

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii

Analiza problemu decyzyjnego

Monika Soliwodzka, Witold Wrona, Maciej Niewada



Warszawa
sierpień 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Amgen Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Amgen Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 50

02-672 Warszawa

tel.:+48 22 581 30 00

fax:+48 22 581 30 01

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Amgen Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 50

02-672 Warszawa

tel.:+48 22 581 30 00

fax:+48 22 581 30 01

Cytowanie:

[REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii.
Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2015.

Spis treści

Skróty i akronimy	8
1 Cel analizy.....	11
1.1 Niezaspokojone potrzeby pacjentów	12
2 Populacja (P).....	15
2.1 Definicja populacji docelowej	15
2.2 Definicja jednostki chorobowej.....	16
2.3 Klasyfikacja	17
2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka	18
2.5 Epidemiologia.....	20
2.5.1 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii na świecie	20
2.5.2 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce.....	22
2.5.3 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii rodzinnej na świecie	31
2.5.4 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce	33
2.6 Populacja docelowa.....	34
2.6.1 Chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.....	34
2.6.2 Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	35
2.6.3 Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się s cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym	37
2.7 Historia naturalna i objawy.....	39
2.8 Rokowanie i profilaktyka	40
2.9 Diagnostyka	45
2.10 Leczenie.....	47
2.11 Nietolerancja statyn	48
2.12 Wytyczne kliniczne w hipercholesterolemii	52
2.12.1 Hipercholesterolemia	53
2.12.2 Hipercholesterolemia rodzinna.....	64
2.12.3 Nietolerancja statyn	72
2.12.4 Podsumowanie wytycznych klinicznych.....	75

2.13	Rekomendacje refundacyjne – ewolokumab	76
3	Oceniana interwencja (I) – ewolokumab	78
3.1	Dane produktu.....	78
3.2	Mechanizm działania.....	78
3.3	Zarejestrowane wskazania.....	79
3.4	Dawkowanie i sposób podania.....	79
3.5	Przedawkowanie.....	81
3.6	Przeciwwskazania	81
3.7	Działania niepożądane.....	81
4	Interwencje alternatywne – komparatory (C).....	83
4.1	Aktualny status finansowania.....	83
4.2	Stanowiska AOTMiT w hipercholesterolemii.....	85
4.3	Wybór komparatorów.....	94
4.4	Ezetymib.....	97
4.4.1	Zużycie ezetymibu.....	97
4.4.2	Mechanizm działania	98
4.4.3	Zarejestrowane wskazania	99
4.4.4	Dawkowanie i sposób podania.....	99
4.4.5	Przedawkowanie.....	99
4.4.6	Przeciwwskazania	100
4.4.7	Działania niepożądane	100
5	Efekty zdrowotne (O)	103
6	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	105
6.1	Instrument dzielenia ryzyka.....	107
7	Problem decyzyjny wg PICO	108
8	Aneks 1	111
9	Aneks 2	113
	Spis tabel	126
	Spis rycin	128
	Piśmiennictwo	129

Słowa kluczowe

ewolokumab, hipercholesterolemia, analiza problemu decyzyjnego

Skróty i akronimy

ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. <i>the American College of Cardiology</i>)
AHA	Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ApoA1	apolipoproteina A1
ApoB	apolipoproteina B
AWMSG	walijska agencja oceny technologii medycznych, (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
CADTH	kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CK	kinaza kreatynowa (ang. <i>creatine kinase</i>)
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	francuska agencja oceny technologii medycznych (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDL	lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HMG-CoA	3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzym A (ang. <i>3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA</i>)
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
hsCRP	wysoko czułe białko C-reaktywne (ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)
IAS	Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe (ang. <i>International Atherosclerosis Society</i>)

IQWiG	niemiecka agencja oceny technologii medycznych, (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LDL	lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLRAP1	gen białka przełącznikowego (adapterowego) 1 receptora LDL (ang. <i>low-density lipoprotein receptor adapter protein 1</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	brytyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
nie-HDL-C	stężenie cholesterolu innych frakcji poza lipoproteinami o dużej gęstości
PBAC	australijska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCSK9	konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin 9</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPAR- γ	aktywowany przez proliferatory peroksysomów receptor gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SCORE	skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. <i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>)
SI	nietolerancja statyn (ang. <i>statin intolerance</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Lekowe (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SP	prewencja wtórna (ang. <i>secondary prevention</i>) zdarzeń sercowo-naczyniowych
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	triglicerydy
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. <i>very low density lipoproteins</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu hipercholesterolemii u chorych z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO* w odniesieniu do zastosowania ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

1.1 Niezaspokojone potrzeby pacjentów

W Polsce główną przyczyną zgonów są choroby sercowo-naczyniowe, stanowiące aż 49% wszystkich zgonów. Rocznie z tego powodu umiera około 180 000 chorych^{2,3}, generując koszty (bezpośrednie i pośrednie) na poziomie ok. 40 mld PLN rocznie.

Podwyższone stężenie cholesterolu LDL jest uznawany za główny modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Statyny to grupa leków hipolipemizujących o najszerzej i najpełniej udokumentowanym efekcie przedłużania życia w prewencji wtórnej, zmniejszania śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz redukcji liczby zawałów serca, udarów mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej.³⁵

Choroby układu sercowo-naczyniowego związane są z dużym obciążeniem społecznym i finansowym. Według analityków firmy konsultingowej KPMG (dane opublikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny) koszty diagnostyki i terapii chorób sercowo-naczyniowych w 2011 r. wyniosły 15,3 mld PLN, w tym hospitalizacje 7,5 mld PLN, opieka ambulatoryjna 3,7 mld PLN, oraz leki w aptekach otwartych 4,1 mld PLN. Koszty pośrednie z powodu chorób sercowo-naczyniowych oszacowano rocznie na 26,6 mld PLN (głównie na wcześniejsze emerytury i renty).⁴ Według oszacowania przeprowadzonego w 2007 r. liczba lat życia skorygowanych o zmianę jego jakości, które zostaną utracone z powodu chorób sercowo-naczyniowych zwiększy się na całym świecie z 85 mln w 1990 r. do ok. 150 mln w 2020 r., pozostając główną somatyczną przyczyną utraty produktywności.^{32,122,5}

Statyny są stosowane w pierwszej linii leczenia hipercholesterolemii. Metaanalizy badań RCT dotyczące stosowania statyn udowodniły silną zależność między obniżeniem stężenia LDL-C a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, łącznie ze śmiertelnością z dowolnych przyczyn, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałami serca nie zakończonymi zgonem i udarem mózgu.^{116,6,7,8} Zależność ta była podobna u kobiet i u mężczyzn.⁹ Skuteczność statyn udowodniono także w specyficznych populacjach pacjentów z wysokim ryzykiem, włączając w to pacjentów z cukrzycą¹⁰ i objętych prewencją wtórną.^{11,12,13}

Pomimo wielu danych naukowych dotyczących stosowania statyn oraz ich szerokiej dostępności, statyny posiadają wiele wad, w tym ograniczoną skuteczność terapeutyczną i ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych. Stosowanie monoterapii statynami jest często niewystarczające do zmniejszenia ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie lub umiarkowana do ciężkiej przewlekła choroba nerek.^{14,15,16} Maksymalna dawka najsilniejszych statyn umożliwia redukcję LDL-C o średnio 58%,¹⁷ co może nie być wystarczające do osiągnięcia odpowiedniej kontroli poziomu LDL-C u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Dodatkowo, największa redukcja stężenia LDL-C występuje przy zastosowaniu początkowo wybranej dawki.^{118,18} Podwojenie dawki statyny skutkuje obniżeniem stężenia LDL-C średnio jedynie o 6%^{117,19,20} i zwiększeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze

stosowaniem statyn. W związku z tym, u chorych z historią zawału serca lub udaru mózgu ze stężeniem LDL-C utrzymującym się na poziomie $\geq 2,6$ mmol/l (>100 mg/dl) przyjmujących statyny w dawkach o umiarkowanej lub wysokiej intensywności, nawet po dwukrotnym zwiększeniu dawki statyn mało prawdopodobne jest uzyskanie zalecanego poziomu LDL-C $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl). Zgodnie z wynikami metaanalizy potencjalny zysk z podniesienia dawki atorwastatyny z 40 do 80 mg dziennie będzie skutkował w najlepszym wypadku dodatkową redukcją współczynnika przewidywanych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 2%. Zwiększenie dawki będzie się też prawdopodobnie wiązało z większą liczbą występujących zdarzeń niepożądanych i mniejszym stopniem stosowania się do zaleceń lekarza.²¹

Wyniki badań klinicznych wskazują, że statyny są na ogół dobrze tolerowane i wiążą się z występowaniem niewielkiej ilości zdarzeń niepożądanych. Jednakże w praktyce klinicznej u niektórych pacjentów obserwuje się objawy niepożądane, które prowadzą do częściowej lub całkowitej nietolerancji statyn i zmniejszenia ich dawki lub zaprzestania leczenia statynami.²² Najczęściej występują zdarzenia niepożądane związane z mięśniami (łącznie z rabdomiolizą i miopatią). Miopatia występowała u 11-29% pacjentów w badaniach obserwacyjnych.²³ Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych występuje u ok. 0,5-2,0% pacjentów i jest zależna od dawki statyny.^{29,30}

Redukcja stężenia LDL-C możliwa przy użyciu leków innych niż statyny nie jest duża (od 17 do 22%)²⁴ i może być niewystarczająca do osiągnięcia celu terapeutycznego, nawet jeśli ezetymib jest stosowany w połączeniu ze statyną. W badaniu IMPROVE-IT wykazano, że stosowanie ezetymibu w połączeniu ze statyną związane jest z inkrementalnym zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu ze stosowaniem statyny w monoterapii.¹²⁴ Niewielki inkrementalny spadek LDL-C obserwowany u pacjentów stosujących połączenie symwastatyny z ezetymibem w tym badaniu świadczy o tym, że terapia ta może nie być wystarczająca do zmniejszenia stężenia LDL-C u pacjentów po zdarzeniu sercowo-naczyniowym lub u chorych z hipercholesterolemią rodzinną, tj. u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Chociaż leki inne od statyn (m.in. ezetymib, stenole i sterole) są dostępne w leczeniu hipercholesterolemii, ich możliwości w tym zakresie są ograniczone – redukcja LDL-C w zakresie 7-21%.^{25,158,26} Leki te często stosowane są w połączeniu ze statynami w celu osiągnięcia zalecanego poziomu LDL-C i związanego z tym zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.²⁷

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, u wielu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (po zdarzeniu sercowo-naczyniowym lub z hipercholesterolemią rodzinną) niemożliwe jest uzyskanie stężenia LDL-C poniżej poziomu docelowego przy stosowaniu maksymalnych dawek statyn i/lub obecnie zatwierdzonych środków obniżających poziom lipidów. Wyniki badania EUROASPIRE IV wykazały, że u 7 998 pacjentów

z chorobą niedokrwienną serca, 40% pacjentów stosujących leki obniżające poziom lipidów miało poziom LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l (~ 100 mg/dl), a u 81% pacjentów stężenie to wynosiło $\geq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl).²⁸ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wśród pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym niedostatecznie kontrolowanych statynami lub wykazującymi nietolerancję na tę grupę leków istnieje potrzeba zapewnienia skutecznej i bezpiecznej terapii, która może być stosowana zarówno w połączeniu ze statynami, jak i w monoterapii. Ewolokumab jest przełomowym lekiem, który umożliwia intensywne i możliwe do przewidzenia obniżenie stężenia LDL-C, co może się wiązać ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego i obniżeniem kosztów związanych z leczeniem pacjentów wysokiego ryzyka, u których niemożliwe jest obniżenie LDL-C do założonego poziomu przy zastosowaniu statyn o maksymalnej intensywności.

Bez dostępu do nowych, skutecznych terapii, takich jak ewolokumab, pacjenci największej potrzeby pozostaną w grupie wysokiego ryzyka i będą doświadczać związanych z tym zdarzeń sercowo-naczyniowych, często prowadzących do zgonów, co stanowi duże obciążenie dla społeczeństwa i systemu ochrony zdrowotnej.

2 Populacja (P)

2.1 Definicja populacji docelowej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu (EVO, Repatha®, Amgen) w dawce 140 mg co dwa tygodnie w leczeniu dorosłych chorych z:

1. hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
2. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
3. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, dające możliwość dostępu do leczenia chorych z obiektywnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano w zespole ekspertów klinicznych. Formalny konsensus środowiska ekspertów związanych z leczeniem hiperlipidemii, obejmujący poziom LDL (ang. *low density lipoproteins*, LDL) oraz definicje intensywności leczenia statynami oraz nietolerancji statyn, jest w trakcie przygotowania do publikacji.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) ewolokumabu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, tj. pacjentom z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy mogą odnieść największą korzyść ze stosowania ewolokumabu. Stosowanie ewolokumabu związane jest z wysoką skutecznością we wszystkich analizowanych wskazaniach. Proponowane ograniczenie populacji jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

W procesie poszukiwania populacji docelowej wzięto pod uwagę wskazania rejestracyjne i fakt, że populacja, która mogłaby odnieść korzyści ze stosowania ewolokumabu jest bardzo liczna, ale też ograniczenia ekonomiczne związane z wykorzystaniem leku, stąd wnioskowane jest finansowanie ewolokumabu w populacji najwyższego ryzyka (tj. w populacji chorych ze stężeniem cholesterolu LDL znacznie odbiegających od wartości docelowych).

2.2 Definicja jednostki chorobowej

Dyslipidemia jest to stan związany z nieprawidłowymi poziomami frakcji lipidowej w surowicy krwi. Jednym z najczęściej występujących w praktyce klinicznej rodzajów dyslipidemii jest **hipercholesterolemia** oznaczająca stężenie cholesterolu w osoczu krwi powyżej górnej granicy normy.^{29,30,31}

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *European Atherosclerosis Society*, EAS) z 2011 r. dotyczące postępowania w dyslipidemiach nie precyzują wartości definiującej hipercholesterolemię. U osób z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego stężenia te powinny być utrzymywane na niższych poziomach niż w populacji ogólnej.^{29,30} Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) z 2012 r. za nieprawidłowe uznaje się stężenia frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*, TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) w osoczu.³²

Podwyższone stężenie cholesterolu LDL-C, stanowiącego ok. 60-70% cholesterolu zawartego w osoczu, jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Uważa się, że podniesiony poziom LDL-C jest głównym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Dane naukowe oparte na badaniach randomizowanych z grupami kontrolnymi (ang. *randomized controlled trial*, RCT) potwierdzają, że poprzez zmianę stylu życia i farmakoterapię można obniżyć poziom LDL-C we krwi i tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.^{29,33,34}

Wyznaczono 5 zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka SCORE (ang. *Systematic Coronary Risk Estimation*)[†] – patrz Aneks 1 (rozdz. 8), określają strategię interwencji (zmianę trybu życia lub dodatkowo farmakoterapię) – patrz tabela poniżej.^{29,30}

[†] System SCORE służy do oszacowania 10-letniego ryzyka wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia miażdżycowego (zawału serca, udaru mózgu lub innej choroby zamykającej tętnicę). Do głównych czynników wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe wg SCORE należą: wiek, płeć, ciśnienie tętnicze skurczowe, stężenie cholesterolu oraz palenie tytoniu.

Tab. 1. Strategia postępowania w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia LDL-C w surowicy.³⁰

Ryzyko zgonu wg SCORE	Stężenie cholesterolu LDL			
	<70 mg/dl	od 70 do <100 mg/dl	od 100 do <155 mg/dl	od 155 do <190 mg/dl >190 mg/dl
<1	bez interwencji		zmiana stylu życia	
od 1 do <5	zmiana stylu życia		zmiana stylu życia, rozważyć leczenie farmakologiczne w razie nieuzyskanie kontroli	
od 5 do <10*	zmiana stylu życia, rozważyć leczenie farmakologiczne		zmiana stylu życia i niezwłoczne leczenie farmakologiczne	
≥10**,***				

* lub ryzyko duże według kryteriów SCORE; ** lub ryzyko bardzo duże według kryteriów SCORE;

*** u chorych z zawałem serca niezależnie od stężenia cholesterolu LDL należy rozważyć zastosowanie statyny;

na podstawie wytycznych ESC/EAS 2011, zmodyfikowane.

2.3 Klasyfikacja

Z punktu widzenia praktyki klinicznej do najczęściej wyróżnianych zaburzeń lipidowych należą:

- hipercholesterolemia (zbyt wysokie stężenie LDL-C),
- dyslipidemia aterogenna (obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoproteins*, HDL) występujące wraz z podwyższonym stężeniem triglicerydów i niekorzystnymi zmianami w subfrakcjach cholesterolu frakcji LDL — zwiększenie stężenia małych, gęstych, aterogennych cząsteczek frakcji LDL);
- dyslipidemia mieszana (podwyższonemu stężeniu triglicerydów i obniżonemu stężeniu cholesterolu frakcji HDL towarzyszy podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL).³⁵

Inne, ugruntowane podziały zaburzeń lipidowych tracą obecnie na znaczeniu i nie mają zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.³⁵

Hipercholesterolemię można podzielić na:

- **pierwotną:**
 - hipercholesterolemię wielogenową – spowodowaną mutacją wielu genów oraz występowaniem czynników środowiskowych;
 - hipercholesterolemię rodzinną (E 78.0 – Czysta hipercholesterolemia, ang. *familial hypercholesterolemia*,) spowodowaną mutacją jednego genu:
 - homozygotyczną (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH);

- heterozygotyczną (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH);
- **wtórną**, będącą rezultatem występowania innych stanów medycznych.²⁹

2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka

Pomimo postępu w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych pozostaje ona głównym przyczyną zgonów w Polsce. Metabolizmu lipidów i powstawanie miażdżycy ma kluczowe znaczenie dla ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, które jest szczególnie związane z wysokim poziomem LDL-C.

Cząsteczka cholesterolu pełni funkcje składnika błon komórkowych i prekursora hormonów sterydowych, kwasów żółciowych oraz witaminy D. W związku z tym cholesterol musi być transportowany z wątroby do komórek innych tkanek. Cząsteczki cholesterolu mają jednak charakter hydrofobowy, więc nie rozpuszczają się w osoczu. Wiążą się one z transporterem i są przenoszone do innych tkanek razem z nim. Głównym transporterem cholesterolu są lipoproteiny o niskiej gęstości. Zbudowane są one z kulistych warstw cząsteczek fosfolipidów, których końce hydrofobowe wiążą ok. tysiąca cząsteczek cholesterolu. Na hydrofilnej powierzchni jednostki transportującej zaadsorbowana jest jedna cząsteczka białka apolipoproteiny B (ang. *apolipoprotein B*, ApoB). Na powierzchni błon komórkowych znajdują się receptory LDL, które rozpoznają i wiążą ApoB. W wyniku zajęcia endocytozy cholesterol zostaje uwolniony do cytoplazmy komórki, a pęcherzyk błonowy z uwolnionym receptorem wraca do błony komórkowej, gdzie może on ponownie związać się z LDL.³⁶

Z danych epidemiologicznych wynika, że podwyższone stężenie LDL w osoczu jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Wnikają one do błony wewnętrznej tętnicy, gdzie są wychwytywane przez makrofagi. Proces ten stanowi wstęp do przekształcenia LDL w komórki piankowate odgrywające ważną rolę w procesie tworzenia blaszki miażdżycowej. Odwrotny proces, tj. transport cholesterolu z makrofagów i przez śródbłonek do krwi, dokonuje się z udziałem receptorów HDL. Proces miażdżycowy zależy więc od przenikania LDL do błony wewnętrznej tętnicy, a intensywność tego przenikania uwarunkowana jest stanem śródbłonek i stężeniem LDL w osoczu. Stężenie LDL w osoczu zależy od ilości cholesterolu w diecie, jego endogennej syntezy oraz usuwania LDL z krwi do wątroby. Wychwytywanie LDL przez hepatocyty zależy od ilości receptorów. Zwiększenie ilości dostępnych wątrobowych receptorów LDL powoduje obniżenie stężenia LDL w osoczu, natomiast ich zmniejszenie powoduje hipercholesterolemię.³⁶

W czasie pęknięcia blaszek miażdżycowych dochodzi do aktywacji krzepnięcia krwi i tworzenia skrzepliny, co prowadzi do zwężenia tętnic i śmierci tkanek zasilanych przez tętnicę (tj. do zawału). Skrzeplina lub jego część, mogą oderwać się i zatykać mniejsze naczynia krwionośne, a tym samym ostatecznie powodować niedokrwienie i śmierć otaczającej tkanki. Miażdżycza naczyń może zatem prowadzić do szeregu poważnych

chorób układu sercowo-naczyniowego, które są określane jako miażdżycowe choroby sercowo-naczyniowych (ASCVD; ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*), w tym:

- choroba niedokrwienna serca: dławica piersiowa i zawał serca;
- zaburzenia naczyniowo-mózgowe: udar niedokrwienny i przemijający atak niedokrwienny (TIA);
- choroba tętnic obwodowych.¹⁰³

Hipercholesterolemia wielogenowa jest najczęstszą postacią hipercholesterolemii, będącą rezultatem licznych polimorfizmów genowych i czynników środowiskowych, głównie nieprawidłowej diety. Do głównych przyczyn podwyższenia stężenia cholesterolu w osoczu należą wysoki udział tłuszczów (przede wszystkim tłuszczów nienasyconych) w diecie oraz otyłość. Wpływ diety na poziom cholesterolu jest natomiast cechą indywidualną, związaną z czynnikami genetycznymi. Nie ma także jasnego wzoru ich dziedziczenia. Stężenie LDL-C jest zazwyczaj niższe niż u chorych z cięższą, rodzinną postacią hipercholesterolemii, jednak wiąże się z 3-4-krotnie większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych niż średnia w populacji.³⁰

