńcowym, którzy zostali wypisani do domu, przedstawiają RYCINY 3–6.

Kompleksowa opieka nad chorym powinna również obejmować inne działania ukierunkowane na zaprzestanie palenia tytoniu, opiekę psychologiczną, poradnictwo zawodowe

i ograniczenie spożycia alkoholu. Wpływ poszczególnych modyfikacji stylu życia na stężenie lipidów przedstawiono w TABELI 13.

Proponujemy dołączenie do zwyczajowej karty wypisowej dodatkowych informacji dotyczących prewencji wtórnej po zawale, na przykład w formie listu do chorego i/lub listu do jego lekarza POZ (discharge letter).

TABELA 13. Wpływ poszczególnych modyfikacji stylu życia na stężenie lipidów (zmodyfikowane)²⁷

Interwencja	Wielkość efektu ^a	Poziom wiarygodności danych ^a
interwencje dotyczące stylu życia stosowane w celu zmniejszenia stężeń TC i LDL-C		
ograniczenie spożycia tłuszczów trans	++	A
ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych	++	A
zwiększenie spożycia błonnika	++	A
spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami	++	A
stosowanie suplementów zawierających czerwony sfermentowany ryż	++	A
redukcja nadmiernej masy ciała	++	A
ograniczenie spożycia cholesterolu	+	B
zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+	B
interwencje dotyczące stylu życia stosowane w celu zmniejszenia stężenia lipoprotein o dużej zawartości TG		
redukcja nadmiernej masy ciała	+	A
ograniczenie spożycia alkoholu	+++	A
zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	++	A
ograniczenie całkowitego spożycia węglowodanów	++	A
stosowanie suplementów zawierających wielonienasycone tłuszcze z grupy ω-3	++	A
zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	++	B
zastępowanie tłuszczów nasyconych tłuszczami jedno- i wielonienasyconymi	+	B
interwencje dotyczące stylu życia stosowane w celu zwiększenia stężenia HDL-C		
unikanie spożywania tłuszczów trans	++	A
zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+++	A
redukcja nadmiernej masy ciała	++	A
ograniczenie spożycia węglowodanów i zastępowanie ich tłuszczami nienasyconymi	++	A
osoby pijące alkohol mogą kontynuować jego spożycie w niewielkich ilościach	++	B
zaprzestanie palenia tytoniu	+	B

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

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

Karta powinna zawierać:

1. Podstawowe informacje o czynnikach ryzyka obciążających chorego i konieczności ich modyfikacji (wraz z informacją o tym, jak przełożyć się to na zmniejszenie ryzyka SN pacjenta) z odnośnikami do stron internetowych odpowiednich towarzystw naukowych

2. Docelowe stężenia lipidów (z naciskiem na stężenie LDL-C i nie-HDL-C) wraz z informacją o konieczności dożywotniego stosowania statyn i korzyściami płynącymi z takiej terapii

3. Informacje o niepożądanych działaniach statyn z podkreśleniem konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku ich wystąpienia, dobrej tolerancji leczenia statynami oraz zagrożeń wynikających z przerwania terapii

4. Informacje o innych lekach zapisanych choremu wraz z informacją o możliwych niekorzystnych skutkach wynikających z ich odstawienia

5. Informacje o korzyściach płynących z regularnego wysiłku fizycznego oraz poddania się systemowej rehabilitacji kardiologicznej w programie KOS-Zawał.

Efektywność kosztowa leczenia hipolipemizującego

Do oceny analizy kosztowej leczenia hipolipemizującego stosuje się dane uzyskane z modeli Markowa. Modele te wykorzystuje się w analizach społecznych, ekonomicznych i gospodarczych, a także w medycynie – w ocenie chorób przewlekłych. W ocenie kosztowej terapii

Zmiana stylu życia i lepsza kontrola czynników ryzyka są podstawą leczenia niefarmakologicznego chorych po przeszłorocznej interwencji wieńcowej

Dzięki programom systemowej opieki nad chorym po zawale serca (w Polsce program KOS-Zawał) uzyskuje się lepszą kontrolę chorych, obniżenie śmiertelności oraz poprawę współpracy z lekarzem

Należy dążyć do częstszych oznaczeń lipidogramu u chorych objętych programem KOS-Zawał

Należy dążyć do uzupełnienia programu KOS-Zawał o programy lekowe z zastosowaniem innowacyjnych cząsteczek, które optymalizowałyby leczenie i zwiększałyby efektywność programu

hipolipemizującej modele Markowa wykorzystuje się do przewidywania wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), śmierci z przyczyn SN, a także wskaźnika stanu zdrowia wyrażonego jako liczba lat życia z poprawką na jego jakość (QALY), porównując leczenie oparte na korzyściach z uwzględnieniem różnych jego progów ze stosowaniem intensywnego leczenia hipolipemizującego u wszystkich pacjentów. U chorych z ChW takie leczenie z użyciem statyn powoduje względne zmniejszenie ryzyka incydentów SN o 15% w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym.

Z zebranych danych wynika, że wśród grup leków hipolipemizujących statyny są lekami najczęściej wykorzystywanymi zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Terapia statynami skutkuje dużymi oszczędnościami dla systemu opieki zdrowotnej oraz jest kosztowo efektywna w grupie z co najmniej dużym ryzykiem ChSN. Intensywne leczenie hipolipemizujące z użyciem statyn powoduje w wszystkich pacjentów z ChW najwyższy ogólny wzrost QALY przy akceptowalnych kosztach. Na wybór leku, a tym samym na poziom efektywności kosztowej wpływają jednak również dodatkowe czynniki. Należą do nich: stężenie poszczególnych lipoprotein, wielkość zmian koniecznych do osiągnięcia wartości docelowych, inne leki przyjmowane przez pacjenta oraz choroby współistniejące. Wydaje się na podstawie analiz, że aktualnie najbardziej efektywną kosztowo statyną jest rozuwastatyna. Obecnie przy dużym wysyceniu rynku refundowanymi preparatami generycznymi statyn leczenie takie jest tanie i dla pacjenta, i dla płatnika.

Monoterapia ezetymibem jest kosztowo efektywna u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii statynami. Dołączenie ezetymibu do terapii

atorwastatyną daje więcej korzyści niż modyfikacja monoterapii statyną w postaci podwojenia jej dawki. Niestety, zarówno w Polsce, jak i na świecie jedynie niewielki odsetek chorych po OZW otrzymuje ezetymib.¹⁴³ Polskie dane sprzed wprowadzenia generycznych preparatów ezetymibu wskazywały, że <1% chorych po OZW otrzymywało wraz z wypisem ze szpitala zalecenie stosowania terapii skojarzonej statyną i ezetymibem.¹⁴ Autorzy sądzą jednak, że pojawienie się na polskim rynku preparatów generycznych ezetymibu oraz rosnąca liczba dowodów na jego skuteczność oraz małe ryzyko działań niepożądanych potwierdzone w licznych badaniach tego leku z pewnością istotnie zwiększą jego dostępność. Według szacunków autorów nawet 1,5–2 mln osób w Polsce powinno otrzymywać statynę w skojarzeniu z ezetymibem, a w razie nietolerancji statyn – ezetymib w monoterapii (dane nieopublikowane).