Zgodnie z wynikami badań Benjannet i wsp. z 2004 r. mutacja genu *PCSK9* może odpowiadać za powstawanie hipercholesterolemii. Białko PCSK9 przyłącza się do kompleksu i przyczynia się do degradacji receptorów LDL w lizosomach. Mutacje genu *PCSK9* mogą prowadzić do podwyższonej aktywności degradacyjnej w stosunku do receptorów LDL i zmniejszenia ich liczby.^{41,43} Prowadzone na zwierzętach i ludziach badania wskazują, że PCSK9 jest głównym elementem regulacji dostępności wątrobowych receptorów LDL, a przez to stężenia LDL we krwi. Odwrotne w skutkach mutacje – skutkujące zahamowaniem ekspresji genu *PCSK9* – prowadzą z kolei do spadku stężenia LDL w osoczu. Przykładowo, wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej, występująca u 3,2% populacji mutacja R46L powoduje 15-procentowy spadek zawartości LDL w osoczu i 47-procentowy spadek ryzyka choroby wieńcowej. Występująca u 2,6% Afroamerykanów substytucja aminokwasów Y142X i C679X powoduje 28-procentowy spadek poziomu LDL w osoczu i 88-procentowy spadek ryzyka choroby wieńcowej.^{36,37,38}

Hipercholesterolemia rodzinna stanowi dziedziczną odmianę hipercholesterolemii pierwotnej, a jednocześnie najczęstszą chorobą monogenetyczną na świecie. Wyróżnia się dwie jej postaci: heterozygotyczną, dotyczącą ok. 1 na 200-500^{39,40} osób i homozygotyczną, występującą z częstością ok. 1 na milion żywych urodzeń. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii wiąże się z bardzo wysokim poziomem cholesterolu u chorych, najczęściej rzędu 18-31 mmol/l (700-1200 mg/dl) i rozwojem miażdżycy już we wczesnym dzieciństwie. Występowanie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej skutkuje natomiast stężeniem LDL-C ok. dwukrotnie przekraczającym normę.^{30,41,42}

Hipercholesterolemia rodzinna jest wywoływana mutacjami w jednym z czterech genów:

- genie receptora LDL (najczęstsza przyczyna FH) – gen *LDLR*,
- genie ApoB – gen *APOB*,
- genie konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. *Proprotein convertase subtilisin kexin 9*, *PCSK9*) – gen *PCSK9*,
- genie białka przelącznikowego (adapterowego) 1 receptora LDL (ang. *low-density lipoprotein receptor adapter protein 1*, *LDLRAP1*) – gen *LDLRAP1*.^{41,43}

Znanych jest ok. 1700 mutacji genu receptora LDL, 4 mutacje dotyczące genu *APOB* i ponad 20 mutacji genu *PCSK9*.⁴³

Autosomalne, dominujące mutacje w genie *LDLR* lub *APOB* prowadzą do nieprawidłowej struktury białek receptora LDL lub ApoB (liganda receptora LDL). Zaburza to wiązanie się lipoprotein zawierających ApoB do receptorów i tym samym wychwyt LDL-C przez komórki. W następstwie katabolizm lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie zostaje zaburzony. W HeFH defekt dotyczy połowy receptorów LDL lub połowy cząsteczek ApoB.^{41,43}

Autosomalna recesywna hipercholesterolemia występuje bardzo rzadko, a klinicznie może przypominać HoFH dominującą. Jest ona spowodowana mutacjami w genie *LDLRAP*, kodującym przypuszczalne białko adaptorowe wiążące się z receptorem LDL i tym samym sprzyjające internalizacji kompleksu receptora LDL i cząsteczki LDL-C w komórkach wątroby.⁴³

Podwyższony poziom cholesterolu może również być spowodowany występowaniem niektórych chorób (tj. niedoczynność tarczycy, cukrzyca, choroby wątroby przebiegające z cholestazą, zespół nerczycowy i zespół Cushinga) lub stosowaniem niektórych leków, np. przewlekłej terapii kortykosteroidami, progestagenami, tiazydowymi lekami moczopędnymi, niektórymi β -blokerami albo inhibitorami proteazy stosowanymi w leczeniu HIV– stan taki nazywa się **hipercholesterolemią wtórną**.^{30,41}

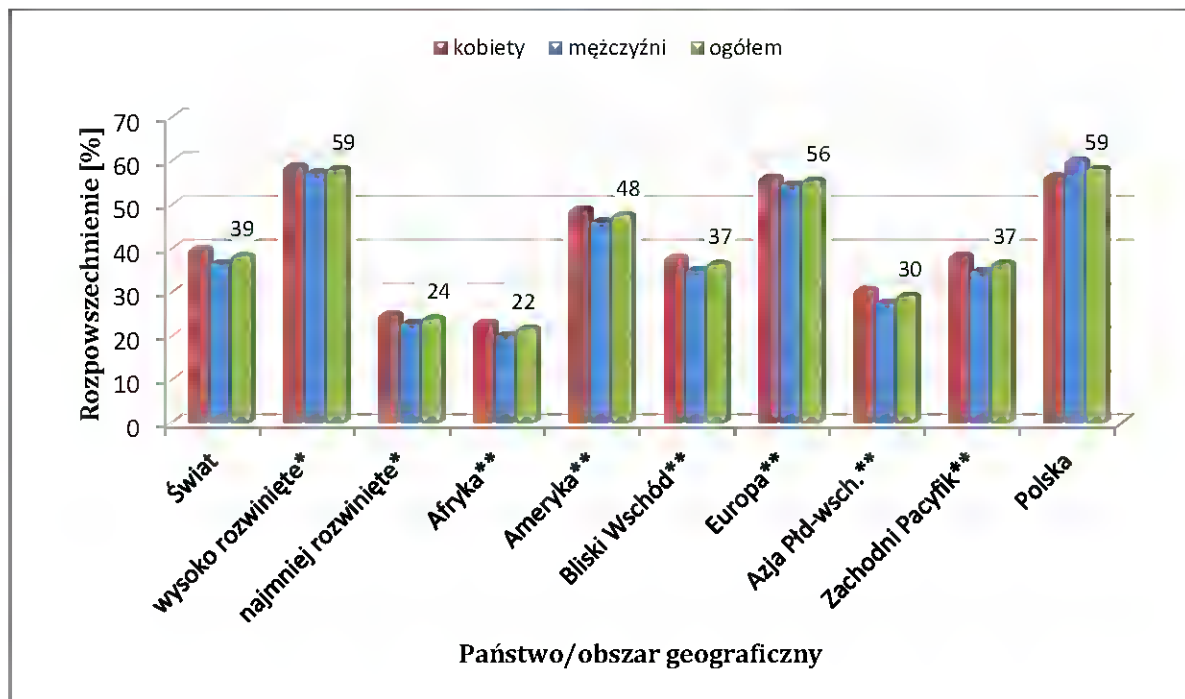
2.5 Epidemiologia

2.5.1 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii na świecie

Wysoki poziom cholesterolu jest powszechnym problemem na całym świecie. Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2008 r. ok. 39% osób powyżej 25 roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn) miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l). Największe rozpowszechnienie problemu zauważono w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie wynosiło ono 59% czyli ponad dwukrotnie więcej niż w krajach najmniej rozwiniętych (patrz wykres poniżej). Pod względem obszarów geograficznych problem hipercholesterolemii jest najbardziej rozpowszechniony

w krajach Europy Środkowej, Ameryki Północnej i Australii, a także w Rosji.^{44,45} Średnie stężenie TC na świecie oceniono odpowiednio na 4,8 mmol/l u kobiet i 4,6 mmol/l u mężczyzn.⁴⁶

Ryc. 1. Rozpowszechnienie występowania podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi (TC≥5,0 mmol/l) wg WHO w 2008 r.⁴⁴



* kraje wg dochodu — baza danych *World Development Indicators*: kraje najmniej rozwinięte — dochód narodowy brutto \$1005 lub mniej, kraje wysoko rozwinięte: dochód \$12 276 lub więcej; ** regiony według WHO.

Podniesiony poziom cholesterolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób serca i udaru. Już 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-latka wiąże się z 50-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby serca w ciągu najbliższych 5 lat. U 70-latka taka sama redukcja przyniesie 20-procentowe zmniejszenie ryzyka.⁴⁷ Należy zaznaczyć, że choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. W roku 2012 przyczyniły się one do ok. 17,5 mln. (31%) zgonów.⁴⁸

Przykład krajów najbardziej rozwiniętych wskazuje, że kładzenie nacisku na zapobieganie i lepsze leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego skutkuje wyraźnym zmniejszeniem śmiertelności z ich powodu.⁴⁸ Przykładowo w Wielkiej Brytanii śmiertelność spowodowana chorobami układu sercowo-naczyniowego w ostatnich latach spada. Jednakże z powodu wydłużania się czasu życia i starzenia się populacji, zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego rośnie, co wiąże się z potrzebą hospitalizacji i rehabilitacji pacjentów i wysokimi kosztami (przykładowo w Wielkiej Brytanii koszty te oceniono na prawie £6 940 mln. w 2003 r. i £7 880 mln w 2010 r.)⁴⁹

Dane epidemiologiczne różnią się znacznie w zależności od badanej populacji i zastosowanej definicji hipercholesterolemii. Wśród pacjentów po przeprowadzonej przezskórnej interwencji wieńcowej (technika inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej) z prospektywnego badania prowadzonego w Rochester (Minnesota, Stany Zjednoczone) od 1994 do 2010 r. średnio aż 78% pacjentów miało hipercholesterolemię zdefiniowaną jako historia bardzo wysokiego stężenia cholesterolu w osoczu powyżej 240 mg/dl (63% w latach 1994-1999, 84% w latach 200-2005 i 85% w latach 2006-2010.)⁵⁰ Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. *American Heart Association*, AHA) szacuje natomiast, że w całych Stanach Zjednoczonych ok. 13,8% dorosłych ≥ 20 roku życia ma $TC \geq 240$ mg/dl (ok. 6,2 mmol/l).⁵¹

Przeprowadzone w Hiszpanii badanie przekrojowe na populacji osób ≥ 15 r.ż. wskazało na częstość występowania hipercholesterolemii, zdefiniowanej jako stan związany ze stężeniem cholesterolu 250 mg/dl stwierdzony co najmniej 2 razy w ciągu 6 lat, na 21,9%. Odsetek pacjentów z hipercholesterolemią rósł wraz z wiekiem aż do granicy 74 r.ż. W grupie powyżej 74 r.ż. poziom cholesterolu był niższy już niż w grupie 65-74 lat (u mężczyzn 28,6% w grupie 65-74 i 15,6% w grupie >74 r.ż.), co może być tłumaczone wyższą śmiertelnością wśród chorych w starszym wieku.⁵² Wyniki prowadzonego przez 13 lat badania obserwacyjnego w Murcji (miasto w płd.-wsch. Hiszpanii) wskazują jednak na rozpowszechnienie hipercholesterolemii, zdefiniowanej jako stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu ≥ 240 mg/dl (ok. 6,2 mmol/l), na poziomie 70% u mężczyzn i 74% u kobiet rekrutowanych w wieku 18-70 lat (2 314 badanych). Region Murcji znany jest z wysoką zachorowalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego.⁵³

W badaniu kohortowym prowadzonym w japońskim mieście Hisayama (Fukuoka w Japonii) raportowano wzrost rozpowszechnienia hipercholesterolemii definiowanej jako $TC \geq 5,7$ mmol/l wśród mieszkańców miasta między rokiem 1961 a 2002 z 2,8% do 25,8% wśród mężczyzn i z 6,6% do 41,6% wśród kobiet.⁵⁴

Wyniki prospektywnego badania prowadzonego w Grodnie (Białoruś) wskazują na rozpowszechnienie hipercholesterolemii ($TC \geq 200$ mg/dl) na poziomie 22,1%.⁵⁵

W badaniu przekrojowym przeprowadzonym na grupie 854 uczniów w wieku 15-18 lat w Portugalii u 5% osób wykazano stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 200 mg/dl (7% dziewcząt i 3% chłopców).⁵⁶

2.5.2 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce

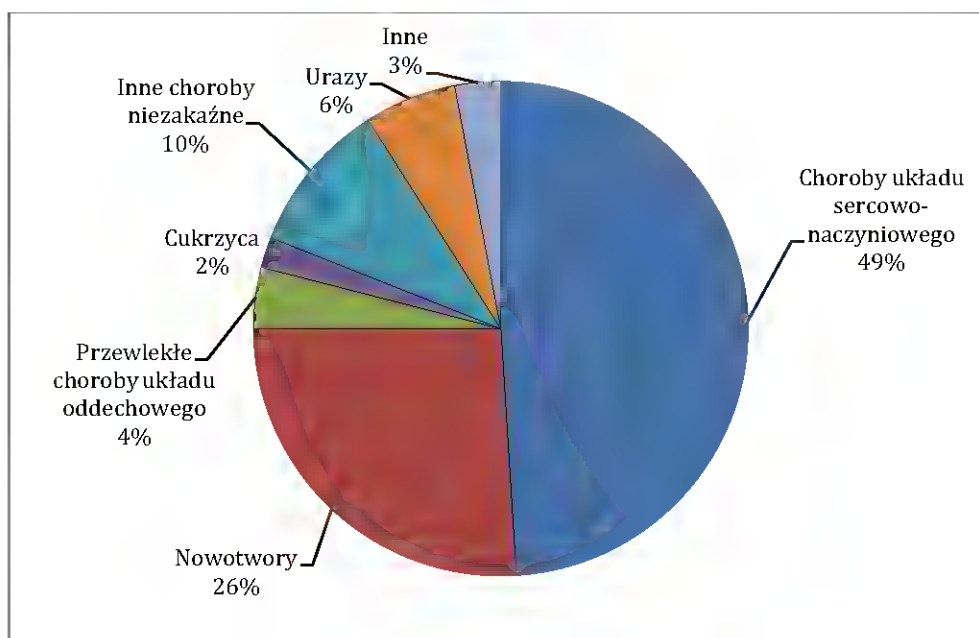
Polska należy do krajów z wysokim odsetkiem pacjentów z hipercholesterolemią, jednak według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2009 r. 57% osób w wieku 15 lat i więcej miało przynajmniej raz w życiu badany w laboratorium analitycznym poziom cholesterolu. Najczęściej pomiar taki wykonywany jest u osób w wieku 50 lat i więcej (u ponad 56% zbiorowości w ciągu 12 miesięcy przed zebraniem danych). Ok.

1,457 mln. kobiet i 1,002 mln. mężczyzn w 2009 r. przyjmowało leki obniżające poziom cholesterolu we krwi.⁵⁷

Według danych WHO w 2008 r. wśród osób powyżej 25 roku życia w Polsce stężenie cholesterolu całkowitego we krwi osiągnęło poziom ≥ 190 mg/dl u ok. 58,5% osób (56,8% kobiet oraz 60,4% mężczyzn) i ≥ 240 mg/dl u 18,5% osób (18,3% kobiet oraz 18,7% mężczyzn).^{44, 58}

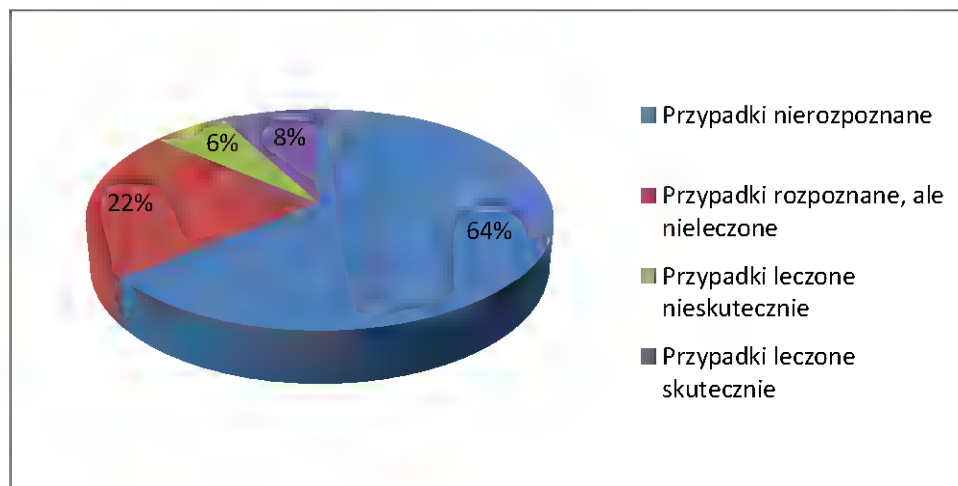
Pomimo tego, że umieralność spowodowana chorobami układu sercowo-naczyniowego w Polsce spada od lat 90. (redukcja o ok. 30% w latach 1997-2001)⁵⁹, według danych WHO na 2014 r. stanowiły one przyczynę ok. 49% zgonów, czyli 183 tys. z 374 tys. zgonów (patrz wykres poniżej).⁶⁰ W skali światowej, odsetek zgonów spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi wynosi ok. 31%.

Ryc. 2 Przyczyny zgonów w Polsce wg WHO 2014.⁶⁰



W badaniu **NATPOL 2011** (2 413 osób w wieku 18-79 lat — próba reprezentatywna dla populacji ogólnopolskiej wybrana poprzez zastosowanie losowania wielowarstwowego z uwagi na miejsce zamieszkania, wiek oraz płeć) stwierdzono, że w Polsce hipercholesterolemia, zdefiniowana jako stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu ≥ 190 mg/dl, występuje u **61% osób** w tej grupie wiekowej (ok. 18 mln.). Hipercholesterolemia była rozpoznana i leczona jedynie u ok. 14% osób (ok. 2,5 mln. osób; patrz wykres poniżej). U części leczonych osób wystarczające jest leczenie niefarmakologiczne. Nie odnaleziono opublikowanych danych dotyczących liczby osób wymagających terapii farmakologicznej.^{61,62}

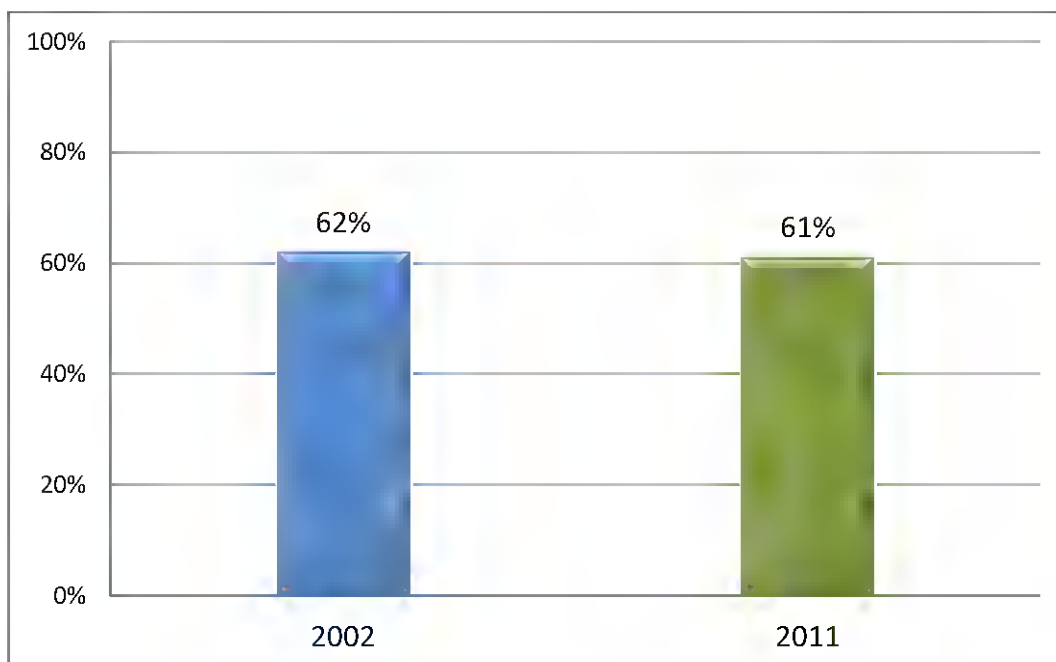
Ryc. 3 Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce wg badania NATPOL 2011.⁶³



W badaniu o podobnej strukturze **NATPOL PLUS** prowadzonym w 2002 r. na próbie 3 051 osób w wieku 18 lat i powyżej hipercholesterolemia (TC \geq 190 mg/dl) występowała z częstością 60,7% (**61,8% u kobiet i 59,5% u mężczyzn**). U 55% badanych stężenie LDL-C wyniosło \geq 115 mg/dl. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego i LDL wzrastało wraz z wiekiem badanych.⁶³

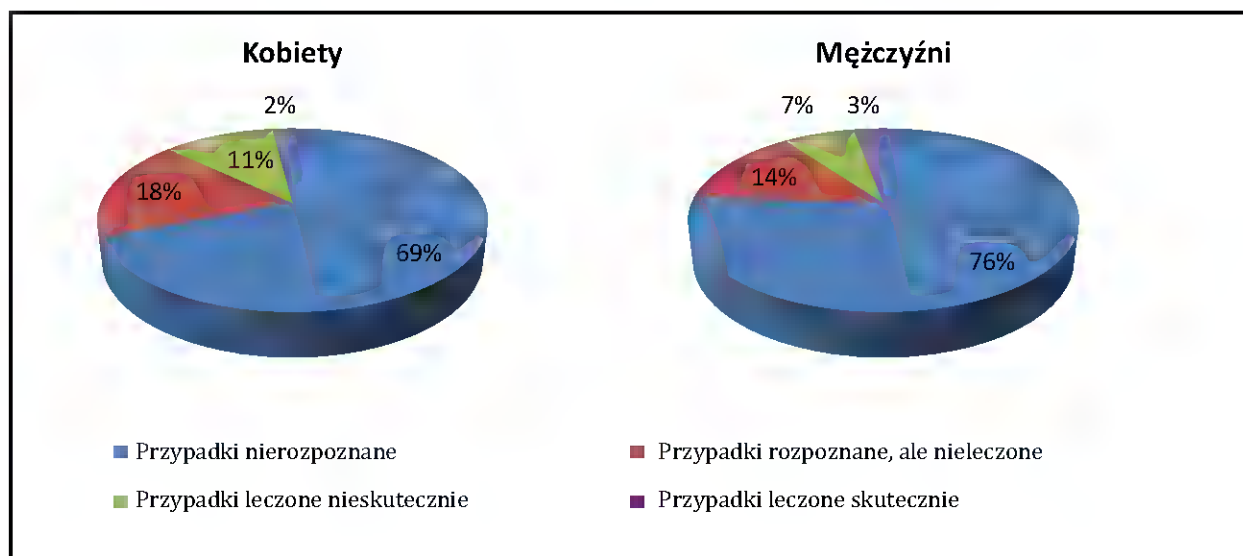
Na poniższym wykresie zaprezentowano zmianę rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce między 2002 i 2011 r. na podstawie badań NATPOL PLUS i NATPOL 2011. Pomimo dziewięcioletniej przerwy pomiędzy badaniami uzyskano zbliżony odsetek osób z hipercholesterolemią (TC \geq 5,0 mmol/l).

Ryc. 4 Zmiana rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce między 2002 i 2011 r. na wg NATPOL PLUS i NATPOL 2011.^{61,62,63}



Wyniki programu **WOBASZ** (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia przeprowadzone w latach 2003-2005) na populacji 6 392 mężczyzn i 7 153 kobiet w wieku 20-74 lat wskazują, że rozpowszechnienie hipercholesterolemii, definiowanej jako stężenie TC ≥ 190 mg/dl lub LDL-C ≥ 115 mg/dl, wynosi **67% u mężczyzn i 64% u kobiet** w Polsce. Wśród osób z hipercholesterolemią większość osób nie była o niej poinformowana, leczono ją u ok. 13% kobiet i 10% mężczyzn, a jedynie u 3% mężczyzn i 2% kobiet osiągnięto cel leczenia (patrz wykres poniżej). Stwierdzono, że u 2% mężczyzn i 3% kobiet z hipercholesterolemią należy jak najszybciej rozpocząć intensywne leczenie dietą. Większość z tych osób najpewniej nie osiągnie celu terapeutycznego i będzie wymagać leczenia farmakologicznego. 65% mężczyzn i 61% kobiet kwalifikowało się do leczenia niefarmakologicznego i znaczna część tej grupy może osiągnąć tą metodą pożądane stężenie cholesterolu, jednak pozostała część będzie wymagać leczenia farmakologicznego. U większości chorych hipercholesterolemia nie była rozpoznana i kontrolowana (patrz wykresy poniżej). Wysokie ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych stwierdzono u 46% mężczyzn i 21% kobiet. Wśród osób bez cukrzycy i przebytych chorób sercowo-naczyniowych w grupie wysokiego ryzyka 76% mężczyzn i 80% kobiet miało hipercholesterolemię.^{64,65,66}

Ryc. 5 Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej wg badania WOBASZ.⁶⁵



Niska skuteczność leczenia hipercholesterolemii w Polsce tłumaczona jest zbyt słabym działaniem najczęściej przepisywanych niskich dawek statyn. Wysokie dawki nie są stosowane przewlekłe, gdyż często są źle tolerowane wśród pacjentów stosujących je dłużej.⁶⁷

Przeprowadzono również wiele badań dla populacji lokalnych dotyczących hipercholesterolemii. Wyniki odnalezionych badań przeprowadzonych w populacjach lokalnych zestawiono w tabeli poniżej. W badaniu WOBASZ stwierdzono jednak, że rozpowszechnienie dyslipidemii w poszczególnych województwach jest różne (różnice

te mogą być rzędu ponad 20%), dlatego wyników badań regionalnych nie należy odnosić do populacji ogólnopolskiej.⁶⁵

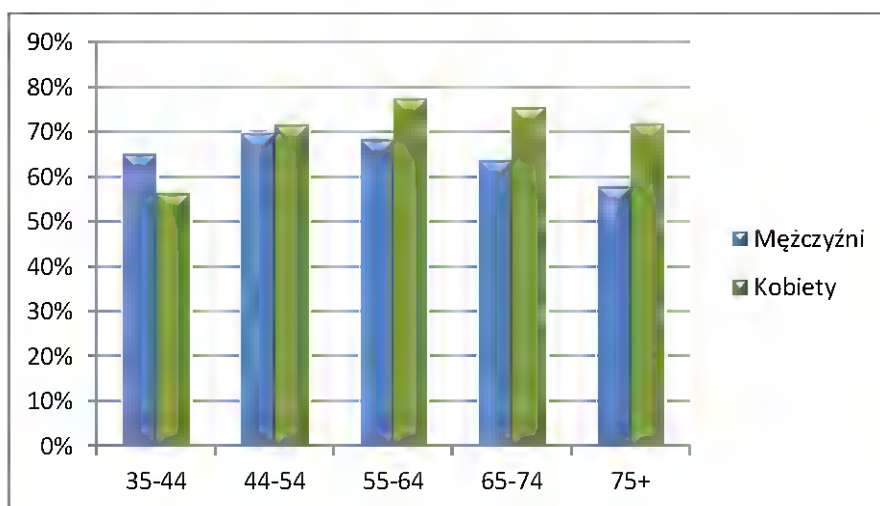
Tab. 2 Wyniki polskich badań lokalnych dotyczących występowania hipercholesterolemii.

Parametr	POL-MONICA ⁶⁸	POL-MONICA ⁶⁸	POL-MONICA BIS ⁶⁹	POL-MONICA BIS ⁷⁰	HAPIEE ⁷¹	PONS ⁷²
Populacja	mieszkańcy miasta stołecznego Warszawa	mieszkańcy Krakowa i byłego województwa tarnobrzeskiego	mieszkańcy Warszawy	mieszkańcy byłego województwa tarnobrzeskiego	mieszkańcy Krakowa	mieszkańcy Kielc i wybranych miast woj. świętokrzyskiego
Rok/lata	1983/84, 1987/88 i 1992/93	1983/84, 1987/88 i 1992/93	2001	2001	2002-2007	2011*
Liczba pacjentów, N	bd	bd	1 742	1 370	10 728	13 116
Wiek, lata	20-74	20-74	20-74	20-74	45-64	45-69
Odsetek mężczyzn, %	bd	bd	51,1%	50,4%	48,6%	33,8%
Definicja hipercholesterolemii	bd	bd	łagodna: $200 \leq TC \leq 239$ mg/dl i $TG < 200$ mg/dl znaczną: $TC \geq 240$ mg/dl i $TG < 200$ mg/dl		TC ≥ 5 mmol/l lub LDL-C ≥ 3 mmol/l lub leczenie hipolipemizujące	LDL-C > 115 mg/dl
Rzeczywistość hipercholesterolemii, %	65%	53%	łagodna: 32% znaczną: 14% ogółem: 46%		łagodna: 31% znaczną: 13% ogółem: 44%	84,54% mężczyzn i 87,78% kobiet kobiety: 63% mężczyźni: 61%

bd – brak danych; * koniec pierwszej fazy badania i publikacja wyników wstępnych; badanie w toku.

Przeprowadzone również zostały profilaktyczne badania przesiewowe oceniające występowanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (w tym hipercholesterolemii). W największym z nich, Ogólnopolskim Programie Prewencji Choroby Wieńcowej **POLSCREEN** z 2002 r., obejmującym 734 519 pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w wieku ≥ 35 lat z 3 634 ośrodków badawczych, stwierdzono, że występowanie hipercholesterolemii (stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 190 mg/dl) dotyczy **66% mężczyzn i 74% kobiet** zgłaszających się z różnych przyczyn do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. 18% mężczyzn i 24% kobiet cechowało się wysokim lub bardzo wysokim poziomem cholesterolu (powyżej 250 mg/dl). Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w różnych grupach wiekowych w badaniu POLSCREEN przedstawiono na wykresie poniżej.^{73,74}

Ryc. 6 Odsetek pacjentów z hipercholesterolemią (TC > 190 mg/dl) w różnych grupach wiekowych w badaniu POLSCREEN (pacjenci POZ).



Wyniki polskich badań przesiewowych z mniejszymi liczebnościami pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3 Wyniki polskich badań przesiewowych dotyczących występowania hipercholesterolemii.

Parametr	400 Miast ^{75*}	MERKUR (Łódź) ⁷⁶	POLKARD ⁷⁷		POLKARD (Łomża/Kolno) ⁷⁸	POLKARD (Zgierz) ⁷⁹	
Populacja	mieszkańcy wybranych miast z regionów: pomorskiego, małopolskiego i wielkopolskiego	mieszkańcy Łodzi, pacjenci bez choroby niedokrwiennej serca	pacjenci POZ z wszystkich województw**		pacjenci POZ z powiatu łomżyńskiego i kolneńskiego	Mieszkańcy Zgierza	
Rok/lata	2003	2005	2007-2008		2007	2008	
Liczba pacjentów, N	5 171	158	7 102		1 168	124	
Wiek, lata	18-79	bd	35-55		35-55	35-55	
Odsetek mężczyzn, %	33%	bd	44,7%		52,7%	39,5%	
Definicja hipercholesterolemii	TC>190 mg/dl	leczenie hipolipemizujące lub nieprawidłowe stężenie cholesterolu	LDL-C ≥115 mg/dl	TC>190 mg/dl	LDL-C ≥130 mg/dl	TC>190 mg/dl	LDL-C >115 mg/dl
Rozpowszechnienie hipercholesterolemii, %	74%	54%	58,0-62,2%	64,5-66,0%	7,80%	74%	66%

POZ – podstawowa opieka zdrowotna; *badanie pilotażowe; ** wykluczono pacjentów z chorobą wieńcową, udarem mózgu i miażdżycą tętnic obwodowych w wywiadzie

Wyniki ogólnopolskiego badania ankietowego **PRECUK** prowadzonego w latach 2011-2012 z udziałem 1 600 lekarzy i 31 975 pacjentów kardiologicznych z rozpoznaną i leczoną dyslipidemią wskazują na rozpowszechnienie hipercholesterolemii (LDL-C>130 mg/dl) u 42,93% pacjentów, a hipercholesterolemii rodzinnej u 15,09% pacjentów. Wśród polskich pacjentów z rozpoznaną hipercholesterolemią ok. 35% stanowią osoby z hipercholesterolemią rodzinną. Stosowanie statyn potwierdziło w badaniu 93,11% pacjentów, w tym 84,07% stosowało statyny w monoterapii, a 8,63% w połączeniu z fibratem. 6,70% osób stosowało fibrat jako jedyny środek hipolipemizujący, a kwas nikotynowy zażywało jedynie 0,44% respondentów. Średni czas trwania dyslipidemii wśród badanych wynosił ponad 5 lat.⁸⁰

Przekrojowe kohortowe badanie **3ST-POL** prowadzone w latach 2007-2008 różnych regionów Polski miało na celu ilościowe określenie przyjmowania statyn przez pacjentów wysokiego ryzyka. Badaniem objęto 49 950 pacjentów między 40 a 85 rokiem życia przyjmujących statyny od co najmniej 3 miesięcy. Najczęściej stosowanymi statynami były atorwastatyna (49%) i symwastatyna (44,8%), obie z najczęściej stosowaną dawką 20 mg. Udział innych statyn w leczeniu był marginalny. Jedynie 9,5% pacjentów osiągnęło dzięki leczeniu zalecany poziom TC i 12,5% zalecany poziom LDL-C (brak różnic istotnych statystycznie między pacjentami stosującymi atorwastatynę i symwastatynę).⁸¹

W retrospektywnym ogólnopolskim projekcie **OSLO-POL (2009-2010 r.)** dotyczącym pacjentów z zaburzeniami lipidowymi oceniano skuteczność stosowanego leczenia hipolipemizującego w Polsce ze szczególnym uwzględnieniem populacji kobiet. W badaniu udział wzięło 17 397 kobiet i 8 448 mężczyzn. Większość pacjentów leczona była atorwastatyną – 82,1% lub symwastatyną – 15,7% z najczęściej stosowaną dawką 20 mg dla symwastatyny i 20 lub 40 mg dla atorwastatyny. Inne dawki podawane były znacznie rzadziej. Często stosowanym lekiem hipolipemizującym był również fenofibrat (8,9%). Wyniki te są bardziej zbliżone do uzyskanych w badaniach europejskich, w których skuteczność leczenia statynami kształtuje się najczęściej na poziomie 30%^{81,82} niż w przypadku badania 3ST-POL. Może to być spowodowane częstszym stosowaniem statyny o silniejszym działaniu (atorwastatyny) wśród pacjentów z badania OSLO-POL niż 3ST-POL oraz odmiennymi kryteriami włączenia (minimalny czas stosowania statyn wynosił 3 miesiące w badaniu 3ST-POL i 6 miesięcy w badaniu OSLO-POL). Ponadto w badaniu 3ST-POL duży udział pacjentów stanowiły osoby z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (ok. 72% pacjentów), co wiąże się z bardziej rygorystycznym celem terapeutycznym i może być związane z wyższym wyjściowym stężeniem cholesterolu.^{83,84}

Przeprowadzono wiele badań oceniających występowanie hipercholesterolemii w populacjach objętych prewencją wtórną chorób sercowo-naczyniowych i wśród osób z wysokim ryzykiem. Ich wyniki znacznie się od siebie różnią i zawierają się w zakresie od ok. 30% do ok. 90%.^{85,86,87,88,89} W badaniu ankietowym STOK⁹⁰ przeprowadzonym w populacji 31 362 pacjentów z chorobą wieńcową wypisanych ze szpitala w 2002 r.

jedynie u 33,99% pacjentów stężenie TC było >200 mg/dl, a w badaniu LIPIDOGRAM⁹¹ z 2004 r. odsetek hipercholesterolemii zdefiniowanej jako TC>200 mg/dl lub LDL-C >160 mg/dl lub stosowanie leków hipolipemizujących wyniósł 88%.

2.5.3 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii rodzinnej na świecie

Częstość występowania postaci heterozygotycznej **hipercholesterolemii rodzinnej** w populacji światowej^{31,92,93,94} i europejskiej^{29,95} ocenia się najczęściej na 1:500, a homozygotycznej 1:1 000 000 populacji. Wysokie rozpowszechnienie HeFH stwierdzono w specyficznych populacjach Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego (1/270) oraz w RPA (1/72). Częstości występowania HoFH w różnych populacjach wynoszą: 1/860 000 mieszkańców Niemczech, 1/640 000 mieszkańców Holandii, 1/275 000 mieszkańców Kanady, 1/100 000 chrześcijan w Libanie i 1/30 000 mieszkańców RPA.^{39,96} Oszacowania dotyczące częstości występowania FH w poszczególnych populacjach pochodzące z publikacji Austin 2004⁹⁷ zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4 Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych populacjach wg Austin 2004.⁹⁷

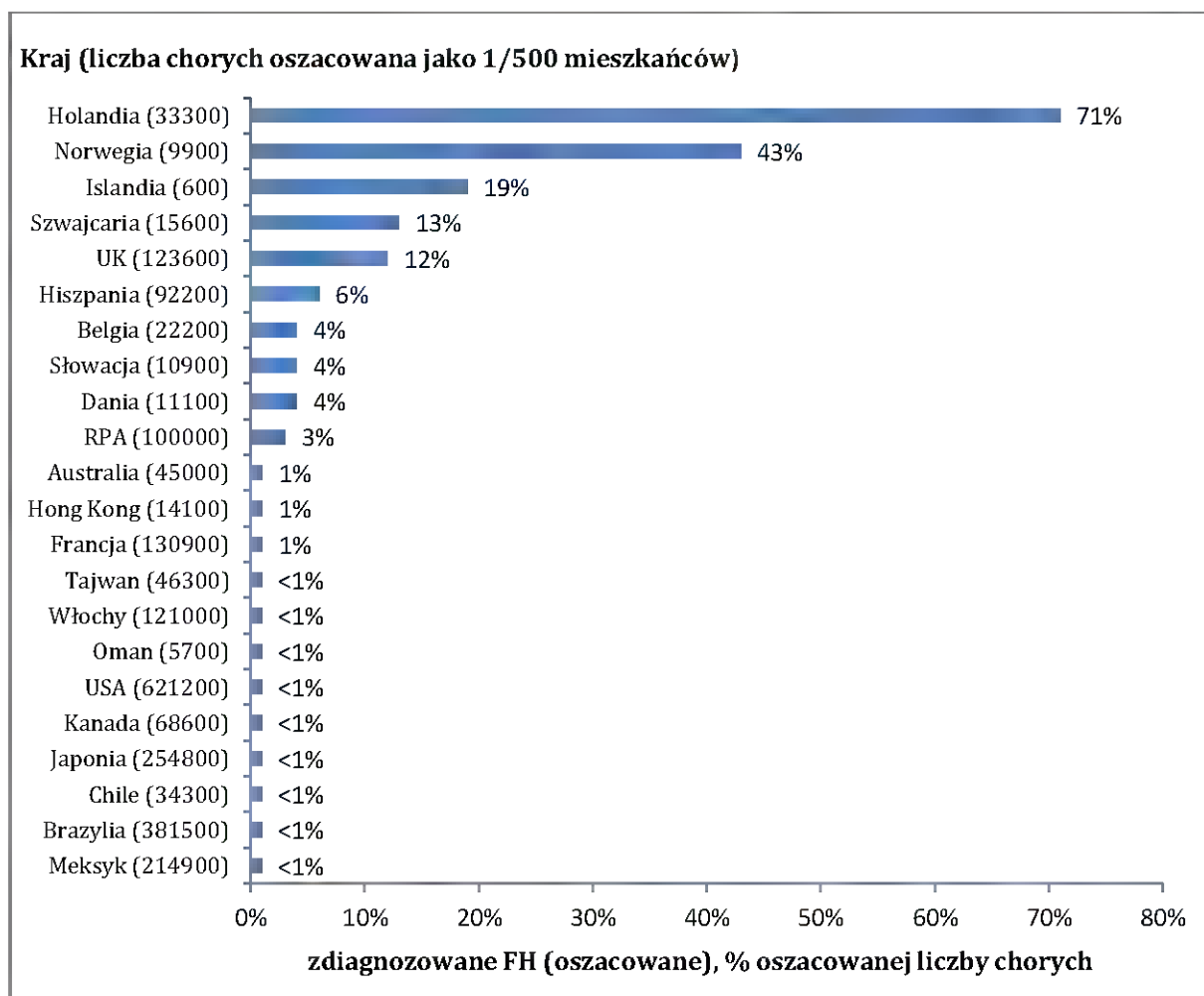
Kraj/grupa etniczna	Estymowana częstość występowania HeFH w danej populacji, % [95% CI] (-)*
Afryka	
RPA/Afrykańczycy (Johannesburg i okolice)	1,0 (~1/100)
RPA/Afrykańczycy (społeczność wiejska)	1,4 [95%CI: 0,91; 2,1] (~1/72)
RPA/Aszkenazyjscy Żydzi	1,5 [95%CI: 0,55; 3,2] (~1/67)
Tunezja/Tunezyjczycy	0,61 (~1/165)
Azja	
Japonia/Japończycy	0,11 [95%CI: 0,02; 0,32] (~1/900)
Ameryka Północna	
Kanada/Kanadyjczycy pochodzenia francuskiego	0,37 (~1/270)
USA/Populacja kaukaska	0,1-0,2 (~1/1000~1/500)
Dania/Duńczycy	0,11 [95%CI: 0,05; 0,19] (~1/950)
Finlandia/Populacja północno-kareliańska	0,23 [95%CI: 0,20; 0,25] (~1/441)
Węgry/Węgrzy	0,19 [95%CI: 0,13; 0,25] (~1/539)
UK/Brytyjczycy i Walijszczy	0,16 (~1/623)

Kraj/grupa etniczna	Estymowana częstość występowania HeFH w danej populacji, % [95% CI] (-)*
Bliski Wschód	
Liban	1,2 (~1/85)

*95-procentowy przedział ufności nie był raportowany, jeżeli częstość występowania heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej szacowano na podstawie obserwowanej częstości występowania homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Należy pamiętać, że niewielka część chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowana. Na poniższym wykresie przedstawiono wykrywalność hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych państwach na podstawie badania Nordestgaard 2013, które stanowi aktualnie jedyne zidentyfikowane opracowanie dotyczące wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej.⁹⁸ W badaniu oszacowano liczby chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w różnych krajach/rejonach świata jako odsetek chorych przewidywanych w oparciu o częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej na poziomie 1/500 w populacji ogólnej. Zgodnie z wynikami badania wykrywalność jest najwyższa w Holandii (71%), lecz w wielu krajach, również europejskich, nie przekracza 1%. Wysoka rozpoznawalność hipercholesterolemii rodzinnej w Holandii jest spowodowana prowadzeniem narodowego programu dedykowanego do osób z hipercholesterolemią rodzinną.⁹⁹

Ryc. 7 Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych).⁹³



2.5.4 Rozpowszechnienie hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce

Nie odnaleziono opublikowanych specyficznych danych na temat rozpowszechnienia hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce. Według danych szacunkowych może to być od 80 tys. do 160 tys. chorych, co odpowiada częstości występowania FH ok. 1/500-1/300 osób.^{41,100}



[Redacted text]

Badanie	DLCNC \geq 6	
	%	95%CI
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.6 Populacja docelowa

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego ewolokumabu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu, co jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Formalny konsensus środowiska ekspertów związanych z leczeniem hiperlipidemii, obejmujący poziom LDL oraz definicje intensywności leczenia statynami oraz nietolerancji statyn, jest w trakcie przygotowania do publikacji.