Najnowsze badania farmakoekonomiczne dotyczące inhibitorów PCSK9 pokazują, że w wybranych grupach chorych leczenie to jest również efektywne kosztowo. Dodanie ewolokumabu do terapii standardowej spełnia przyjęte progi opłacalności w całym zakresie wyjściowej częstości zdarzeń SN u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem miażdżycowej ChSN zgodnie z wytycznymi ACC/AHA z 2018 roku.¹⁴⁴ Z kolei u chorych z niedawnym OZW poddanych optymalnej terapii statynami alirokumab poprawia wyniki SN przy kosztach uważanych za wartość pośrednią, przy czym ma dobrą wartość u pacjentów z początkowym stężeniem LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l (≥ 100 mg/dl), ale mniejszą wartością ekonomiczną przy stężeniu LDL-C < 2,5 mmol/l (≥ 100 mg/dl).⁶⁰ Co więcej, opłacalność leczenia rośnie w zależności od liczby łożysk naczyniowych zajętych przez proces miażdżycowy i czasu stosowania przez chorych implementowanej terapii.⁶⁰

Poradnia zaburzeń lipidowych

Postulujemy powołanie przy wyselekcjonowanych ośrodkach poradni lipidowych, a następnie ich sieci pod patronatem PTL oraz PTK. Poradnia powinna być ukierunkowana na leczenie – zarówno w ramach profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej – chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej, w szczególności tych, u których konwencjonalnymi metodami nie można osiągnąć docelowych wartości stężeń LDL-C. Ponadto poradnia powinna objąć opieką chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak zwiększone stężenia Lp(a) lub TG. Poradnię powinien prowadzić kardiolog (najlepiej z dużym doświadczeniem w interwencjach wieńcowych) ze wsparciem genetyka klinicznego, endokrynologa, diabetologa oraz lekarza specjalizującego się w lipidologii (obecnie w Polsce jest już prawie 70 lekarzy z certyfikatem PTL z tego zakresu). Uzupełnieniem składu poradni powinien być pion edukacyjny, z dużym udziałem dietetyków

Leczenie statynami i ezetymibem (szczególnie z wykorzystaniem preparatów generycznych) jest postępowaniem o bardzo wysokim współczynniku efektywności kosztowej

Opłacalność leczenia inhibitorami PCSK9 udokumentowano w prewencji wtórnej u chorych z początkowym stężeniem LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) w zależności od liczby łożysk naczyniowych zajętych przez proces miażdżycowy i czasu stosowania terapii

i pielęgniarek. Poradnia powinna dysponować zapleczem do badań biochemicznych oraz szerokiego panelu badań genetycznych.

Do poradni lipidowej powinni być kierowani przez lekarzy wszystkich specjalności chorzy z ekstremalnie wysokimi stężeniami cholesterolu całkowitego (>300 mg/dl), LDL-C (>190 mg/dl), TG (>500–1000 mg/dl) czy Lp(a) (>100 mg/dl), a także wszystkimi innymi ciężkimi zaburzeniami lipidowymi, które są trudne do leczenia dla lekarzy innych specjalności. Chorzy ci powinni zostać przebadani pod kątem wrodzonych zaburzeń metabolizmu lipidów, w tym przede wszystkim FH, zespołu rodzinnej chylomikronemii, pierwotnej hipertriglicerydemii czy rodzinnej hiperalfalipoproteinemii.

Propozycja kryteriów kwalifikacji chorych do objęcia opieką w poradni lipidowej:

- pacjenci z podejrzeniem FH (TC >300 mg/dl lub >200 mg/dl w trakcie leczenia i/lub z LDL-C >190 mg/dl lub >100 mg/dl podczas maksymalnie tolerowanego/optimalnego leczenia) z wczesnym wywiadem choroby serca i/lub zmianami skórnymi typowymi dla FH (rąbek rogówki, żółtaki ścięgien)

- pacjenci z rozpoznaną FH
- pacjenci, u których mimo leczenia skojarzonego nie udaje się uzyskać celu terapeutycznego w prewencji pierwotnej i wtórnej
- chorzy z nietolerancją statyn lub pacjenci, którzy nie chcą się poddać terapii statynami
- chorzy ze stężeniem Lp(a) >100 mg/dl
- chorzy ze stężeniem TG >300 mg/dl, a przede wszystkim >500 mg/dl (mimo prób wykluczenia wtórnych przyczyn) z ryzykiem zapalenia trzustki lub nie-HDL-C >100 mg/dl (mimo leczenia statyną)
- pacjenci po przedwczesnym zawale serca (zawał serca <45. rż., niezależnie od stężenia cholesterolu stwierdzonego w ostrej fazie zawału)
- chorzy leczeni aferezami lipoproteinowymi
- chorzy z innymi, rzadkimi postaciami zaburzeń lipidowych.