Szczegółowe wyliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.¹⁰²

2.6.1 Chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami

[Redacted text]

[Redacted text block]

2.6.2 Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

2.6.3 Chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się s cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.7 Historia naturalna i objawy

Stężenie cholesterolu u zdrowego człowieka wynosi ok. 1,7-2,0 mmol/l (ok. 66-77 mg/dl). Stężenie cholesterolu w osoczu u pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej jest podwyższone od urodzenia, a w pierwszym roku życia osiąga 4,1 mmol/l i utrzymuje się na podobnym poziomie do okresu dojrzewania. Wraz z wiekiem stężenie cholesterolu w osoczu krwi rośnie (tak samo jak w populacji ogólnej) kształtując się zazwyczaj na poziomie 9–13 mmol/l (350–500 mg/dl).¹⁰⁷ Na ścięgnach chorego tworzą się złogi cholesterolu (żółtaki). Mogą także pojawiać się żółtaki powiek oraz rąbek starczy rogówki.^{33,108,109}

Żółtaki (kępki żółte) są jednym z najbardziej charakterystycznych objawów hipercholesterolemii i mogą przybierać różne postacie:

- kępki żółte wysiewne (pojawiają się nagle na pośladkach, kolanach, łokciach, tylnej powierzchni uda w postaci zbioru małych żółtych lub żółtobrazowych plamek otoczonych czerwoną obwódką);
- żółtaki guzowate (występują nad stawami, szczególnie na piszczelach, wyrostkach łokciowych i grzbiecie stopy jako płaskie lub nieco wypukłe, okrągłe, żółte lub pomarańczowe guzki skórne);
- kępki żółte ścięgien (ruchome guzki ścięgien, więzadeł, powięzi i okostnej dłoni, palców, łokci, kolan i pięt spotykane najczęściej w ścięgnach Achillesa i ścięgnach prostowników palców dłoni; mogą stymulować proces zapalny, krwawienia i wysięk do tkanek);
- kępki żółte płaskie (żółte lub pomarańczowe płaskie plamki, białe wewnątrz; zlokalizowane w fałdach skórnych, szczególnie dłoni lub uogólnione);
- kępki żółte powiek (żółtawe plamki lub guzki w tkance podskórnej około oczodołowej, niepatognomoniczne dla hipercholesterolemii rodzinnej).¹¹⁰

Rąbek starczy rogówki to wąski pasek widoczny pomiędzy spojówką a twardówką, będący wynikiem odkładania się estrów cholesterolu. Objawy te są rezultatem zbytniego nagromadzenia się cholesterolu w tkankach. Nie są one spotykane często, a występować mogą wszystkie albo niektóre z nich. Nie stanowią one również cechy specyficznej dla FH, ale w tej chorobie objawiają się znacznie wcześniej niż wśród pacjentów z hipercholesterolemią wielogenową.¹⁰⁹

W postaci homozygotycznej stężenie cholesterolu w osoczu kształtuje się na poziomie 12-30 mmol/l (450-1200 mg/dl). Charakterystyczne dla tej choroby jest zwężenie zastawki aortalnej i aorty. Złogi cholesterolowe pod postacią żółtaków lub rąbka rogówkowego pojawiają się już we wczesnych latach lub miesiącach życia.^{33,43}

U nieleczonych chorych z hipercholesterolemią wielogenową stężenie cholesterolu LDL w osoczu kształtuje się na poziomie ≥ 190 mg/dl (zazwyczaj jest niższe niż w HeFH). Nie jest za to odpowiedzialny żaden unikalny defekt genetyczny, a raczej niekorzystne współoddziaływanie czynników środowiskowych i genetycznych. Schorzenie ma zwykle

łagodniejszy przebieg niż hipercholesterolemia rodzinna i nie prowadzi do powstawania złogów cholesterolu.³³ Hipercholesterolemia wielogenowa często przebiega bezobjawowo do czasu wystąpienia poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, takich jak: choroba niedokrwienna serca, miażdżycy tętnic szyjnych lub tętnic dolnych.¹⁰⁸

Do najistotniejszych problemów związanych z hipercholesterolemią należy wysoki poziom niedodiagnozowania i zbyt późne rozpoczęcie lub brak właściwej terapii. Niezależnie od postaci hipercholesterolemii podwyższony poziom cholesterolu związany jest z podwyższonym ryzykiem występowania miażdżycy. Związek między występowaniem podwyższonego poziomu cholesterolu i występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego powinien być postrzegany jako wielostopniowy proces rozpoczynający się stosunkowo wcześnie w życiu. Ponadto podwyższone stężenie cholesterolu w osoczu w młodości skutkuje podwyższonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszym wieku.³³ W chwili pojawienia się symptomów miażdżycy choroba jest już często bardzo zaawansowana. Zmiany miażdżycowe objawiają się występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego.¹⁰⁹

2.8 Rokowanie i profilaktyka

Należy zaznaczyć, że choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. W roku 2012 przyczyniły się one do ok. 31% (17,5 mln.) zgonów na świecie, a w Polsce w 2014 r. do ok. 49% (183 000) zgonów.^{48,60} Oznacza to, że w Polsce ok. 500 osób dziennie umiera z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem również mogą mieć słabe prognozy dotyczące ryzyka generowania kolejnych zdarzeń, niepełnosprawności i obniżenia jakości życia, dlatego tak ważne jest utrzymywanie stężenia LDL-C na odpowiednim poziomie.

Dane archiwalne GUS dotyczące liczby zgonów z powodu chorób układu krążenia (ICD-IX 390-459) w przeliczeniu na 10 tys. mieszkańców Polski zebrano w tabeli poniżej. Liczba zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia spadła w 2000 r. w stosunku do 1990 r. i między 2005 a 2012 r. utrzymywała się na podobnym poziomie, podobnie jak odsetek zgonów z powodu chorób krążenia w całkowitej liczbie zgonów.
111,112,113,114,115

Tab. 6 Częstość występowania zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce wg danych archiwalnych GUS,^{111,112,113,114,115}

rok	1980	1990	2000	2005	2008	2009	2010	2011	2012
	na 10 tys. ludności								
zgony ogółem	99,3	102,6	96,2	98,3	99,5	100,9	98,3	97,5	99,9
przyczyna: choroby układu krążenia	47,4	53,5	45,9	45,2	45,4	46,7	45,2	44,1	46,1
% zgonów spowodowanych chorobami krążenia	48%	52%	48%	46%	46%	46%	46%	45%	46%

Zgodnie z opinią umieszczoną na stronie internetowej WHO osoby z chorobami układu krążenia lub będące w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ze względu na obecność jednego lub więcej czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia (w tym hipercholesterolemia) lub z już rozpoznaną chorobą, potrzebują wczesnej diagnozy, porad i leczenia w stosownych przypadkach. Do istotnych czynników wpływających na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego należą również: nieodpowiednia dieta, brak aktywności fizycznej, palenie papierosów i nadużywanie alkoholu.⁴⁸

Podniesiony poziom cholesterolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, tj.:

- choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa),
- zawał serca,
- choroba naczyń mózgowych (w tym udar mózgu),
- choroba naczyń obwodowych (choroby naczyń krwionośnych zaopatrujących ręce i nogi),
- przewlekła niewydolność serca.⁴⁷

Stężenie LDL-C jest głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Udowodniono, że redukcja stężenia LDL-C obniża ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pacjenci z grup wysokiego ryzyka, u których niemożliwe jest obniżenie stężenia LDL-C do odpowiedniego poziomu są narażeni na występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych.

Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.^{29,30,116} Według wyników innej metaanalizy (148 321 pacjentów) redukcja stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 6 lat aż do 36% niezależnie od wyjściowego poziomu ryzyka.¹¹⁷ 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-latka wiąże się z 50-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby serca w ciągu najbliższych 5 lat. U 70-latka taka sama

redukcja przyniesie 20-procentowe zmniejszenie ryzyka.⁴⁷ Liczne metaanalizy potwierdziły również, że obniżenie stężenia LDL-C przy pomocy leków innych niż statyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.^{117,118,119,120,121}

W próbach klinicznych potwierdzono także, że redukcja stężenia LDL-C do $\leq 1,8$ mmol/l (ok. 70 mg/dl) wiąże się z najmniejszym ryzykiem występowania ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej.¹¹⁶ Zgodnie z wytycznymi ESC z 2012 r. u osób z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym osób objętych prewencją wtórną chorób sercowo-naczyniowych powinno być utrzymywane stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (ok. 70 mg/dl) lub na poziomie $\geq 50\%$ w stosunku do wartości przed leczeniem^{32,122}

Zgodnie z wynikami metaanalizy obejmującej 38 153 pacjentów leczonych statynami (patrz tabela poniżej) pacjenci, którzy w wyniku leczenia osiągają najniższe poziomy LDL-C ($< 1,3$ mmol/l [< 50 mg/ml]) mają znacznie niższe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych niż pacjenci z wyższymi poziomami LDL-C. Ponad 40% pacjentów włączonych do metaanalizy i leczonych statynami w dawkach o wysokiej intensywności działania nie osiągnęło zalecanego poziomu LDL-C < 70 mg/dl.¹²³

Tab. 7 Ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od osiągniętego stężenia LDL-C.¹²³

Wynik	Osiągnięty poziom LDL-C, [mg/dl]						
	<50 (n = 4,375)	od 50 do <75 (n = 10,395)	od 75 do <100 (n = 10,091)	od 100 do <125 (n = 8,953)	od 125 do <150 (n = 3,128)	od 150 do <175 (n = 836)	≥175 (n = 375)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, n (%)	194 (4,4)	1,185 (11,4)	1,664 (16,5)	1,480 (16,5)	557 (17,8)	184 (22,0)	123 (32,8)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,44 [0,35–0,55]	0,51 [0,42–0,62]	0,56 [0,46–0,67]	0,58 [0,48–0,69]	0,64 [0,53–0,79]	0,71 [0,56–0,89]	1,00 [ref]
Poważne zdarzenia wieńcowe, n (%)	129 (2,9)	918 (8,8)	1,431 (14,2)	1,336 (14,9)	492 (15,7)	170 (20,3)	107 (28,5)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,47 [0,36–0,61]	0,53 [0,43–0,65]	0,58 [0,48–0,71]	0,62 [0,51–0,75]	0,67 [0,55–0,83]	0,78 [0,61–0,99]	1,00 [ref]
Poważne zdarzenia mózgowo-naczyniowe, n (%)	72 (1,6)	315 (3,0)	302 (3,0)	205 (2,3)	91 (2,9)	21 (2,5)	23 (6,1)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,36 [0,22–0,59]	0,46 [0,30–0,71]	0,49 [0,32–0,75]	0,45 [0,29–0,69]	0,58 [0,36–0,91]	0,43 [0,24–0,78]	1,00 [ref]

HR – hazard względny (an. *hazard ratio*); ref – referencyjny (dla najwyższego poziomu LDL-C); * skorygowane względem wieku, płci, palenia tytoniu, występowania cukrzycy, ciśnienia skurczowego, stężenia HDL-C i badania.

Wyniki badania IMPROVE-IT wskazują, że u pacjentów z niedawno przebyłym ostrym zespołem wieńcowym, u których stosowano symwastatynę w dawce 40 mg w połączeniu z ezetymibem znacząco zmniejszyło się występowanie złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, rewaskularyzacja wieńcowa lub udar mózgu) – redukcja o 6,4% podczas długoletniej obserwacji (mediana okresu obserwacji: 7 lat) w porównaniu do monoterapii statyną (częstość występowania: 32,7% vs 34,7%; współczynnik ryzyka HR=0,94 [95% CI 0,89; 0,99]; p=0,016).¹²⁴ Niewielka różnica w częstości występowania analizowanego punktu końcowego może wynikać z niewielkiej redukcji stężenia LDL-C uzyskanej dzięki dołączeniu ezetymibu do terapii statynami (-15,8 mg/dl [-0,4 mmol/l]), ale wyniki są spójne z obserwowanymi na podstawie metaanaliz (patrz wyżej: redukcja stężenia LDL-C o 1 mmol/l powoduje około 20% redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych). Tym samym, badanie IMPROVE-IT potwierdziło występowanie inkrementalnych korzyści ze stosowania leków innych niż statyny w połączeniu z terapią statynami w zakresie redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badanie IMPROVE-IT potwierdziło tym samym związek między obniżeniem stężenia LDL-C i redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od stosowanej terapii hipolipemizującej.

Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej objawia się zazwyczaj między 20 a 30 r.ż. i może prowadzić do choroby wieńcowej w trzeciej dekadzie życia u mężczyzn i przed menopauzą u kobiet. Wśród nieleczonych pacjentów z HeFH ponad połowa mężczyzn i 15% kobiet umiera przed ukończeniem 60. roku życia.¹⁰⁹ Prospektywne badanie *Simon-Broom Registry* wykazało zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (ryzyko względne) u osób w wieku 20-39 lat: u kobiet 125-krotnie i u mężczyzn 50-krotnie.^{43,125,126} W porównaniu z pacjentami z hiperlipidemią bez FH nie stosującymi leków obniżających poziom cholesterolu, osoby z rodzinną postacią hipercholesterolemii mają trzynastokrotnie (pacjenci nie poddani terapii hipolipemizującej) lub dziesięciokrotnie wyższe (pacjenci leczeni) ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej (iloraz szans, odpowiednio: OR=13,2 [95%CI: 10,0; 17,4; OR=10,3 [95% CI: 7,8; 13,8]). Ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z FH jest 6-krotnie wyższe niż u pacjentów z hiperlipidemią bez FH.¹²⁷

Przebieg formy homozygotycznej (występującej ekstremalnie rzadko; 1:1 000 000 urodzeń) jest dużo bardziej drastyczny i prowadzi do bardzo wczesnego występowania chorób sercowo-naczyniowych powodujących zgon zazwyczaj przed 20. rokiem życia, a czasem już w pierwszym roku życia.^{33,43}

Ponieważ utrzymywanie poziomu LDL-C w osoczu <100 mg/dl w ciągu życia związane jest z bardzo niskim ryzykiem występowania choroby niedokrwiennej serca, może być on określony jako prawidłowy. Nawet jeśli stężenie LDL-C w osoczu jest bliskie prawidłowego (100-129 mg/dl), wiąże się to z podwyższonym ryzykiem miażdżycy. Przy średnio wysokim poziomie LDL-C (130-159 mg/dl) tworzenie się blaszek

miażdżycowych przebiega w znacznym tempie, a przy poziomie wysokim (160-189 mg/dl) i bardzo wysokim (≥ 190 mg/dl) proces ten znacząco przyspiesza.³³

Zgodnie z zaleceniami Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Układu Krążenia (PFP) badania przesiewowe w kierunku dyslipidemii (lipidogram) wraz z oceną innych czynników ryzyka należy rozważyć u mężczyzn ≥ 40 roku życia i u kobiet ≥ 50 roku życia albo po menopauzie. Oznaczenie lipidogramu (stężenie TC, LDL-C, HDL-C, triglicerydy [TG]) zaleca się także w przypadku: występowania chorób sercowo-naczyniowych, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku przedwczesnego występowania chorób sercowo-naczyniowych (przed 50 rokiem życia u mężczyzn i przed 60 rokiem życia u kobiet) i/lub dyslipidemii, obecności chorób, którym towarzyszą dyslipidemie, tj. cukrzyca typu 2 lub przewlekła choroba nerek, u chorych na nadciśnienie tętnicze, osób palących papierosy oraz z otyłością brzuszną. W rodzinach z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią oraz z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową ocenę lipidogramu należy przeprowadzić po raz pierwszy w wieku 2 lat.¹²⁸

Pacjentów objętych profilaktyką pierwotną chorób sercowo-naczyniowych można podzielić pod względem występującego ryzyka na ryzyko małe, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie.¹²⁸ Pacjenci po zdarzeniach sercowo-naczyniowych należą do grupy bardzo wysokiego ryzyka i powinni być objęci rehabilitacją kardiologiczną i prewencją wtórną, w tym terapią obniżającą stężenie LDL-C.¹²⁸ Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz związane z nimi cele leczenia według Rady Redakcyjnej PFP przedstawiono w rozdziale 2.12.1.1.1

2.9 Diagnostyka

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC; 2007 i 2012) za nieprawidłowe uznaje się stężenia LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*, TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) w osoczu.³⁰

Rozpoznanie hipercholesterolemii ustala się przede wszystkim na podstawie wywiadu rodzinnego i lipidogramu. Ujawnia on zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL.³⁰

Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Deklaracja Sopocka) wykrywanie zaburzeń lipidowych w praktyce klinicznej jest w Polsce niedostateczne. Według konsensusu pełny lipidogram (cholesterol całkowity, cholesterol frakcji LDL, cholesterol frakcji HDL, triglicerydy) powinien być oznaczany w ramach panelu badań podstawowych u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz u osób z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo u każdej zdrowej osoby, najpóźniej w 40. roku życia, powinno zostać oznaczone przynajmniej stężenie cholesterolu całkowitego (optymalnie — pełny lipidogram) w celu oszacowania jej

ryzyka w systemie SCORE. Badaniu stężenia cholesterolu całkowitego należy również poddać osoby nieobjęte jeszcze systemem SCORE, preferencyjnie w 20. roku życia, a w przypadku stwierdzenia jego podwyższonych stężeń należy wykonać pełny lipidogram.³⁵

Diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej może opierać się na kombinacji historii rodzinnej pacjenta, objawów klinicznych i stężenia cholesterolu w osoczu. Nie ma jednych powszechnie uznanych kryteriów diagnostycznych rodzinnej hipercholesterolemii.^{41,92} Według Stanowiska Forum Ekspertów Lipidowych przy rozpoznaniu FH w warunkach gabinetu lekarskiego stosowane są kryteria *The Dutch Lipid Clinic Network* przyjęte w Genewie w 1998 r. przez WHO i *Simon Broome Register* zaadaptowane do warunków polskich (patrz tabela poniżej).^{41,129} Kryteria te są zatwierdzone przez ESC i EAS.^{29,30,41}

Kryteria *Simon Broome Register* łączą w sobie elementy wywiadu chorobowego i rodzinnego z badaniem przedmiotowym, wynikami badań laboratoryjnych i badaniami genetycznymi. Zdobyte >8 pkt. z 44 pkt. oznacza pewną diagnozę HeFH, 6-8 pkt. HeFH prawdopodobną, 3-5 pkt. HeFH możliwą, <3 pkt. brak rozpoznania.^{41,129}

Tab. 8. Zaadaptowane do warunków polskich kryteria rozpoznawania FH według *The Simon Broome Register Group* i *Dutch Lipid Network-WHO*.^{41,129}

Kategoria	Kryteria	Liczba punktów
wywiad rodzinny	krewni I-ego stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1
	krewni I stopnia ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl	1
	krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowym	2
	dzieci i młodzież < 18. r.ż. ze stężeniem cholesterolu LDL > 155 mg/dl	2
wywiad chorobowy	przedwczesna choroba wieńcowa (przed 55 r.ż. u mężczyzn i 60 r.ż. u kobiet)	2
	przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
badanie przedmiotowe	żółtaki ścięgien	6
	rąbek rogówkowy	4
badania laboratoryjne: LDL-C	>8.5 mmol/l (330 mg/dl)	8
	6.5-8.4 mmol/l (250-329 mg/dl)	5
	5.0-6.4 mmol/l (193-249 mg/dl)	3

Kategoria	Kryteria	Liczba punktów
	4.0-4.9 mmol/l (155-189 mg/dl)	1
badanie genetyczne	mutacja genu receptora LDL	8

interpretacja:
>8 pkt. – HeFH pewna, 6-8 pkt. – HeFH prawdopodobna, 3-5 pkt. – HeFH możliwa, <3 pkt. – bez rozpoznania

2.10 Leczenie

Sposób leczenia hipercholesterolemii w zależności od ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i wyjściowego stężenia cholesterolu LDL przedstawiono w rozdziale 2.1 w Tab. 1. W każdym przypadku wymagana jest zmiana stylu życia.^{29,30}

Leczenie niefarmakologiczne opiera się przede wszystkim na odpowiedniej diecie. Do najważniejszych interwencji mających na celu zmniejszenie stężenia LDL-C w osoczu dotyczących stylu życia należą:

- zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych;
- zmniejszenie spożycia tłuszczów trans;
- zastosowanie żywności funkcjonalnej bogatej w fitosterole;
- zwiększenie spożycia błonnika;
- zmniejszenie spożycia cholesterolu.^{29,30}

Ponadto pacjenci powinni zwiększyć aktywność fizyczną i w razie potrzeby dążyć do redukcji nadmiernej masy ciała.^{29,30,41}

Ponieważ hipercholesterolemia może być wtórna do innych stanów medycznych, przed rozpoczęciem leczenia należy uwzględnić tę możliwość. Przykładowo, łagodna niedoczynność tarczycy może powodować podwyższenie stężenia cholesterolu, które wróci do prawidłowego poziomu po normalizacji pracy tarczycy.^{29,30}