Poradnia lipidowa powinna zapewniać możliwość kwalifikacji chorego do leczenia skojarzonego, w tym do włączania inhibitorów PCSK9 oraz aferezy lipoproteinowej, a także wszystkich innych postaci leczenia zaburzeń lipidowych (w tym terapii eksperymentalnych w ramach prowadzonych badań z randomizacją). Szacujemy, że do poradni lipidowej powinno się kierować nawet >15% wszystkich chorych po zawale serca.

Co najmniej przez rok po OZW leczenie hipolipemizujące powinien prowadzić kardiolog interwencyjny/kardiolog w ramach poradni przyszpitalnej (oraz programu KOS-Zawał)

Część chorych powinna być leczona w wyspecjalizowanych poradniach lipidowych w ramach sieci centrów lipidowych tworzonych obecnie przez Polskie Towarzystwo Lipidologiczne: <https://ptlipid.pl/siec-centrow-lipidowych/>

Pacjentem poradni lipidowej może zostać nawet co 5. pacjent po zawale serca

INFORMACJE O ARTYKULE

Konflikt interesów: KD brał udział w konferencjach sponsorowanych przez Sanofi i Amgen oraz w sesjach firmowych sponsorowanych przez Krka i Zentiva. MG, DD i AW – w panelach doradczych Amgen i Sanofi oraz w sesjach satelitarnych sponsorowanych przez Amgen i Sanofi. MB – w konferencjach sponsorowanych przez Amgen, Daiichi Sankyo, Esperion, Herbol, KRKA, Mylan, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi, Servier oraz w panelach doradczych dla Abbott Vascular, Akcea, Amgen, Daiichi Sankyo, Esperion, Lilly, MSD, Resverlogix, Sanofi-Aventis, ponadto otrzymał granty od: Amgen, Mylan, Sanofi i Valeant.

- 1 World Health Organization. The top 10 causes of death. 24.05.2018. www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (dostęp: 18.11.2020).
- 2 NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca NFZ o zdrowiu. Narodowy Fundusz Zdrowia. Warszawa 2020. <https://zdronedane.nfz.gov.pl/mod/resource/view.php?id=219> (dostęp: 18.11.2020).
- 3 Wojtyński B, Goryński P., red. Sytuacja zdrowotna ludności polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Warszawa 2018. https://ptkardio.pl/resources/data/pliki/27/sytuacja_zdrowotna_2018_raport.pdf?download=true (dostęp: 18.11.2020).
- 4 Gańczak M, Miazgowski T, Kozybska M i wsp. 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 One*. 2020; 15: e0226766.
- 5 GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1736–1788.
- 6 OECD (2019), Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>.
- 7 Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR i wsp. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1395–1407.
- 8 Chowdhury R, Khan H, Heydon E i wsp. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2940–2948.
- 9 Pająk A, Szafraniec K, Polak M i wsp. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126: 642–652.
- 10 Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M i wsp. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129: 864–873.
- 11 Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandoz P i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Pol*. 2013; 71: 381–392.
- 12 Nadrowski P, Chudek J, Skrzypek M i wsp. Associations between cardiovascular disease risk factors and IL-6 and hsCRP levels in the elderly. *Exp Gerontol*. 2016; 85: 112–117.
- 13 Banach M, Wojtowitz E, Tomaszewski M i wsp. The comparison of the lipid profile in the population of Poland between 2004, 2006 and 2015 based on the results of the LIPIDOGRAH cohort studies, European Heart Journal, Volume 38, Issue suppl_1, 1 August 2017, ehx493. P5306
- 14 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; 139: 460–466.
- 15 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D i wsp. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 636–648.
- 16 Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D i wsp. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC–EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26: 824–835.
- 17 Haberk M, Jankowski P, Kosior D i wsp. Treatment goal attainment for secondary prevention in coronary patients with or without diabetes mellitus – Polish multicenter study POLASPIRE. *Archives of Medical Science*. 2020. doi: 10.5114/aoms.2020.92558.
- 18 Solnica B, Sygietowicz G, Sitkiewicz D i wsp. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci*. 2020; 16: 237–252.
- 19 Soran H, Adam S, Mohammad JB i wsp. Hypercholesterolaemia – practical information for non-specialists. *Arch Med Sci*. 2018; 14: 1–21.
- 20 Malhotra A, Capewell S. Is statin-modified reduction in lipids the most important preventive therapy for cardiovascular disease? A pro/con debate. *BMC Med*. 2016; 14: 4.
- 21 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L i wsp. 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.
- 22 Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P i wsp. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012; 307: 2499–2506.
- 23 Otsuka-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; 51: 314–324.
- 24 Bhatt DL, Steg PG, Miller M i wsp. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11–22.
- 25 Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, Banach M. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63: 219–227.
- 26 Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent. *Eur Heart J*. 2020; 41: 190–191.
- 27 Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188. [tłum. na j. pol.: Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). Zeszyty Edukacyjne. *Kardiologia Pol*. 2020; 2: 12–103]
- 28 Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J. Atheroscler. Res*. 1966; 6: 1–17.
- 29 Ambrose JA, Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. i wsp. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1988; 12: 56–62.
- 30 Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1371–1375.
- 31 Banach M, Serban C, Sahebkar A i wsp. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med*. 2015; 13: 229. doi: 10.1186/s12916-015-0459-4.
- 32 Frygier A, Radomski M, Kochman W, Sukiennik A. Definicja i możliwości przyżyciowej identyfikacji niestabilnej blaszki miażdżycowej *Folia Cardiologica Excerpta*. 2009; 4: 260–264.
- 33 Hafiane A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019; 6: 26. doi: 10.3390/jcdd6030026.
- 34 Naghavi M., Libby P., Falk E. i wsp. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–1672
- 35 Maehara A., Patel N.S., Harrison L.B. i wsp. Morphologic and angiographic features or coronary plaque rupture detected by Intravascular Ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 40: 904–906.
- 36 Ik-Kyung J., Tearney G.J., MacNeill B. i wsp. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*. 2005; 111: 1551–1555.
- 37 Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005; 111: 3481–3488
- 38 Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech*. 2005; 38: 1949–1971.
- 39 Won D, Zhu SN, Chen M et al. Relative reduction of endothelial nitric-oxide synthase expression and ranscription in atherosclerosis-prone regions of the mouse aorta and in an in vitro model of disturbed flow. *Am J Pathol*. 2007; 171: 1691–1704.
- 40 Potter DR, van Teeffelen JW, Vink H, van den Berg BM. Perturbed mechanotransduction by endothelial surface glycocalyx modification greatly impairs the arteriogenic process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 1522–1539.
- 41 Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and NO synthesis–Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015; 151: 101–113.
- 42 Gorabi AM, Kiaie N, Hajjhasemi S i wsp. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J. Clin Med*. 2019; 8: 2051. doi: 10.3390/jcm8122051.
- 43 Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP i wsp. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1262–1275.
- 44 Libby P., Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111: 3481–3488.
- 45 Smedby O. Do plaques grow upstream or downstream? An angiographic study in the femoral artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 912–918.
- 46 Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP i wsp. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2054–2061.
- 47 Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 1223–1230.
- 48 Bielecka-Dabrowa A, Michalska-Kasiczak M, Gluba A i wsp. Biomarkers and echocardiographic predictors of myocardial dysfunction in patients with hypertension. *Sci Rep*. 2015; 5: 8916.
- 49 Galis ZS, Muszynski M, Sukhova i wsp. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res*. 1994; 75: 181–189.
- 50 Finn AV, Nakano M, Narula J i wsp. History of Discovery Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010; 30: 1282–1292.
- 51 Burke AP, Kolodgie FD, Farb A i wsp. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001; 103: 934–940.