Leczenie farmakologiczne opiera się przede wszystkim na stosowaniu inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A, czyli **statyn**. Statyny (m.in. atorwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna i symwastatyna) zmniejszają ilość cholesterolu syntezowanego w wątrobie poprzez kompetycyjne zahamowanie ekspresji reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (ang. *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA*, HMG CoA). Stymuluje to ekspresję receptorów LDL na powierzchni komórek hepatocytów i w efekcie powoduje zwiększenie usuwania LDL-C z krwi. Dowiedziono, że stosowanie statyn znacznie zmniejsza chorobowość i śmiertelność związaną z układem sercowo-naczyniowym.^{29,30}

Statyny stanowią grupę leków o udowodnionej skuteczności w zakresie leczenia hipercholesterolemii i redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Stosowane w niskich dawkach są na ogół dobrze tolerowane, natomiast stosowanie wysokich dawek statyn wiąże się często z występowaniem zdarzeń niepożądanych (patrz rozdz. 2.11). Statyny różnią się między sobą w zakresie intensywności działania, stopnia wchłaniania, wiązania z białkami osocza, wydalania i rozpuszczalności. Statyny mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje rozuwastatyna, umiarkowane atorwastatyna i symwastatyna, a najłagodniejsze fluwastatyna, lowastatyna i prawastatyna.^{29,30}

Ezetymib jest pierwszym lekiem hipolipemizującym hamującym wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach i niewpływającym na wchłanianie składników rozpuszczalnych w tłuszczach. Tym samym ezetymib zmniejsza ilość LDL-C docierającego do wątroby. W odpowiedzi wątroba reaguje zwiększeniem liczby receptorów LDL, co zmniejsza ilość LDL-C w krwioobiegu.^{29,30}

Leki wiążące kwasy żółciowe (tj. cholestyramina, kolestypol, kolekstran i kolesewalam) zapobiegają przedostawaniu się kwasów żółciowych do krwi eliminując ich część z krążenia jelitowo-wątrobowego. Wątroba, zubożona o żółć, syntezuje ją z większej ilości cholesterolu. Powoduje to kompensacyjne zwiększanie wątrobowej aktywności receptorów LDL i zmniejszanie stężenia LDL-C we krwi.^{29,30}

Przykładem leku o mniejszym znaczeniu klinicznym jest **kwasy nikotynowy**. Podwyższa on poziom frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), dlatego stosowany jest tylko u osób z niskim jego stężeniem. W skojarzeniu ze statynami nie wpływa na wzrost HDL-C.^{29,30}

U wielu chorych docelowe stężenie LDL-C można uzyskać dzięki monoterapii, lecz niektórzy pacjenci charakteryzujący się wysokim stężeniem LDL-C lub wysokim ryzykiem wymagają dodatkowego leczenia. Niektóre osoby nie tolerują statyn lub większych ich dawek. W takich przypadkach należy rozważyć **leczenie skojarzone**, np. połączenie statyn i leków wiążących kwasy żółciowe lub statyn i inhibitorów wchłaniania cholesterolu. W rzadkich przypadkach pacjenci z ciężką hiperlipidemią (szczególnie HoFH i HeFH) wymagają wykonania **aferyzy LDL**, czyli zabiegom mechanicznego usuwania LDL z surowicy.^{29,30}

Alternatywą w leczeniu hipercholesterolemii mogą być **inhibitory PCSK9**, np. ewolokumab. Ewolokumab jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa i udowodnionej skuteczności w przeprowadzonych badaniach klinicznych z próbami kontrolnymi w zakresie obniżania stężenia LDL-C.¹³⁰

2.11 Nietolerancja statyn

Nie ma jednej ogólnie przyjętej definicji nietolerancji statyn. Powszechnie definiuje się ją jako brak tolerancji na statynę w zarejestrowanej dawce spowodowaną działaniami

niepożądanymi, tj. bóle mięśni, miopatia, zapalenie mięśni lub podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych. Rozróżnia się ponadto nietolerancję całkowitą (na wszystkie statyny, bez względu na dawkę) oraz częściową (na niektóre dawki statyn). Według najnowszej odnalezionej definicji (stanowisko Międzynarodowego Forum Ekspertów Lipidowych z 2015 r.) nietolerancją statyn nazywa się nietolerancję co najmniej 2 statyn, w tym co najmniej 1 w najniższej średniej dawce i co najmniej 1 statyny niezależnie od dawki.¹³¹

Panel EAS w stanowisku z 2015 r., w związku z brakiem ustandaryzowanej klasyfikacji zdarzeń niepożądanych ze strony układu mięśniowego związanych ze stosowaniem statyn, proponuje połączyć wszystkie dolegliwości związane z mięśniami, (np. ból, osłabienie lub skurcze) w „objawy mięśniowe”, podzielone ze względu na występowanie lub nie podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej (ang. *creatine kinase*, CK) – patrz tabela poniżej. Ból i osłabienie mięśni w typowych objawach mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn są zazwyczaj symetryczne i proksymalne, i generalnie dotyczą większej grupy mięśni, w tym ud, pośladków, łydek i mięśni pleców. Dyskomfort i osłabienie pojawiają się zwykle na początku terapii statynami (w ciągu 4-6 tygodni od jej rozpoczęcia), ale mogą też występować po wielu latach leczenia. Nowe objawy mogą również towarzyszyć zwiększeniu dawki statyny lub rozpoczęciu leczenia nowym lekiem. Objawy pojawiają się częściej u osób aktywnych fizycznie. Często u pacjentów, którzy są ponownie eksponowani na działanie tej samej statyny, objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statyn występują szybciej.¹³²

Tab. 9 Definicje klasyfikacji objawów mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn wg stanowiska panelu EAS.¹³²

Objawy	Biomarker	Komentarz
Objawy mięśniowe	CK w normie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Często określane jako „mialgia”. 2) Mogą być związane z terapią statynami. 3) Przyczyna nie jest pewna ze względu na brak dostatecznych dowodów o częstszym występowaniu objawów u pacjentów stosujących statyny niż placebo (badania RCT).
Objawy mięśniowe	CK > GGN < 4·GGN CK > 4·GGN < 10·GGN	<ol style="list-style-type: none"> 1) Niewielki wzrost stężenia CK w kontekście objawów mięśniowych jest zwykle związany ze zwiększonym wysiłkiem lub aktywnością fizyczną, ale może być również związany ze stosowaniem statyn. 2) Może wskazywać na zwiększone ryzyko występowania poważniejszych, współistniejących problemów związanych z układem mięśniowym.

Objawy	Biomarker	Komentarz
Objawy mięśniowe	CK > 10·GGN	<ol style="list-style-type: none"> 1) Często nazywane zapaleniem mięśni lub „miopatią” (nawet w przypadku braku biopsji mięśnia lub wykazanego klinicznie osłabienia mięśni). 2) Badania prowadzone z zaślepieniem wskazują na częstsze ich występowanie w grupie statyn (przy stosowaniu typowych dawek) niż placebo w 1 przypadku na 10 000 na rok. 3) Ból jest zazwyczaj uogólniony i proksymalny; może występować z tkliwością i osłabieniem mięśni. 4) Mogą być związane z ukrytą chorobą mięśni.
Objawy mięśniowe	CK > 40·GGN	<ol style="list-style-type: none"> 1) Określane również jako rabdomioliza, gdy związane są z zaburzeniami czynności nerek i/lub mioglobinurią.
Brak	CK > GGN < 4·GGN	<ol style="list-style-type: none"> 1) Stwierdzony przypadkiem podwyższony poziom CK może być związany z leczeniem statyną. 2) Należy rozważyć sprawdzenie funkcji tarczycy, ale wynik może mieć również związek z ćwiczeniami fizycznymi.
Brak	CK > 4·GGN	<ol style="list-style-type: none"> 1) W randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych z zaślepieniem, w których regularnie mierzono poziom CK, obserwowano niewielką nadwyżkę jego wzrostu. 2) Należy powtarzać pomiar, ale jeśli podwyższone stężenie CK jest trwałe, to znaczenie kliniczne nie jest jasne.

CK – kinaza kreatynowa (ang. *creatine kinase*), GGN – górna granica normy.

Nietolerancja statyn związana jest z potwierdzonym zdarzeniem niepożądanym wynikającym ze stosowania statyn lub istotnym zaburzeniem parametrów laboratoryjnych oraz ustąpieniem objawów lub poprawą parametrów laboratoryjnych po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Ustąpienie objawów lub poprawa parametrów laboratoryjnych po zmniejszeniu dawki statyny lub przerwaniu leczenia nie zależą przy tym od predyspozycji, tj. interakcji między lekami czy czynników zwiększających ryzyko nietolerancji na statyny.¹³¹ Zestawienie proponowanych definicji nietolerancji statyn przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 10 Zestawienie zebranych definicji nietolerancji statyn.

Źródło	Definicja
Międzynarodowe Forum Ekspertów Lipidowych (2015 r.) ¹³¹	<ol style="list-style-type: none"> 1) nietolerancja ≥ 2 statyn, w tym ≥ 1 statyny w najniższej średniej dawce i ≥ 1 statyny niezależnie od dawki 2) nietolerancja związana z potwierdzonym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem statyn lub istotnym zaburzeniem parametrów laboratoryjnych 3) ustąpienie objawów lub poprawa parametrów laboratoryjnych po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia

Źródło	Definicja
	4) ustąpienie objawów lub poprawa parametrów laboratoryjnych jest niezależna od predyspozycji, takich jak interakcje między lekami czy czynniki zwiększające ryzyko nietolerancji statyny
Wytyczne amerykańskie Krajowego Stowarzyszenia Lipidowego (<i>National Lipid Association</i> , 2014 r.) ¹³³	<p>1) niezdolność tolerowania co najmniej dwóch statyn: jednej na najniższym poziomie dziennej dawki początkowej oraz drugiej bez względu na dawkę</p> <p>2) występowanie objawów niepożądanych (rzeczywistych albo odczuwalnych) lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, które są tymczasowo związane z leczeniem statyną i ustępują po jej odstawieniu, gdy inne czynniki tj. niedoczynność tarczycy, interakcja leków, choroby współistniejące, zmiany w aktywności badanego oraz choroby mięśni zostały wykluczone</p> <p>3) z perspektywy całej populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. występowanie klinicznych lub laboratoryjnych działań niepożądanych z potwierdzonym związkiem ich występowania z leczeniem statynami b. działania niepożądane związane są z bólem, osłabieniem i z uzasadnionym ryzykiem zaprzestania leczenia albo redukcji dawki <p>4) z punktu widzenia konkretnego przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. działania niepożądane, symptomy, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych przypisywane (zarówno przez klinicystę, jak i pacjenta) działaniu statyn. b. zazwyczaj odczuwanie przez pacjenta objawów jako uniemożliwiających wykonywanie codziennych aktywności (tj. sen, praca oraz aktywność w czasie wolnym) i prowadzące do przerwania lub redukcji terapii statynami
Wytyczne NICE (2008/2014 r.) ^{134,135}	istotne klinicznie negatywne skutki leczenia statynami, które stanowią ryzyko dla pacjenta (pojawienie się bólów mięśniowych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub znaczących zmian testów czynnościowych wątroby)
Wytyczne Kanadyjskiej Grupy Roboczej (<i>Canadian Working Group</i> , 2011/2013 r.) ^{136,137}	<p>1) brak możliwości stosowania statyn w celu długoterminowej redukcji poziomu lipidów oraz/lub redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu występowania znaczących zdarzeń niepożądanych i/lub nieprawidłowych poziomów biomarkerów, które mogą mieć związek z podaniem albo zwiększeniem dawki statyn; odstawienie, a następnie ponowne podanie leku może wzmocnić ten efekt</p> <p>2) „całkowita” (nietolerancja statyny w jakiegokolwiek dawce) lub „częściowa” (nietolerancja statyn w określonych dawkach)</p> <p>3) brak powiązania z innymi czynnikami, tj. interakcja z innymi lekami, nieleczone niedoczynność tarczycy i choroby przebiegające z wystąpieniem gorączki</p>

NICE - brytyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*).

Nietolerancja statyn wiąże się przede wszystkim z występowaniem następujących objawów:

- Objawy mięśniowe:

Stanowią najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem statyn. Zalicza się do nich: osłabienie siły mięśni, ból mięśni (u ok. 3-5% pacjentów), sztywność, zmęczenie oraz miopatię (u ok. 0,1-0,2% pacjentów), rabdomiolizę (u ok. 0,01% pacjentów) oraz skurcze.¹³¹

- Hepatotoksyczność:

Jednym z głównych działań niepożądanych statyn jest wzrost poziomów enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej 3 razy powyżej górnej granicy normy). Efekt ten występuje u mniej niż 3% pacjentów.¹³¹

- Występowanie nowych przypadków cukrzycy:

Stosowanie wszystkich statyn (w szczególności zwiększonych dawek) może zwiększać ryzyko wystąpienia cukrzycy. Z tego względu należy ostrożnie rozważać stosowanie statyn, szczególnie w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych. Należy rozważyć czy ryzyko ewentualne wystąpienia cukrzycy nie przewyższa ryzyka sercowo-naczyniowego.¹³¹

- Inne objawy niepożądane:

Inne zdarzenia niepożądane występują u mniej niż 1% osób. Są to objawy takie jak: choroba śródmiąższowa płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, wyższe ryzyko samobójstwa i zachowań agresywnych, bóle głowy, osłabienie, zawroty głowy, zaburzenia depresyjne w udarze mózgu, udar krwotoczny, ciężka drażliwość, bezsenność, senność, pobudzenie, splątanie, omamy, zaparcia, biegunka, niestrawność, wzdęcia, zgaga, nudności wymioty, niewydolność wątroby, łysienie, przewlekła pokrzywka, toksyczna martwica naskórka, wysypka, zaćma, podwójne widzenie, opadanie powiek, ofalmoplegia, ostra niewydolność nerek, białkomocz, zaburzenia erekcji, zmniejszenie libido, ginekomastia, zmniejszenie poziomu testosteronu, plamica zakrzepowa, zapalenie kości i stawów, bóle stawów, toczeń i zespół bólu mięśniowego.¹³¹

2.12 Wytyczne kliniczne w hipercholesterolemii

Odnalezione wytyczne dotyczące leczenia hipercholesterolemii podzielono na zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z hipercholesterolemią ogółem (rodzinną i nierodzinną, patrz rozdz. 2.12.1) oraz specyficzne wytyczne dotyczące leczenia hipercholesterolemii rodzinnej (patrz rozdz. 2.12.2) oraz pacjentów z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn (patrz rozdz. 2.12.3).

2.12.1 Hipercholesterolemia

2.12.1.1 Polskie zalecenia i wytyczne

2.12.1.1.1 Wytyczne Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (PFP 2012)

Rada Redakcyjna Polskiego Forum Profilaktyki Układu Krążenia (PFP)¹²⁸ w wytycznych dotyczących dyslipidemii z 2012 r. definiuje hipercholesterolemię na podstawie badań laboratoryjnych jako stężenie TC ≥ 190 mg/dl i stężenie LDL-C ≥ 115 mg/dl.

Wyróżnia się następujące kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego:

- ryzyko bardzo wysokie – pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi rozpoznanymi na podstawie wywiadu (np. przebyty zawał serca) oraz badań nieinwazyjnych i inwazyjnych, chorzy na cukrzycę typu 2, cukrzycę typu 1 z mikroalbuminurią, przewlekłą chorobą nerek oraz osoby z 10-letnim ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego $\geq 10\%$ (tablice SCORE);
- ryzyko wysokie – osoby, u których 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (tablice SCORE) wynosi $\geq 5\%$ i $< 10\%$, osoby ze znacznie nasilonym pojedynczym czynnikiem ryzyka (np. dyslipidemia rodzinna lub ciężkie nadciśnienie tętnicze);
- ryzyko umiarkowane – osoby z 10-letnim ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (tablice SCORE) $\geq 1\%$ i $< 5\%$;
- ryzyko małe – osoby, u których 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (tablice SCORE) wynosi $< 1\%$.

Głównym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL.

Cel ten zależy od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (według SCORE): ryzyko bardzo wysokie $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl), ryzyko wysokie $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl), ryzyko umiarkowane i małe $< 3,0$ mmol/l (115 mg/dl).

W leczeniu hipercholesterolemii zaleca się:

- leczenie nefarmakologiczne, czyli zmianę diety, zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie masy ciała i abstynencję tytoniową;
- terapię farmakologiczną – monoterapię: lekami pierwszego wyboru powinny być **statyny**. Stosowane mogą być również: **żywice jonowymienne, selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib), fibraty oraz kwas nikotynowy**. Zastosowanie żywic anionowymiennych i kwasu nikotynowego ograniczone jest przez często występujące zdarzenia niepożądane. Zarówno żywice anionowymienne, jak i ezetymib słabiej zmniejszają stężenie LDL-C niż statyny i są rzadko stosowane w monoterapii (jeśli występuje nietolerancja statyn), natomiast mogą wspomóc statynę w osiągnięciu w zakresie redukcji poziomu LDL-C. U chorych z ciężką hipercholesterolemią (rodziną) może być konieczne stosowanie pozaustrojowego usuwania LDL (LDL afereza);

- terapię farmakologiczną skojarzoną: w ciężkiej hipercholesterolemii, jeśli leczenie statyną nie powoduje osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C, należy rozważyć dodanie ezetymibu (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 18-20%) lub żywicy anionowymiennej.

Zaleca się kontrolę lipidogramu przed rozpoczęciem terapii i po 8 (\pm 4) tygodniach jej stosowania, oraz w takich samych odstępach czasu po zmianie leczenia aż do osiągnięcia docelowych stężeń lipidów. Następnie kontrole powinny odbywać się co 6-12 miesięcy.

2.12.1.1.2 Zalecenia zawarte w Deklaracji Sopockiej (2011 r.)

Według stanowiska ekspertów wspartego przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Deklaracja Sopocka) z 2011 r.³⁵ zaburzenia lipidowe stanowią główny, modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, dystansując pod względem częstości występowania w Polsce między innymi nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

W zakresie leczenia hipercholesterolemii podstawowe znaczenie mają **statyny**. Podstawowym problemem jest stosowanie zbyt małych dawek leków z tej grupy, zbyt rzadkie sięganie po najsilniejsze statyny, krótki okres ich podawania i przerywanie leczenia. W świetle obecnej wiedzy u niemal wszystkich pacjentów leczenie statyną powinno być bezterminowe i wymaga regularnego monitorowania lipidogramu oraz czynności wątroby, zwykle co 6 miesięcy i/lub po każdej zmianie dawki. Należy stale przypominać, że statyny to grupa leków hipolipemizujących o najszerzej i najpełniej udokumentowanym efekcie przedłużania życia w prewencji wtórnej, zmniejszania śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz redukcji liczby zawałów serca, udarów mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej.

U pacjentów z chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym konieczne jest stosowanie statyn i dążenie do obniżenia stężenia LDL-C poniżej 100 mg/dl (2,5 mmol/l), a u osób szczególnie zagrożonych do poziomu poniżej 80 mg/dl (2 mmol/l).

Alternatywą dla statyn (poza stosowaniem silniejszych pod względem hipolipemizującym statyn) jest **ezetymib**. Lek ten można łączyć z każdą ze statyn, umożliwiając stosowanie mniejszych dawek statyn (silny efekt synergistyczny). Jest to szczególnie istotne u chorych nietolerujących większych dawek statyn, wykazujących działania niepożądane lub tych, u których maksymalne tolerowane dawki statyn nie umożliwiają osiągnięcia wyznaczonych celów terapeutycznych. Najlepszy efekt osiąga się w terapii skojarzonej ze złożonymi preparatami statyn (symwastatyny) z ezetymibem w jednej tabletkie.

W przypadku dyslipidemii aterogennej (jednoczesne podwyższenie poziomu LDL-C i triglicerydów) stosować można fibraty (lekiem preferowanym jest fenofibrat) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym ze statynami.

2.12.1.2 Wytyczne międzynarodowe

2.12.1.2.1 Zalecenia Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego (IAS 2014)

Zgodnie z zaleceniami panelu ekspertów (*Expert Dyslipidemia Panel*) Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *International Atherosclerosis Society*, IAS) z 2014 r.¹³⁸, dotyczącymi postępowania w dyslipidemii, ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym w grupie wiekowej do 80 r.ż. w prewencji pierwotnej może być ocenione jako wysokie, umiarkowanie wysokie, umiarkowane lub niskie, zgodnie z tabelą poniżej.

Tab. 11 Ocena długoterminowa ryzyka wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (u osób do 80 r.ż.).

Ryzyko długoterminowe	Ryzyko absolutne
niskie	<15%
umiarkowane	15-30%
umiarkowanie wysokie	30-44%
wysokie	≥45%

Istnieją cztery narzędzia służące do oceny ryzyka. IAS zaleca stosowanie QRISK dla krajów Europy Zachodniej i algorytmu Lloyd-Jones/Framingham dla populacji światowej.

Leczenie farmakologiczne zalecane jest w grupie pacjentów z umiarkowanie wysokim ryzykiem i wysokim ryzykiem wystąpienia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej do 80. r.ż., w tym cukrzyków i chorych na przewlekłą chorobą nerek. Farmakoterapię należy rozważyć również w grupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem.

Wiele dowodów naukowych wskazuje, że jednym z głównych czynników powodujących choroby układu sercowo-naczyniowego jest zbyt wysokie stężenie LDL-C w osoczu, stąd obniżenie poziomu LDL-C powinno być głównym celem terapii (alternatywnie można przyjąć stężenie cholesterolu innych frakcji poza lipoproteinami o dużej gęstości [nie-HDL-C]). Optymalny poziom stężenia LDL-C w prewencji pierwotnej powinien być <100 mg/dl (2,6 mmol/l) (lub nie-HDL-C <130 mg/dl [3,4 mmol/l]). Poziom ten jest szczególnie pożądanym u osób o wysokim ryzyku. U osób o niskim ryzyku dopuszczalne mogą być stężenia LDL-C 100-129 mg/dl lub nie-HDL-C 130-159 mg/dl. Nie-HDL-C wskazany jest jako cel leczenia, który może w przyszłości zastąpić LDL-C.