- 52 Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S i wsp. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 520–532.
- 53 Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis. *Interv Cardiol Clin*. 2017; 6: 1–12.
- 54 Floyd CN, Ferro A. The platelet fibrinogen receptor: from megakaryocyte to the mortuary. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012; 1(2): cvd.2012.012007. doi: 10.1258/cvd.2012.012007.
- 55 Minnema M, Peters R, de Winter R i wsp. Activation of clotting factors XI and IX in patients with acute myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2000; 20: 2489–2493.
- 56 Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER?. *Cardiovasc Res*. 2019; 115: e26–e31.
- 57 Dyrbus M, Gąsior M, Skrzypek M i wsp. Identification of patients at extremely-high cardiovascular risk within a very-high risk population from the TERCET Registry. *Eur Heart J*. 2019; 40 (Suppl. 1): ehz745.0272. doi: 10.1093/eurheartj/ehz745.0272.
- 58 Szymański FM, Barylski M, Cybulska B i wsp. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland — Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J*. 2018; 25: 655–665.
- 59 Robinson JG, Huijgen R, Ray K i wsp. Determining When to Add Nonstatin Therapy: A Quantitative Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2412–2421.
- 60 Bhatt DL, Briggs AH, Reed SD i wsp. Cost-effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 2297–2308.
- 61 Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO. Geneva, Switzerland, 1998
- 62 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN i wsp. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2146–2157.
- 63 EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ, De Marco M i wsp. Overview of the current status of familial hypercholesterolemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018; 277: 234–255.
- 64 De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM i wsp.: Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016; 133: 1067–1072.
- 65 Dyrbus K, Gąsior M, Desperak P i wsp. 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.
- 66 Pajak A, Szafranek 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: 687–696.
- 67 Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M i wsp.: Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J. Clin. Lipidol.*, 2013; 7: 217–221.
- 68 Podgórski M, Szatko K, Stańczyk M i wsp. "Apple does not fall far from the tree" – subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*. 2020; 19: 169.
- 69 Austin MA, Zimern RL, Humphries SE: High 'population attributable fraction' for coronary heart disease mortality among relatives in monogenic familial hypercholesterolemia. *Genet Med*. 2002; 4: 275–278.
- 70 Scientific Steering Committee; Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 1991; 303: 893–896.
- 71 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE i wsp. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478–3490a.
- 72 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch W i wsp.: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111–1115.
- 73 Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hyperlipidemias in adult patients. Recommendations from National Lipid Association Expert Panel of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5 (suppl.): S38–S45.
- 74 Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN i wsp.: Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010; 209: 189–194.
- 75 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*. 2020; S1050-1738(20)30041-4. doi: 10.1016/j.tcm.2020.03.004
- 76 Banach M, Penson PE. Genetic testing in familial hypercholesterolemia: What does it add?. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27: 105–106.
- 77 Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF i wsp. Evincumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 711–720.
- 78 Santos RD, Gidding SS, Hegele RA i wsp. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diab. Endocrinol*. 2016; 4: 850–861.
- 79 Henderson R, O'Kane M, Mc Gilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolemia. *J. Biomed Sci*. 2016; 23: 39.
- 80 Safarova MS, Kullo JJ. My Approach to the Patient With Familial Hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 770–786.
- 81 Banach M, Jankowski P, Jóźwiak J i wsp. PoLA/CFPI/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. *Arch Med Sci*. 2017; 13: 1–45.
- 82 Soran H, Adam S, Mohammad JB i wsp. Hypercholesterolemia – practical information for non-specialists. *Arch Med Sci*. 2018; 14: 1–21.
- 83 Dyrbus K, Gąsior M, Penson P i wsp. Inclisiran—New hope in the management of lipid disorders?. *J Clin Lipidol*. 2020; 14: 16–27.
- 84 Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr i wsp. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020; e202314. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314.
- 85 Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent. *Eur Heart J*. 2020; 41: 190–191.
- 86 Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? *Atherosclerosis*. 2015; 240: 161–162.
- 87 Nikolic D, Banach M, Chianetta R i wsp. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; 19: 601–615.
- 88 Penson PE, Mancini GBJ, Toth PP i wsp. 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; 9: 1023–1033.
- 89 Penson PE, Toth P, Mikhailidis D i wsp. Step by step diagnosis and management of statin intolerance: position paper from an international lipid expert panel. *P705, Eur Heart J*. 2019; 40 (Suppl. 1): ehz747.0310
- 90 Vargas JJ, Arrese M, Shah VH, Arab JP. Use of Statins in Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Current Views and Prospects. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017; 19: 43. doi: 10.1007/s11894-017-0584-7.
- 91 Banach M, Rizzo M, Toth PP i wsp. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015; 11: 1–23.
- 92 Ballantyne CM, Blazing MA, King TR i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1487–1494.
- 93 Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 415–427.
- 94 Pandor A, Ara RM, Tumur I i wsp.: Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009; 265: 568–580.
- 95 Gagné C, Bays HE, Weiss SR i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Amer. J. Cardiol*. 2002; 90: 1084–1091.
- 96 Banach M, Nikolic D, Rizzo M, Toth PP. IMPROVE-IT: what have we learned?. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31: 426–433.
- 97 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP i wsp. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387–2397.
- 98 Van Heek M, Farley C, Compton DS i wsp. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br. J. Pharmacol*. 2000; 129: 1748–1754.
- 99 Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L i wsp. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015; 13: 123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8.
- 100 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC i wsp. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722.
- 101 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M i wsp. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097–2107.
- 102 Steg PG, Szarek M, Bhatt DL i wsp. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes [published correction: *Circulation*. 2019; 140: e171]. *Circulation*. 2019; 140: 103–112.
- 103 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1264–1272.
- 104 Keech A, Simes RJ, Barter P i wsp. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [published correction: *Lancet*. 2006; 368: 1420]. *Lancet*. 2005; 366: 1849–1861.
- 105 ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [published correction: *N Engl J Med*. 2010; 362: 1748]. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–1574