Leczenie nefarmakologiczne obejmuje przede wszystkim zmianę diety (m.in. ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych, tłuszczów ogółem i liczby spożytych kalorii oraz większe spożycie owoców, warzyw i błonnika), a także ćwiczenia fizyczne i zakaz palenia tytoniu.

W przypadku leczenia farmakologicznego terapię pierwszego rzutu w prewencji pierwotnej stanowią **statyny**. Dawka statyny powinna być dostosowana tak, aby umożliwiła osiągnięcie optymalnego stężenia LDL-C. Pacjenci, u których stwierdzono nietolerancję statyn mogą być leczeni inną statyną, zmniejszyć dawkę stosowanej statyny, stosować statyny co drugi dzień lub zastosować inny lek. Jeśli nie uda się osiągnąć zamierzonego poziomu LDL-C przy zastosowaniu leczenia niefarmakologicznego i statyn, rekomendowanymi lekami są: **ezetymib, żywice wiążące kwasy żółciowe i niacyna** (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym). Leczenie skojarzone (np. statyna + ezetymib i/lub żywice wiążące kwasy żółciowe i/lub niacyna) należy ponadto rozważyć u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i hipercholesterolemią rodzinną. U niektórych pacjentów z homozygotyczną postacią choroby konieczne może być wykonywanie aferezy LDL, aby zahamować powstawanie miażdżycy.

Prewencja wtórna powinna obejmować wszystkich pacjentów z historią chorób układu sercowo-naczyniowego powiązanych z miażdżycą (chorobą wieńcową, udarem, chorobą tętnic obwodowych, chorobą tętnicy szyjnej i innymi formami miażdżycy naczyń). Optymalne stężenie LDL-C w prewencji wtórnej powinno wynosić <70 mg/dl (1,8 mmol/l), a nie-HDL-C <100 mg/dl (2,6 mmol/l).

Lekiem pierwszego rzutu w prewencji wtórnej są statyny. Jeżeli leczenie to okaże się niewystarczające (nie zostanie osiągnięty docelowy poziom LDL-C), należy rozważyć dodatkowe zastosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub ezetymibu. Jeśli poziom nie-HDL-C lub triglicerydów jest wysoki (pomimo obniżenia stężenia LDL-C), można rozważyć zastosowanie niacyny, fibratów lub wysokich dawek kwasów tłuszczowych PUFA z rodziny n-3. Rozważając użycie terapii skojarzonej z użyciem statyn należy mieć na uwadze fakt, iż skuteczność w zakresie inkrementalnej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku dodania do statyny innego aktualnie dostępnego leku hipolipemizującego nie została udowodniona w badaniach RCT.

2.12.1.3 Wytyczne brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE 2014/2015)

Zgodnie z zaleceniami brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) z 2014 r. (ostatnio zmodyfikowanymi w lutym 2015 r.)⁴⁹, dotyczącymi oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz modyfikacji stężeń lipidów w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, podwyższone stężenie cholesterolu w osoczu stanowi jeden z trzech głównych modyfikowalnych czynników prowadzących do chorób układu sercowo-naczyniowego (razem z paleniem tytoniu i podwyższonym ciśnieniem krwi).

Spośród pacjentów, u których prawdopodobnie występuje ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, należy wybrać tych, których poddać należy pełnej **ocenie ryzyka** (przede wszystkim tych, u których prawdopodobieństwo wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego w ciągu następnych 10 lat szacuje się na 10% lub więcej

oraz u osób po przebytych zdarzeniach sercowo-naczyniowych). Do oceny ryzyka używa się narzędzia QRISK2.¹³⁹

Farmakoterapię należy rozważyć u chorych z cukrzycą typu 1, ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 60 ml/min/1,73 m² i albuminurią oraz osoby powyżej 85 r.ż. (decyzja o podjęciu terapii farmakologicznej zależy m.in. od stosowanych leków, chorób współistniejących i zgody pacjenta na leczenie). Celem leczenia jest redukcja poziomu nie-HDL-C o >40%.

Modyfikacje stylu życia dla osób z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego obejmują: dietę o działaniu kardioprotekcyjnym (m.in. całkowite spożycie tłuszczu stanowi mniej niż 30% wszystkich kalorii, a tłuszczów nasyconych mniej niż 7%), zachowaniu aktywności fizycznej, kontroli wagi, włączeniu do diety stanoli i steroli roślinnych, ograniczeniu spożycia alkoholu oraz zakazie palenia tytoniu.

Przed rozpoczęciem **leczenia farmakologicznego** należy sporządzić co najmniej jeden pełny profil lipidowy. Przy ocenie prawdopodobieństwa występowania rodzinnych zaburzeń lipidowych kierować się należy przed wszystkim wywiadem i historią rodzinną, a nie przyjętymi poziomami granicznymi stężeń lipidów. Należy również wykluczyć istnienie innych stanów medycznych powodujących wtórne dyslipidemie (tj. niekontrolowana cukrzyca, choroby wątroby czy zespół nerczycowy).

Jeśli modyfikacje stylu życia okazały się nieskuteczne lub niewłaściwe, pacjentowi należy zaproponować leczenie **statynami**. Leczenie w prewencji pierwotnej zaleca się rozpocząć od stosowania 20 mg atorwastatyny, a w prewencji wtórnej od 80 mg atorwastatyny (lub niższej dawki u pacjentów, u których może dojść do interakcji z innymi lekami lub istnieje wysokie ryzyko występowania działań niepożądanych lub na życzenie pacjenta). Nie należy zwlekać z rozpoczęciem terapii statynami w prewencji wtórnej.

W poniższej tabeli przedstawiono podział statyn stosowany w wytycznych NICE 2015 pod względem intensywności ich działania.

Tab. 12. Podział statyn wg intensywności ich działania wg NICE 2015.

Dawka (mg/dzień)	Redukcja cholesterolu LDL				
	5	10	20	40	80
Fluwastatyna	-	-	21% ¹	27% ¹	33% ²
Prawastatyna	-	20% ¹	24% ¹	29% ¹	-
Symwastatyna	-	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}
Atorwastatyna	-	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³
Rozuwastatyna	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	-

¹ 20-30%: niska intensywność; ² 31-40%: średnia intensywność; ³ >40%: wysoka intensywność;

⁴ stosowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania miopatii.

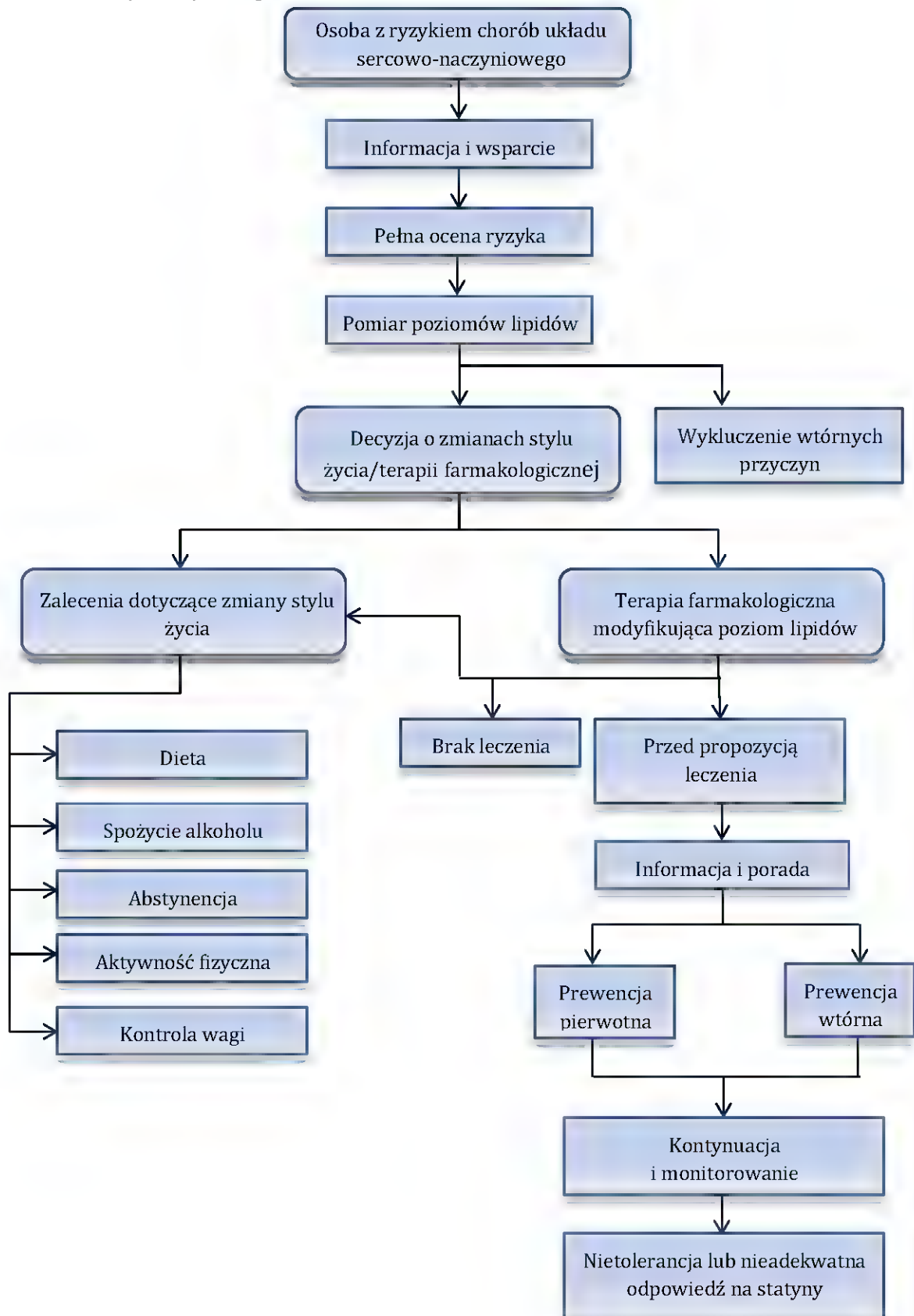
Po trzech miesiącach terapii statynami u pacjenta należy dokonać pomiaru stężenia całkowitego cholesterolu i stężenia cholesterolu nie-HDL. Jeśli nie osiągnięto redukcji nie-HDL większej niż 40%, można rozważyć zwiększenie dawki, pod warunkiem, że leczenie rozpoczęto od dawki mniejszej niż 80 mg i pacjent jest w grupie wysokiego ryzyka. W przypadku stwierdzenia nietolerancji statyn, należy podjąć próbę leczenia maksymalną tolerowaną dawką lub wypróbować statynę z grupy o mniejszej intensywności działania.

Przy leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (rodzinną i nierodzinną) powinno się rozważyć stosowanie **ezetymibu** (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym ze statyną) w przypadku stwierdzenia nietolerancji na statyny lub nieuzyskania adekwatnych efektów leczenia mimo zastosowania wyższej dawki statyny lub w przypadku braku możliwości podwyższenia tej dawki.

Nie rekomenduje się stosowania fibratów, żywic anionowymiennych i kwasu nikotynowego w monoterapii ani leczeniu skojarzonym ze statynami w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

Schemat oceny ryzyka i ewentualnego leczenia przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 10. Ocena ryzyka i leczenie modyfikujące poziom lipidów w prewencji chorób sercowo-naczyniowych wg NICE 2015.¹⁴⁰



2.12.1.4 Wytyczne Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego/Amerykańskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego – (ACC/AHA 2013)

W wytycznych Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego/Amerykańskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ang. *American College of Cardiology /American Heart Association, ACC/AHA*)¹⁴¹ dotyczących leczenia podwyższonego poziomu cholesterolu w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego zalecane jest stosowanie **statyn** przede wszystkim u dorosłych pacjentów (≥ 21 r.ż.) z: chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, LDL-C ≥ 190 mg/dl, cukrzycą w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-189 mg/dl lub bez cukrzycy w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-189 mg/dl i z ryzykiem sercowo-naczyniowym na poziomie $\geq 7,5\%$. Leczenie może być rozważone również u pacjentów: bez chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-89 mg/dl i z ryzykiem sercowo-naczyniowym 5-7,5% oraz wśród pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wieku < 40 lat lub > 75 lat z lub z ryzykiem $< 5\%$. W zależności od stwierdzonego stopnia ryzyka oraz chorób współistniejących zaleca się różne dawki statyn o różnych intensywnościach. Nie ma dostatecznych dowodów na skuteczność dostępnych leków innych niż statyny w obniżaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, aczkolwiek można rozważyć dodanie ich do terapii statynami po stwierdzeniu niskiej skuteczności statyn lub nietolerancji na nie.

Nie zdefiniowano celu leczenia, aczkolwiek podkreślono, że w profilaktyce pierwotnej zalecane jest dobranie takiej dawki statyny o odpowiedniej intensywności, aby uzyskać redukcję poziomu LDL-C o co najmniej 50%. Statyny i ich dawki w zależności od intensywności działania zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Podział statyn wg intensywności ich działania wg ACC/AHA 2013 (na podstawie badań RCT zrewidowanych przez panel ekspertów).¹⁴¹

Statyny o wysokiej intensywności dzienna dawka obniża poziom LDL-C średnio o $\geq 50\%$	Statyny o średniej intensywności dzienna dawka obniża poziom LDL-C średnio o 30% do $< 50\%$	Statyny o niskiej intensywności dzienna dawka obniża poziom LDL-C średnio o $< 30\%$
Atorwastatyna 40*-80 mg	Atorwastatyna 10 (20) mg	<i>Symwastatyna 10 mg</i>
Rozuwastatyna 20 (40) mg	Rozuwastatyna (5) 10 mg	Prawastatyna 10–20 mg
	Symwastatyna 20–40 mg**	Lowastatyna 20 mg
	Prawastatyna 40 (80) mg	<i>Fluwastatyna 20–40 mg</i>
	Lowastatyna 40 mg	<i>Pitawastatyna 1 mg</i>
	<i>Fluwastatyna XL 80 mg</i>	
	Fluwastatyna 40 mg bid	
	<i>Pitawastatyna 2–4 mg</i>	

Kursywą zapisano statyny zaaprobowane przez FDA, ale nie oceniane w badaniach RCT z przeglądu. Brak kursywy – statyny oceniane w badaniach RCT z przeglądu, udowodniona skuteczność w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Indywidualne odpowiedzi na statyny mogą się różnić w warunkach praktyki klinicznej.

*dowód z jednego badania RCT (zmiana dawki przy nietolerancji atorwastatyny 80 mg);

** dawka nierekomendowana przez FDA z powodu dużego ryzyka wystąpienia miopatii, łącznie z rabdomiolizą

2.12.1.5 Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ESC/EAS 2011)

Według wytycznych ESC/EAS z 2011 r.^{29,30}, dotyczących postępowania w dyslipidemiach i uznanych przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, LDL-C stanowi główny wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Największe korzyści daje obniżenie stężenia LDL-C do $< 1,8$ mmol/l (~ 70 mg/dl) lub co najmniej 50-procentowe względne obniżenie względem wartości wyjściowej. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego zestawiono w tabeli poniżej. U chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego i chorobą niedokrwioną serca należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (~ 100 mg/dl), u osób z wysokim ryzykiem stężenie docelowe LDL-C $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl), a u osób z ryzykiem umiarkowanym LDL-C < 3 mmol/l ($< \sim 115$ mg/dl).

Tab. 14. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego wg wytycznych ECS/EAS 2011.

Ryzyko	Kryteria
bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa stwierdzona na podstawie badań inwazyjnych i nieinwazyjnych (takich jak koronarografia, obrazowanie metodami medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, wykazanie blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej w badaniu ultrasonograficznym), przebyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa), udar niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (tj. mikroalbuminuria) umiarkowana lub ciężka przewlekła choroba nerek (filtracja kłębuszkowa < 60 ml/min/1,73m²) wyliczone 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej wg SCORE $\geq 10\%$
wysokie	<ul style="list-style-type: none"> znacznie podwyższone poziomy pojedynczych czynników ryzyka (np. dyslipidemie rodzinne, ciężkie nadciśnienie tętnicze) 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej wg SCORE $\geq 5\%$ i < 10%
umiarkowane	10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej wg SCORE $\geq 1\%$ i < 5%
małe	10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej wg SCORE < 1%

wiele osób w średnim wieku należy do tej kategorii; to ryzyko jest dalej modulowane przez obciążenia rodzinne przedwczesną chorobą tętnic wieńcowych, otyłość brzuszna, model aktywności fizycznej, HDL-C, TG, białko C-reaktywne, lipoproteinę (a), fibrynogen, homocysteinę, ApoB i klasę społeczną.

Zalecenia dotyczące stylu życia mające na celu poprawę profilu lipidowego osocza obejmują:

- redukcję masy ciała i aktywność fizyczną;
- całkowite spożycie tłuszczów u dorosłych 25-35% przyjmowanych kalorii (głównie jednonienasycone kwasy tłuszczowe i n-6 oraz n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe);
- spożycie węglowodanów 45-55% całkowitej energii (głównie pokarmy o niskim indeksie glikemicznym i bogate w błonnik pokarmowy);
- umiarkowane spożycie alkoholu (akceptowalne $\leq 20-30$ g/d. u mężczyzn i 10-20 g/d. u kobiet);
- redukcję spożycia soli <5 g/d;
- abstynencję tytoniową;
- stosowanie produktów bogatych w fitosterole.

W terapii farmakologicznej dyslipidemii lekiem pierwszego rzutu są **statyny**. Zmniejszają one ryzyko zachorowania oraz śmierci z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zachowywać rozwagę przy przepisywaniu statyn osobom o małym całkowitym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji pierwotnej. Lekami zalecanymi w przypadku

nietolerancji statyn są: **leki wiążące kwas żółciowy, kwas nikotynowy i ezetymib** (w monoterapii lub w skojarzeniu z dwoma pozostałymi), a w przypadku nieskuteczności statyny skojarzenie jej z ezetymibem, lekiem wiążącym kwasy żółciowe lub kwasem nikotynowym. Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipercholesterolemii (w tym hipercholesterolemii rodzinnej) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii wg ESC/EAS 2011.^{29,30}

Zalecenia	Klasa *	Poziom**
Hipercholesterolemia ogółem		
Należy przepisać statynę w dawce do największej zalecanej lub największą tolerowaną dawkę, aby osiągnąć docelowe stężenie lipidów	I	A
W przypadku nietolerancji statyn powinno się rozważyć zastosowanie leku wiążącego kwasy żółciowe lub kwasu nikotynowego	IIa	B
W przypadku nietolerancji statyn można także rozważyć zastosowanie inhibitora wchłaniania cholesterolu (ezetymibu) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem wiążącym kwasy żółciowe bądź kwasem nikotynowym	IIb	C
Jeśli nie osiągnięto stężenia docelowego, można rozważyć skojarzenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe bądź kwasem nikotynowym	IIb	C
Hipercholesterolemia rodzinna		
W HeFH zaleca się stosowanie dużej dawki statyny, a jeśli jest to konieczne, w skojarzeniu z inhibitorami wchłaniania cholesterolu i/lub lekami wiążącymi kwasy żółciowe	I	C
Dzieci z HoFH wymagają specjalnej opieki już od 1. r.ż.	I	C
Leczenie ma na celu uzyskanie wartości docelowych LDL-C dla osób o dużym ryzyku (< 2,5 mmol/l, < ~100 mg/dl) lub w przypadku obecności choroby sercowo-naczyniowej u osób z bardzo dużym ryzykiem (< 1,8 mmol/l, < ~70 mg/dl). Jeśli nie można osiągnąć wartości docelowych, powinno się osiągnąć maksymalną redukcję LDL-C przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach	IIa	C

* klasa zaleceń; ** poziom wiarygodności danych.

Tab. 16. Klasyfikacja zaleceń i dowodów naukowych wg ESC/EAS 2011.^{29,30}

Kategoria	Oznaczenie i opis
klasa zaleceń:	<p>I – zalecane, wskazane; dane naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że stosowane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;</p> <p>II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu;</p> <p>IIa – powinno się rozważyć; dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością;</p> <p>IIb – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie;</p> <p>III – nie zaleca się; dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.</p>
poziom wiarygodności danych:	<p>A – dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz;</p> <p>B – dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań nierandomizowanych;</p> <p>C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.</p>

2.12.2 Hipercholesterolemia rodzinna

2.12.2.1 Polskie Zalecenia Forum Ekspertów Lipidowych (2013)

Zgodnie ze Stanowiskiem Forum Ekspertów Lipidowych dotyczącym postępowania w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (2013 r.)⁴¹, pacjenci z FH są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka. Najważniejszym celem terapii u chorych z FH jest zmniejszenie częstości występowania przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych, a także częstości występowania zawałów serca oraz konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń.

Docelowe stężenie cholesterolu LDL w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej, ze względu na kwalifikację do kategorii bardzo wysokiego ryzyka, powinno wynosić <2,5 mmol/l (100 mg/dl).

Przy współistnieniu choroby sercowo-naczyniowej ryzyko jest bardzo wysokie, a celem leczenia jest osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl). Jeżeli jest to niemożliwe, zaleca się co najmniej 50-procentową redukcję poziomu wyjściowego.