- 106 Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC i wsp. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes [published correction: JAMA Cardiol. 2017; 2: 461]. JAMA Cardiol. 2017; 2: 370–380.
- 107 Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP i wsp. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J. 2016; 37: 3588–3595.
- 108 Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G i wsp. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVO-PACS). J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 2452–2462.
- 109 Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP i wsp. 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; 137: 338–350.
- 110 Nissen SE, Stroes E, DentAcosta RE i wsp; Gauss3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolucumab vs ezetimibe in patients with musclerelated statin intolerance: the GAUSS3 randomized clinical trial. JAMA. 2016; 315: 1580–1590.
- 111 Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT i wsp. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 4: CD011748.
- 112 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M i wsp. 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; 141: 1608–1617.
- 113 Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM i wsp. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. Eur Heart J. 2020; 41: 2248–2258.
- 114 Goodman SG, Aylward PE, Szarek M i wsp. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1177–1186.
- 115 Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE i wsp. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1167–1176.
- 116 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K i wsp. EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolucumab. N Engl J Med. 2017; 377: 633–643.
- 117 Mannarino MR, Sahebkar A, Bianconi V i wsp. PCSK9 and neurocognitive function: Should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? J Clin Lipidol. 2018; 12: 1123–1132.
- 118 Mendieta G, Ben-Aicha S, Gutiérrez M i wsp. Intravenous Statin Administration During Myocardial Infarction Compared With Oral Post-Infarct Administration. J Am Coll Cardiol. 2020; 75: 1386–1402.
- 119 Vilahur G, Casaní L, Peña E i wsp. Induction of RISK by HMG-CoA reductase inhibition affords cardioprotection after myocardial infarction. Atherosclerosis. 2009; 206: 95–101.
- 120 Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipidlowering therapy. Am J Cardiovasc Drugs. 2013; 13: 315–323.
- 121 Sliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M i wsp. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. Kardiol Pol. 2013; 71: 253–259.
- 122 Banach M, Serban C, Sahebkar A i wsp. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. BMC Med. 2015; 13: 229. doi: 10.1186/s12916-015-0459-4.
- 123 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P i wsp. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291: 1071–1080.
- 124 Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ i wsp. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Engl J Med. 2011; 365: 2078–2087.
- 125 Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I i wsp. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006; 295: 1556–1565.
- 126 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P i wsp. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291: 1071–1080.
- 127 Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H i wsp. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 495–507.
- 128 Nicholls SJ, Puri R, Anderson T i wsp. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 316: 2373–2384.
- 129 Matsushita K, Hibi K, Komura A i wsp. Effects of 4 Statins on Regression of Coronary Plaque in Acute Coronary Syndrome Circ J. 2016; 80: 1634–1643.
- 130 Nicholls SJ, Puri R, Anderson T i wsp. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Composition. J Am Coll Cardiol. 2018; 72: 2012–2021.
- 131 Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC i wsp. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. J Am Coll Cardiol. 1997; 30: 863–869.
- 132 Kamishirado H, Inoue T, Sakuma M i wsp. Effects of statins on restenosis after coronary stent implantation. Angiology. 2007; 58: 55–60.
- 133 Natsuaki M, Nakagawa Y, Morimoto T i wsp. Impact of statin therapy on late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation (from the CREDO–Kyoto Registry Cohort–2). Am J Cardiol. 2012; 109: 1387–1396.
- 134 Prasad K. Do statins have a role in reduction/prevention of post-PCI restenosis? Cardiovasc Ther. 2013; 31: 12–26.
- 135 Tornøys A, Aradi D, Horváth IG i wsp. Clinical outcomes in patients treated for coronary in-stent restenosis with drug-eluting balloons: Impact of high platelet reactivity. PLoS One. 2017; 12: e0188493. doi: 10.1371/journal.pone.0188493.
- 136 Jankowski P, Gąsior M, Gierlotka M i wsp. Opieka koordynowana po zawał serca. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [Coordinated care after myocardial infarction. The statement of the Polish Cardiac Society and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System]. Kardiol Pol. 2016; 74: 800–811.
- 137 Wita K, Kułach A, Wita M i wsp. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (KOS-zawał) reduces major adverse cardiovascular events by 45% in 3-month follow-up – single-center results of Poland's National Health Fund program of comprehensive post-myocardial infarction care. Arch Med Sci. 2019; 16: 551–558.
- 138 Balady G, Ades P, Bittner V i wsp. Referral, Enrollment, and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs at Clinical Centers and Beyond: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2011; 124: 2951–2960.
- 139 Jankowski P, Niewada M, Bochenek A i wsp. Optimal model of comprehensive rehabilitation and secondary prevention. Kardiol Pol 2013; 71: 995–1003.
- 140 Feusette P, Gierlotka M, Krajewska-Redelbach I i wsp. Comprehensive coordinated care after myocardial infarction (KOS-Zawał): a patient's perspective. Kardiol Pol. 2019; 77: 568–570.
- 141 Goel K, Lennon R, Tilbury R i wsp. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. Circulation. 2011; 123: 2344–2352.
- 142 Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F i wsp. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2014; 113: 1753–1764.
- 143 De Backer G, Jankowski P, Kotseva K i wsp. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis. 2019; 285: 135–146.
- 144 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL i wsp. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction: J Am Coll Cardiol. 2019; 73: 3237–3241]. J Am Coll Cardiol. 2019; 73: e285–e350.