Zmiana stylu życia jest konieczna i obejmuje:

- bezwzględne unikanie palenia tytoniu;
- aktywność fizyczną;
- ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg;
- wskaźnik masy ciała < 25 kg/m² oraz unikanie otyłości centralnej;
- dietę obniżającą stężenie cholesterolu.

Pacjentów z FH powinno się objąć intensywną farmakoterapią jak najwcześniej. Lekami z wyboru są **statyny** w maksymalnej tolerowanej dawce. W przypadku nieuzyskania docelowych stężeń LDL-C powinno się dążyć do jego maksymalnej redukcji przy zastosowaniu odpowiedniego **leczenia skojarzonego** w tolerowanych dawkach: statyna z inhibitorem wchłaniania cholesterolu (ezetymib) lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe (żywica anionowymienna) albo kwasem nikotynowym. W przypadku nietolerancji statyn można stosować **monoterapię** ezetymibem, żywicą anionowymienną lub kwasem nikotynowym. Nowoczesna żywica anionowymienna (koleselewam) i kwas nikotynowy nie są dostępne w Polsce.

Kobiety planujące zajść w ciążę lub karmiące nie powinny przyjmować statyn. Jedynym dopuszczonym podczas ciąży lekiem hipolipemizującym jest preparat przerywający krążenie kwasów żółciowych (np. koleselewam).

Obiecującą metodą terapii FH mogą okazać się **leki z grupy inhibitorów PCSK9**. Ogłoszone w 2012 r. wyniki badań wskazują, że wykazują się one bardzo silnym efektem hipolipemizującym.

2.12.2.2 Wytyczne Międzynarodowej Fundacji FH (2014)

Według zaleceń Międzynarodowej Fundacji FH (ang. *The International FH Foundation*) z 2014 r.¹⁴² dotyczących leczenia hipercholesterolemii rodzinnej pacjenci z FH należą do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie nefarmakologiczne chorych z FH powinno opierać się na odpowiedniej diecie (niskotłuszczowej z dużą ilością: warzyw, owoców, produktów pełnoziarnistych i niskotłuszczowych lub beztłuszczowych produktów białkowych). Chorzy powinni ograniczyć picie alkoholu i unikać palenia tytoniu. Pacjenci otyli powinni otrzymać poradę dotyczącą aktywności fizycznej i redukcji wagi.

Podstawą leczenia farmakologicznego jest stosowanie statyn o dużej sile działania lub statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Dodatkowo wymagane być może stosowanie terapii wspomagającej z użyciem: leków wiążących kwasy żółciowe, stanoli i steroli roślinnych oraz niacyny (lub jej pochodnych), jeśli konieczna będzie intensyfikacja leczenia. Pacjenci mogą wymagać przyjmowania 3 lub większej ilości leków, aby otrzymać odpowiednią redukcję stężenia cholesterolu LDL. U pacjentów z hipertriglicydemią, stosować można również probukol i fibraty. Lomitapid i mipomersen może być zastosowany u osób z HoFH w celu dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C, szczególnie przy ograniczonym dostępie do aferezy LDL.

Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia FH z podziałem na pacjentów dorosłych i dzieci/młodzież przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Podsumowanie zaleceń dotyczących hipercholesterolemii rodzinnej wg Międzynarodowej Fundacji FH (2014 r.).¹⁴²

Zalecenia

Leczenie dorosłych pacjentów

Wszyscy dorośli pacjenci z FH powinni otrzymać poradę dotyczące zmian stylu życia oraz poradę dotyczącą zmian pozacholesterolowych czynników ryzyka, zgodnie z rekomendacjami ekspertów. [2A]

Celem terapii powinna być co najmniej 50-procentowa redukcja LDL-C, a następnie LDL-C <2,5 mmol/l (przy nieobecności choroby wieńcowej lub innych czynników ryzyka) lub LDL-C <1,8 mmol/l (występowanie choroby wieńcowej lub innych czynników ryzyka). [2C]

Osiągnięcie tego celu wymaga odpowiedniej niskotłuszczowej diety oraz zastosowania statyn w monoterapii lub w połączeniu z ezetyimibem. [1A]

Bardziej intensywne strategie obniżania poziomu LDL-C mogą zakładać stosowanie kombinacji leków, tj. niacyna, leki wiążące kwasy żółciowe, probukol i fibraty. [1B]

Poziomy aminotransferaz wątrobowych, kinazy kreatynowej, glukozy i kreatyniny w osoczu powinny być oznaczone przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego. Wszyscy pacjenci stosujący statyny powinni mieć monitorowany poziom aminotransferaz wątrobowych. Poziom kinazy kreatynowej powinien być zmierzony, gdy występują objawy mięśniowo-szkieletowe. Należy monitorować stężenie glukozy u chorych na cukrzycę. [2A]

Wszystkie kobiety będące w wieku reprodukcyjnym powinny otrzymać porady dotyczące planowania rodziny i metod antykoncepcji przy corocznej kontroli. [2A]

Statyny i inne wchłaniane ogólnoustrojowo leki regulujące stężenie lipidów nie powinny być przyjmowane 3 miesiące przed planowaną ciążą, podczas ciąży i karmienia piersią. [2A]

Choć w badaniach klinicznych stosuje się ultrasonografię tętnicy szyjnej, jej rola w monitorowaniu leczenia w praktyce klinicznej nie została udowodniona, zatem nie powinna być stosowana w tym celu. [3C]

Lomitapid i Mipomersen powinny zostać uznane za leki wspomagające dietę i terapię lekami obniżającymi stężenie cholesterolu, szczególnie w przypadku braku aferazy lipoprotein. [1C]

Pacjenci wykazujący adekwatną odpowiedź na leczenie powinni być poddawani systematycznej kontroli w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, a pacjenci z powikłaniami regularnym wizytom u specjalisty. Częstość wizyt zależy od kontekstu klinicznego. Leczenie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistyczne powinno być zintegrowane. [3B]

Leczenie dzieci i młodzieży

Pacjenci powinni otrzymać poradę dotyczące zmian stylu życia oraz zmian pozacholesterolowych czynników ryzyka, zgodnie z rekomendacjami ekspertów; szczególnie istotna jest prewencja pierwotna. [2A]

Zalecenia

W celu obniżenia LDL-C wymagane jest stosowanie odpowiedniej niskotłuszczowej diety oraz zastosowania statyn w monoterapii lub w połączeniu z ezetymibem albo z lekiem wiążącym kwasy żółciowe. [1A]

U wszystkich pacjentów powinna być wprowadzona dieta, a leczenie statynami powinno być rozważone między 8. a 10. r.ż., najlepiej przed osiągnięciem 18. r.ż. Cele terapeutyczne dotyczące obniżenia poziomu LDL-C powinny być tak restrykcyjne jak u dorosłych pacjentów. [2B]

Chłopcy i dziewczynki powinni rozpoczynać leczenie w podobnym wieku, poza chłopcami z historią chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie, którzy powinni rozpoczynać leczenie wcześniej. [2B]

Terapia statynami powinna być rozważona u dzieci między 8. a 10. r.ż. ze stężeniem LDL-C > 4,0 mmol/l, mimo stosowania diety, a cel terapeutyczny powinien być ustawiony na poziom LDL-C < 4,0 mmol/l. [3C]

Po ukończeniu 10 r.ż. dzieci ze stwierdzonym FH, stosujące dietę ze stężeniem LDL-C > 3,5 mmol/l powinny rozpocząć terapię statynami mającą na celu obniżenie stężenia LDL-C do poziomu < 3,5 mmol/l i jeśli to konieczne stosować ezetymib lub leki wiążące kwas żółciowy. [3C]

Preferowanymi statynami w terapii inicjującej są te zarejestrowane w danym kraju dla danej grupy wiekowej; inne statyny mogą zostać przepisane zgodnie z zaleceniami klinicznymi, wyższe dawki silnych statyn są wymagane w HoFH. [1C]

Choć statyny mogą być bezpiecznie używane u dzieci, waga, wzrost, rozwój fizyczny i płciowy, a także samopoczucie powinny być monitorowane w tej grupie wiekowej. [1A]

Poziomy aminotransferaz wątrobowych, kinazy kreatynowej, glukozy i kreatyniny w osoczu powinny być oznaczone przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego. Wszyscy pacjenci stosujący statyny powinni mieć monitorowany poziom aminotransferaz wątrobowych. Poziom kinazy kreatynowej powinien być zmierzony, gdy występują objawy mięśniowo-szkieletowe. Należy monitorować stężenie glukozy u chorych na cukrzycę. [2A]

Wszystkie dziewczynki będące w wieku reprodukcyjnym powinny otrzymać porady dotyczące planowania rodziny i metod antykoncepcji przy corocznej kontroli. [3A]

Choć w badaniach klinicznych stosuje się ultrasonografię tętnicy szyjnej, jej rola w monitorowaniu leczenia w praktyce klinicznej nie została udowodniona, zatem nie powinna być stosowana w tym celu. [3C]

Pacjenci wykazujący adekwatną odpowiedź na leczenie powinni być poddawani systematycznej kontroli w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, a pacjenci z powikłaniami regularnym wizytom u pediatry. Częstość wizyt zależy od kontekstu klinicznego. [3B]

Dzieci ze zdiagnozowaną HoFH powinny być kierowane do specjalistycznych ośrodków, a leczenie farmakologiczne lub/i afereza powinny być rozpoczynane jak najszybciej. [2A]

Zalecenia

U dzieci z HoFH stosowanie Lomitapidu i Mipomersenu (choć nie są one przebadane wśród dzieci) powinno być rozważone jako leczenie wspomagające do diety i leków obniżających stężenie cholesterolu. Szczególnie w przypadku braku dostępu do aferazy lipoprotein lub braku zgody pacjenta/rodziny na ten zabieg. [3C]

Tab. 18. Klasyfikacja zaleceń i dowodów naukowych wg Międzynarodowej Fundacji FH (2014 r.).¹⁴²

Kategoria	Oznaczenie i opis
poziom wiarygodności danych:	<p>1 – przegląd systematyczny/metaanaliza, przynajmniej jedno kontrolowane badanie randomizowane/testy diagnostyczne dobrej jakości</p> <p>2 – dobrej jakości badania kliniczne lub obserwacyjne</p> <p>3 – opinia eksperta lub praktyka kliniczna/dowód z zasad pierwszych</p> <p>(dowody odnośnie interwencji terapeutycznych były oceniane głównie pod względem zmian stężenia LDL-C, ale także na podstawie danych na temat miażdżycy lub wyników ze strony układu sercowo-naczyniowego).</p>
klasa zaleceń:	<p>A – zalecane w praktyce lekarskiej;</p> <p>B – zalecane w praktyce lekarskiej w większości przypadków;</p> <p>C – zalecane w praktyce lekarskiej, ale z zachowaniem ostrożności przy wdrażaniu.</p>

2.12.2.3 Wytyczne brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE 2008/2014)

Według rekomendacji NICE z 2008 r.^{134,135} zrewidowanych w 2011 r.¹⁴³ i w 2014 r.¹⁴⁴ dotyczących diagnozy i leczenia hipercholesterolemii rodzinnej osobom z FH przypisuje się duże ryzyko sercowo-naczyniowe. Leczenie FH powinno składać się z modyfikacji stylu życia i terapii farmakologicznej. Stosowanie leków obniżających poziom lipidów powinno rozważyć się przed ukończeniem przez pacjenta 10 roku życia. Terapia FH u dorosłych powinna skutkować co najmniej 50-procentowym zmniejszeniem stężenia LDL-C.

Lekiem pierwszego rzutu w farmakoterapii FH powinny być statyny. Jeśli leczenie nie prowadzi do uzyskania zamierzonego stężenia LDL-C, zaleca się terapię skojarzoną (statyna i ezetymib). W przypadku stwierdzenia nietolerancji na statyny lub występowania przeciwwskazań do ich stosowania rekomendowane jest stosowanie ezetymibu w monoterapii. W przypadku stwierdzenia nietolerancji statyn i ezetymibu można zastosować żywice jonowymiennne, fibraty lub kwas nikotynowy. Zalecenia dotyczące stosowania rekomendowanych leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 19. Wytyczne dotyczące leczenia FH wg NICE 2014.

Lek	Dorośli z FH	Dzieci/młodzież z FH
Statyny	Stosować jako terapię inicjującą. Należy rozważyć stosowanie maksymalnej dawki silnej statyny, aby osiągnąć cel terapeutyczny (co najmniej 50-procentową redukcję LDL-C).	Stosować jako terapię inicjującą. Należy wybrać statynę zarejestrowaną w danej grupie wiekowej.
	Przed rozpoczęciem leczenia należy zmierzyć poziomy enzymów wątrobowych i mięśniowych. Nie należy od razu wykluczać z leczenia pacjentów z podniesionymi poziomami enzymów wątrobowych i mięśniowych. Nie należy rutynowo badać poziomu kinazy kreatynowej u pacjentów bezobjawowych.	
Ezetymib	Może być stosowany u pacjentów z HeFH, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania statyn lub są one nietolerowane*. Może być stosowany w leczeniu skojarzonym ze statynami w terapii inicjującej, jeśli stężenie cholesterolu całkowitego lub LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowane statynami po ustaleniu odpowiedniej dawki lub z powodu nietolerancji statyn i rozważyć zmianę statyny inicjującej na inną.	Rozważyć jeśli statyny nie są tolerowane.
Żywice wiążące kwas żółciowy	Przy długotrwałym leczeniu żywicami rozważyć podanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, K) i kwasu foliowego.	Rozważyć jeśli statyny nie są tolerowane. Przy długotrwałym leczeniu rozważyć podanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, K) i kwasu foliowego.
Fibraty	Nie stosować gemfibrozylu w połączeniu ze statynami.	
		Należy rozważyć, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania statyn lub ezetymibu lub są one nietolerowane. Decyzję o dołączeniu któregoś z leków do terapii inicjującej statyną powinien

Lek	Dorośli z FH		Dzieci/młodzież z FH
Kwas nikotynowy	<p>Należy rozważyć strategie zmniejszające uderzenia gorąca:</p> <p>niskie dawki inicjujące i/lub</p> <p>aspiryna 30 minut przed pierwszą dawką dzienną.</p>	podjąć specjalista.	Brak rekomendacji dla tej grupy wiekowej.

* Nietolerancja statyn jest definiowana jako występowanie istotnych klinicznie negatywnych skutków leczenia statynami, które stanowią ryzyko dla pacjenta. Działania niepożądane obejmują pojawienie się bólów mięśniowych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub znaczących zmian testów czynnościowych wątroby.

2.12.2.4 Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (IAS 2013)

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego z 2013 r.⁹³ dotyczącego diagnostyki i leczenia hipercholesterolemii rodzinnej, pacjenci z FH i ich rodziny powinni być edukowani w celu zmiany trybu życia w zakresie palenia tytoniu, diety i aktywności fizycznej.

Celem leczenia jest redukcja LDL-C do poziomu <135 mg/dl u dzieci, <100 mg/dl u dorosłych bez choroby wieńcowej oraz do poziomu <70 mg/dl u dorosłych z chorobą wieńcową.

Leki obniżające stężenie cholesterolu powinny być stosowane u dorosłych natychmiast po wykryciu FH, a u dzieci od 8-10 roku życia. Priorytet w farmakoterapii powinien prezentować się następująco:

u dzieci:

- i. statyny (o udowodnionym bezpieczeństwie u dzieci),
- ii. ezetymib,
- iii. żywice wiążące kwas żółciowy,
- iv. afereza lipoprotein w HoFH;

u dorosłych:

- i. maksymalna dawka silnej statyny,
- ii. ezetymib,
- iii. żywice wiążące kwas żółciowy,
- iv. afereza lipoprotein w HoFH i opornych na leczenie pacjentów z HeFH i z chorobą wieńcową.

U dorosłych maksymalna dawka silnej **statyny** powinna być stosowana od pierwszej konsultacji. Może to być atorwastatyna (80 mg), rozuwastatyna (40 mg) lub pitawastatyna (4 mg). Symwastatyna (80 mg) nie jest zalecana, ponieważ jej stosowanie wiąże się z ryzykiem występowania zapalenia mięśni i rabdomiolizy.

Stosowanie maksymalnej dawki silnej statyny u pacjentów z FH jest zalecane ponieważ:

- i. <1/20 z nich osiąga zalecany cel terapeutyczny (obniżenie cholesterolu LDL);
- ii. u większości pacjentów redukcja poziomu LDL-C powinna wynieść co najmniej 50%;
- iii. wielu chorych otrzymuje dawki statyny niewystarczające do uzyskania celu terapeutycznego;
- iv. wielu lekarzy nie zwiększa dawki statyn mimo małej skuteczności leczenia.

Kliniczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa zalecana jest po 4-6 tygodniach leczenia. W przypadku braku adekwatnych rezultatów leczenia statynami, zalecane jest leczenie skojarzone z użyciem **statyny i ezetymibu** (mimo braku dowodów klinicznych dotyczących skuteczności takiej terapii u pacjentów z FH).

U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem z ustaloną chorobą wieńcową lub cukrzycą typu 2 i LDL-C >1,8 mmol/l (70 mg/dl) stosowane mogą być **żywice wiążące kwas żółciowy** (cholestyramina, kolestypol, i kolesewelam).

U niektórych pacjentów dołączenie **niacyny** (do 3 g/dzień) do statyny, ezetymibu lub żywicy wiążącej kwas żółciowy może dodatkowo obniżyć stężenie LDL-C. U pacjentów z dodatkowo podwyższonym stężeniem triglicerydów do statyn można dołączyć **fibraty** (w szczególności fenofibrat).

W ekstremalnych przypadkach (bardzo wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i wysokie stężenie LDL-C mimo farmakoterapii lub nietolerancja statyn), powinno się rozważyć leczenie wspomagające z użyciem **aferazy lipoprotein**.

2.12.3 Nietolerancja statyn

2.12.3.1 Wytyczne amerykańskie Krajowego Stowarzyszenia Lipidowego (2014)

Zgodnie z wytycznymi Krajowego Stowarzyszenia Lipidowego (*National Lipid Association*)¹³³ z 2014 r. nietolerancja statyn charakteryzujące się niezdolnością tolerowania co najmniej dwóch statyn: jednej na najniższym poziomie dziennej dawki początkowej (rozuwastatyna 5 mg, atorwastatyna 10 mg, symwastatyna 10 mg, lowastatyna 20 mg, prawastatyna 40 mg, fluwastatyna 40 mg, pitawastatyna 2 mg) oraz drugiej bez względu na dawkę. Nietolerancja statyn wynika z występowania objawów niepożądanych (rzeczywistych albo odczuwalnych) lub z nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, które są tymczasowo związane z leczeniem statyną i ustępują po jej odstawieniu, kiedy inne czynniki tj. niedoczynność tarczycy, interakcja leków, choroby współistniejące, zmiany w aktywności badanego oraz choroby mięśni zostały wykluczone.

Nietolerancję statyn powinno się rozpatrywać inaczej z perspektywy całej populacji, a inaczej z perspektywy indywidualnego pacjenta.

Z perspektywy całej populacji nietolerancja statyn jest rozumiana jako występowanie klinicznych lub laboratoryjnych działań niepożądanych z potwierdzonym związkiem ich występowania z leczeniem statynami. Objawiają się one bólem, osłabieniem i związane są z uzasadnionym ryzykiem zaprzestania leczenia albo redukcji dawki.

Z punktu widzenia konkretnego przypadku na nietolerancję statyn składają się: działania niepożądane, symptomy, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych przypisywane (zarówno przez klinicystę, jak i pacjenta) działaniu statyn. Zazwyczaj odczuwane są przez pacjenta jako uniemożliwiające wykonywanie codziennych aktywności (tj. sen, praca, aktywność w czasie wolnym) i prowadzą do przerwania lub redukcji terapii statynami.

Klinicysta może także podjąć decyzję o przerwaniu albo redukcji terapii statynami na podstawie oceny klinicznej i/lub badań laboratoryjnych (np. nieprawidłowe wyniki

badania czynności wątroby, poziomu fosfokinazy kreatynowej), sugerujących podwyższenie ryzyka u pacjenta.

W przypadku zaobserwowania nietolerancji statyny zaleca się próbę kontynuacji leczenia statynami w prawie wszystkich przypadkach. Często 4-krotne (lub nawet większe) obniżenie dawki statyny pozwala osiągnąć istotne klinicznie obniżenie poziomu LDL-C.

Opcjonalnie można zastosować terapię lekami obniżającymi stężenie LDL-C innymi niż statyny w monoterapii lub w połączeniu ze statynami. Należy rozważyć stosowanie leków wiążących kwasy żółciowe, kwasu nikotynowego, ezetymibu, fibratów, estrów steroli roślinnych lub estrów stanoli (w margarynie), błonnika o dużej lepkości (np. w otrębach owsianych, roślinach strączkowych i psyllium) i zastąpienie jednonienasyconych lub wielonienasyconych kwasów tłuszczowych tłuszczami nasyconymi w diecie.

2.12.3.2 Wytoczne Kanadyjskiej Grupy Roboczej (2011/2013)

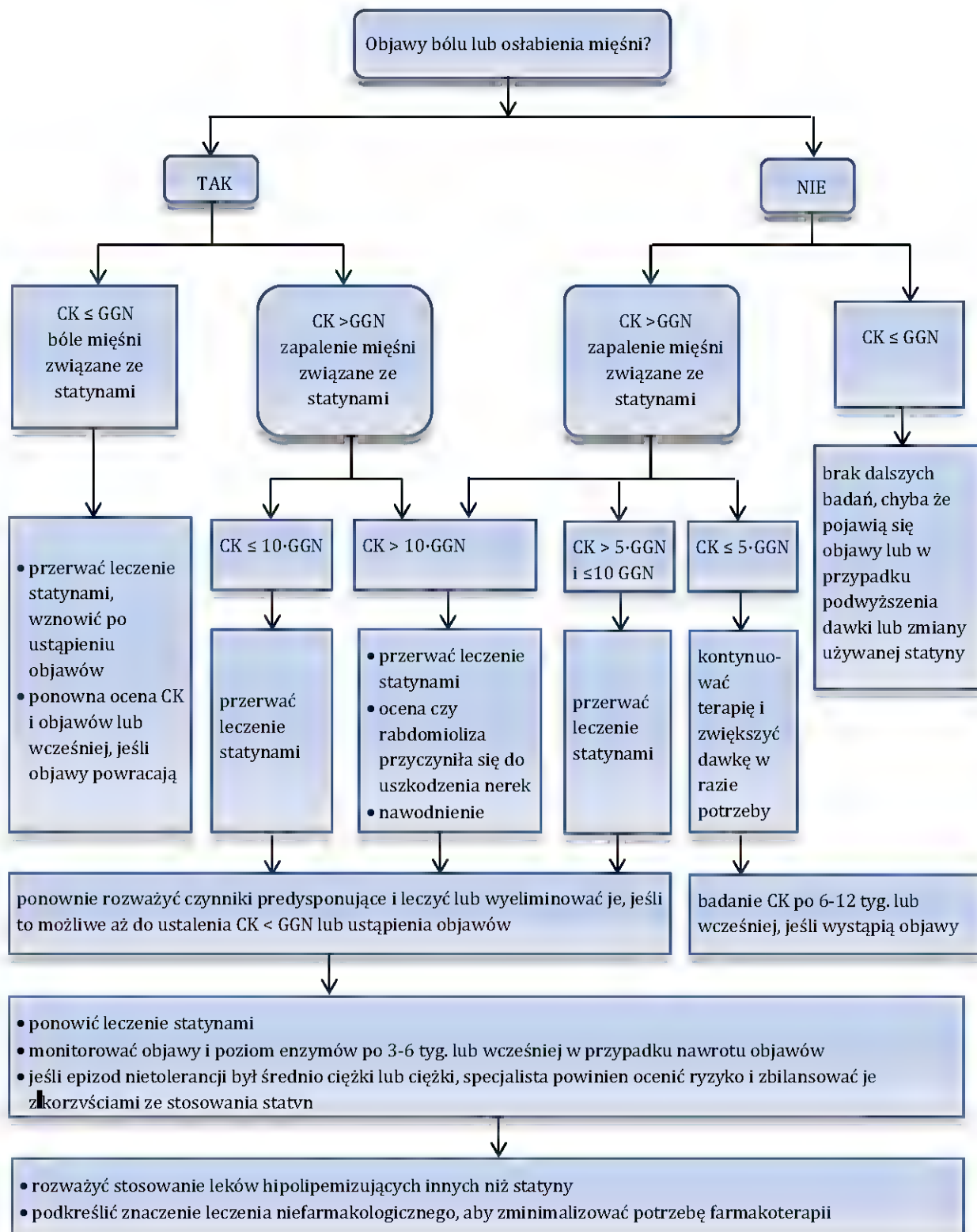
Zgodnie z konsensusem Kanadyjskiej Grupy Roboczej (*Canadian Working Group*)^{136,137} z 2011 r., zaktualizowanymi w 2013 r. za nietolerancję statyn uznaje się brak tolerancji co najmniej jednej statyny stosowanej powyżej początkowej dawki i brak tolerancji innej statyny bez względu na wielkość stosowanej dawki.

Nietolerancja statyn jest zespołem klinicznym, który:

- objawia się brakiem możliwości stosowania statyn w celu długoterminowej redukcji poziomu lipidów oraz/lub redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu występowania znaczących zdarzeń niepożądanych i/lub nieprawidłowych poziomów biomarkerów, które mogą mieć związek z podaniem albo zwiększeniem dawki statyn; odstawienie, a następnie ponowne podanie leku może wzmocnić ten efekt;
- może być „całkowity” (nietolerancja statyny w jakiegokolwiek dawce) lub „częściowy” (nietolerancja statyn w określonych dawkach);
- nie wynika z innych czynników, tj. interakcja z innymi lekami, nieleczona niedoczynność tarczycy i choroby przebiegające z wystąpieniem gorączki.

W przypadku stwierdzenia nietolerancji na statynę należy upewnić się, że istnieją wskazania do takiego leczenia i pacjent nie objawia ku niemu żadnych przeciwwskazań. Początkowo należy podjąć próbę dalszego stosowania statyn. Jeśli nie uzyskano właściwych efektów, należy zastosować niższą dawkę statyny, dawkowanie przerywane lub zastosować statynę inną niż pierwotnie. W razie potrzeby należy zastosować leki hipolipemizujące inne niż statyny, w połączeniu ze statynami lub w monoterapii (wymieniono ezetymib, niacynę, fibraty i leki wiążące kwasy żółciowe). Proponowany schemat leczenia przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 11 Leczenie hipercholesterolemii u pacjentów stosujących statyny w przypadku wystąpienia objawów mięśniowych lub podwyższenia stężenia kinazy kreatynowej wg Kanadyjskiej Grupy Roboczej (2011/2013).¹³⁶



2.12.4 Podsumowanie wytycznych klinicznych

Z uwagi na dopuszczenie ewolokumabu do obrotu przez *European Medicines Agency* 17 lipca 2015 r. w przedstawionych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących analizowanego leku.

Zebrane rekomendacje kliniczne charakteryzują się wysokim stopniem spójności (zarówno w terapii FH, jak i hipercholesterolemii ogółem) i wskazują na dużą rolę terapii nefarmakologicznej w leczeniu hipercholesterolemii (opierającego się na zmianie stylu życia – odpowiedniej diecie, aktywności fizycznej, ograniczeniu spożycia alkoholu i zakazie palenia papierosów).

Zgodnie z wytycznymi ESC/EAS 2011 leczenie farmakologiczne należy rozpocząć niezwłocznie u pacjentów z:

- wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej określonym wg skali SCORE na $>5\%$ i $<10\%$, jeżeli stężenie LDL-C wynosi ≥ 100 mg/dl;
- bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej określonym wg skali SCORE na $\geq 10\%$, jeśli stężenie LDL-C wynosi ≥ 70 mg/dl.

Leczenie farmakologiczne można również rozważyć u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (wynik SCORE $\geq 1\%$ i $< 5\%$), jeśli stężenie LDL-C ≥ 100 mg/dl. Ponadto rekomenduje się rozważenie stosowania statyn u pacjentów po zawale serca bez względu na stężenie LDL-C. We wszystkich zebranych wytycznych zalecane jest użycie **statyn** jako pierwszego rzutu farmakoterapii u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, zarówno rodzinną jak i nierodzinną (wielogenową), po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia nefarmakologicznego.

W większości wytycznych (w tym polskich wytycznych Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia i Forum Ekspertów Lipidowych) przy braku skuteczności leczenia statynami jako terapię alternatywną zaleca się przede wszystkim stosowanie ezetymibu oraz leków wiążących kwasy żółciowe (żywice anionowymienne) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym ze statynami.

Lekami o mniejszym znaczeniu klinicznym są: kwas nikotynowy i fibraty. Są to leki zalecane przede wszystkim w leczeniu dyslipidemii aterogennej, ponieważ ich głównym działaniem jest zmniejszenie poziomu TG. Skuteczność kwasu nikotynowego i fibratów w zakresie obniżania stężenia LDL-C jest niższa niż w przypadku ezetymibu i leków wiążących kwasy żółciowe. Fibraty nie są ponadto zalecane w istotnych wytycznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii: Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (2012 r.) oraz w wytycznych ESC/EAS (2011 r.) i wytycznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii rodzinnej: Forum Ekspertów Lipidowych (2013 r.).

Zgodnie z zaleceniami NICE 2015 nie rekomenduje się stosowania fibratów, żywic anionowymiennych i kwasu nikotynowego w monoterapii ani leczeniu skojarzonym ze statynami w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

W ciężkich przypadkach hipercholesterolemii rodzinnej konieczne może być wykonywanie zabiegów pozaustrojowego usuwania LDL-C – aferezy LDL. Wytyczne *International FH Foundation* (2014) rekomendują ponadto lomitapid i mipomersen szczególnie przy ograniczonej dostępności aferezy LDL.

Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego (2014 r.) pacjenci, u których stwierdzono nietolerancję statyn mogą być leczeni inną statyną, zmniejszyć dawkę stosowanej statyny, stosować statyny co drugi dzień lub zastosować inny lek z grupy statyn. Jeśli nie uda się osiągnąć zamierzonego poziomu LDL-C przy zastosowaniu leczenia nefarmakologicznego i statyn, rekomendowanymi lekami są: **ezetymib, żywice wiążące kwasy żółciowe i niacyna** (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym). W wytycznych klinicznych specyficznych dla chorych z nietolerancją statyn duży nacisk kładzie się na próbę kontynuacji leczenia statynami (w niższych dawkach lub zmieniając stosowaną statynę na inną).

Według zebranych wytycznych głównym celem leczenia hipercholesterolemii jest redukcja stężenia LDL-C. Jedynie w wytycznych NICE 2015 jako cel leczenia podano redukcję stężenia nie-HDL-C. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia i wytycznymi ESC/EAS 2011 wartość docelowa stężenia LDL-C zależy od kategorii całkowitego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem celem leczenia jest uzyskanie wartości LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl), u pacjentów z wysokim ryzykiem uzyskanie wartości LDL-C <2,5 mmol/l (<100 mg/dl), a u pacjentów z umiarkowanym i małym ryzykiem uzyskanie wartości LDL-C < 3,0 mmol/l (<115 mg/dl). Chorzy w populacji docelowej zdefiniowanej w rozdz. 2.1 należą do grupy wysokiego ryzyka (FH) lub bardzo wysokiego ryzyka (chorzy po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – SP i SI + SP oraz chorzy z FH). W związku z powyższym, celem terapii u tych osób powinno być uzyskanie stężenia LDL-C na poziomie odpowiednio <100 mg/dl lub <70 mg/dl. W populacjach docelowych chorych z nietolerancją statyn (SI + SP) i w grupach z FH oraz SP, pomimo stosowania intensywnego leczenia statynami, czyli najskuteczniejszej dostępnej obecnie formy terapii, stężenie LDL-C jest ok. 2-krotnie wyższe od zalecanych (≥ 160 mg/dl).

2.13 Rekomendacje refundacyjne – ewolokumab

Przeszukiwano strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii. Z uwagi na niedawną rejestrację ewolokumabu przez EMA nie odnaleziono rekomendacji dotyczących analizowanego leku.

Przeszukiwano:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Polska)¹⁴⁵
- Szkockiego Konsorcjum Lekowego (ang. *Scottish Medicines Consortium, SMC*)¹⁴⁶
- walijskiej agencji oceny technologii medycznych (*All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG*)¹⁴⁷
- francuskiej agencji oceny technologii medycznych (fr. *Haute Autorité de Santé, HAS*)¹⁴⁸
- niemieckiej agencji oceny technologii medycznych (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG*)¹⁴⁹
- australijskiej agencji oceny technologii medycznych (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC*).¹⁵⁰

Aktualnie trwają prace nad przygotowaniem rekomendacji dla ewolokumabu w kanadyjskiej agencji oceny technologii medycznych (CADTH)¹⁵¹ oraz NICE — przewidywana data publikacji: czerwiec 2016 r.¹⁵²

3 Oceniana interwencja (I) – ewolokumab

Analizowaną interwencją jest ewolokumab (Repatha®, Amgen) stosowany w leczeniu chorych z hipercholesterolemią.

3.1 Dane produktu

Dane dotyczące ewolokumabu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) ewolokumabu (Repatha®).¹⁵³

Tab. 20. Zestawienie danych dotyczących ewolokumabu.

Nazwa międzynarodowa	ewolokumab (<i>evolocumab</i>)
Nazwa handlowa	Repatha®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Inne środki modyfikujące stężenie lipidów C10AX13
Postać	roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) (SureClick)
Skład ilościowy i jakościowy	wstrzykiwacz półautomatyczny – 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu
Data dopuszczenia do obrotu	17 lipca 2015
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/15/1016/002 - 1 wstrzykiwacz EU/1/15/1016/003 - 2 wstrzykiwacze EU/1/15/1016/004 - 3 wstrzykiwacze EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) wstrzykiwaczy
Podmiot odpowiedzialny	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia

3.2 Mechanizm działania

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

W badaniach klinicznych ewolokumab powodował zmniejszenie aktywności niezwiązanej PCSK9, zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku stężenia cholesterolu całkowitego i stężenia cholesterolu HDL-C (TC/HDL-C), stosunku ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężeń cholesterolu HDL i ApoA1 u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Po jednorazowym podaniu ewolokumabu w dawce 140 mg lub 420 mg we wstrzyknięciu podskórnym obserwowano maksymalne zahamowanie aktywności krążącej niezwiązanej PCSK9 w okresie 4 godzin, a następnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL osiągające średnią najmniejszą wartość odpowiednio przed upływem 14 i 21 dni. Zmiany aktywności niezwiązanej PCSK9 i stężeń lipoprotein w surowicy krwi cofały się po zaprzestaniu podawania ewolokumabu. W okresie eliminacji ewolokumabu z organizmu nie obserwowano zwiększenia aktywności niezwiązanej PCSK9 ani stężenia cholesterolu LDL powyżej wartości początkowych, co wskazuje na to, że podczas leczenia nie działa mechanizm wyrównawczy powodujący zwiększenie wytwarzania PCSK9 i cholesterolu LDL.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Ewolokumab jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii

Ewolokumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Przed rozpoczęciem stosowania ewolokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych

Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat

Zalecana dawka początkowa ewolokumabu to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 miesiącach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ewolokumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii. Nie ma dostępnych danych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ewolokumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Ewolokumab przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Ewolokumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dawkę 420 mg należy podawać raz w miesiącu lub raz na 2 tygodnie, wstrzykując lek kolejno z trzech wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych w ciągu 30 minut.

Ewolokumab jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Ewolokumab może być również podawany przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania produktu.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego wykorzystania.

3.5 Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, gdy narażenie było maksymalnie 300-krotnie większe w porównaniu z narażeniem pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu.

Nie ma swoistego leczenia po przedawkowaniu ewolokumabu. W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i w razie potrzeby wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

3.6 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie głównych badań z udziałem pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (4,8%), infekcje górnych dróg oddechowych (3,2%), ból pleców (3,1%), bóle stawów (2,2%), grypa (2,3%) i nudności (2,1%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Podsumowanie działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią oraz homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wymieniono w tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tab. 21 Działania niepożądane ewolokumabu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	Często

* do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia.

4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wytyczne AOTM definiują dodatkowo, że komparatorem powinny zostać te leki, które w analogicznym do wnioskowanego wskazania rekomendowane są przez wytyczne praktyki klinicznej (technologie zgodne ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego). Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 kwietnia 2012 roku podstawowym komparatorem są leki, które są obecnie finansowane ze środków publicznych, a w przypadku ich braku inna technologia opcjonalna.¹⁵⁴

Uzasadnieniem wyboru komparatora jest również: skuteczność terapii, częstość jego stosowania w praktyce oraz cena.

4.1 Aktualny status finansowania

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.).¹⁵⁵ Ceny ezetymibu, fibratów i statyn umieszczono w Aneksie (rozdz. 8).

Tab. 22. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. i charakterystyk produktów leczniczych ze strony URPLWMIpB).^{155,156}

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Statyny		
Atorwastatyna	hipercholesterolemia pierwotna u dorosłych i u dzieci w wieku od 10 do 18 lat; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów; zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym	30%
Fluwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia, wtórna profilaktyka choroby niedokrwiennej serca	30%

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Lowastatyna	pierwotna hipercholesterolemia; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów; miażdżycy tętnic wieńcowych	30%
Rozuwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym	30%
Symwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo- naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów ; zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego	
Fibraty		
Ciprofibrat	ciężka hipertrójglicerydemia z niskim poziomem LDL; mieszana hiperlipidemia przy nietolerancji statyn	
Fenofibrat	hipercholesterolemia; hiperlipidemia mieszana; hipertriglicerydemia	30%
Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach		
Ezetymib	hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%

4.2 Stanowiska AOTMiT w hipercholesterolemii

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.¹⁴⁵

Tab. 23. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Żywnice anionowymienne		
Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa AOTM	Wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P® (Colestyraminum) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Vasosan P® (Colestyraminum) we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, pierwotne żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Vasosan P® (Colestyraminum) we wskazaniach celiakia i autoimmunologiczne zapalenie wątroby.</p>
Statyny		
Opinia Rady Przejrzystości nr 420/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: simvastatinum (symwastatyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: symwastatyna , w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
	w Charakterystyce Produktu Leczniczego	wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane za nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.
Opinia Rady Przejrzystości nr 383/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: atorvastatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: atorwastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania , lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.
Opinia Rady Przejrzystości nr 408/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: lovastatinum (lovastatyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: lowastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania , lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów, lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”,	<p>(z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.</p> <p>Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych), we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Jest to jedna z najsilniej działających statyn, o udowodnionym działaniu w leczeniu różnego typu hipercholesterolemii.</p>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/2011 z dnia 30 stycznia 2012 r.	Roswera® (rosuvastatinum) we wskazaniach rejestracyjnych jako świadczenia gwarantowanego	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Roswera® (rosuvastatinum) we wskazaniu: leczenie hipercholesterolemii: pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) - jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające; rodzinna

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.	Zaranta® (rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii)	<p>homozygotyczna hipercholesterolemia - jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako wysokie wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka; jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Przedmiotem oceny Rady był produkt leczniczy Roswera®, będący preparatem generycznym rozuwastatyny. Rozuwastatyna jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Skuteczność kliniczna rozuwastatyny jest dobrze udokumentowana i porównywalna do skuteczności innych statyn.</p> <p>Stosowanie rozuwastatyny wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych statyn. Zaproponowana cena produktu Roswera® jest korzystna z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza od leczenia innymi, powszechnie stosowanymi statynami.</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zaranta® (rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii), jako świadczenia gwarantowanego z odpłatnością 30% limitu finansowania.</p> <p>Produkt leczniczy Zaranta® (rozuwastatyna) jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Jest lekiem o dobrze udokumentowanej skuteczności klinicznej. Jej stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych leków z grupy statyn.</p> <p>Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza w porównaniu</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 76/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r.	Rosuvastatin (Rosucard®) we wskazaniach: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające oraz rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe	z komparatorami, przy zapewnieniu porównywalnej skuteczności klinicznej. Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Rosucard® (rosuvastatin) w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej. Radzie nie przedstawiono przekonywujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd Rada uznała za uzasadnione finansowanie rozuwastatyny w przypadkach hipercholesterolemii pierwotnej.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r.	Rozuwastatyna (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako świadczenia gwarantowanego.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku rosuvastatinum (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a, w tym rodzinnej hipercholesterolemii) jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych. Skrajnie ryzyko wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego pacjentów z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią powoduje, że finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach jest akceptowalne. Jednocześnie, Radzie nie przedstawiono przekonywujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd nie jest obecnie uzasadnione finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach pacjentów.

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Ezetymib		
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 72/22/2010 z dnia 18 października 2010r.	Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia Ezetrol (ezetymib)® z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Zdaniem Rady, ezetymib obniża stężenie cholesterolu LDL-c w surowicy krwi, ale jak dotąd, nie wykazano jego pozytywnego wpływu na twarde punkty końcowe, dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych ani na rozwój miażdżycy. Wobec tego, koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację ezetymibu nie są obecnie uzasadnione.</p>
Rekomendacja nr 36/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 października 2010 r.	„Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”.	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”.</p> <p>Brak jest obecnie dowodów na wpływ ezetymibu na twarde punkty końcowe związane z chorobami sercowo-naczyniowymi. Jedno badanie trwające 2 lata nie wykazało korzystnego wpływu ezetymibu na ryzyko zgonu ani nawet na ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego.</p> <p>Ezetymib wydaje się mieć podobne do statyn działania niepożądane, obejmujące m.in. bóle mięśni, głowy i brzucha, uczucie zmęczenia, objawy ze strony układu pokarmowego, oraz zwiększenie stężenia kinazy kreatyninowej.</p> <p>Badania kliniczne nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie terapii skojarzonej ezetymibem ze statyną zwiększa ryzyko</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
wystąpienia działań niepożądanych.		
Leczenie skojarzone (ezetymib + rozuwastatyna)		
<p>Rekomendacja nr 34/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Rosulip Plus® (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt. oraz Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt. we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus® (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt. oraz Rosulip Plus® (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt. we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii może być zasadne z uwagi na fakt, że oceniana technologia stanowi połączenie dwóch terapii o poznanej już skuteczności i stanowi opcję tańszą niż aktualnie finansowane leczenie.</p> <p>Jednocześnie przedstawione dowody naukowe nastroczają szereg wątpliwości, które rozstrzygnąć może jedynie weryfikacja stosowania terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po pierwsze, nie udowodniono poprawy compliance, zatem połączenie obu substancji czynnych w jednym produkcie może nie wpłynąć na poprawę zachowań w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich.</p> <p>Terapia lekiem Rosulip Plus® jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
		<p>tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem, co z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się być korzystną alternatywą. Niemniej z drugiej strony należy wskazać, że nie ma wytycznych i zaleceń określających po jakim czasie stosowania monoterapii należy rozważyć u pacjenta stosowanie leczenia skojarzonego (wskazuje się, że może to być indywidualna kwestia pacjenta), a ocena bezpieczeństwa terapii złożonej opiera się głównie na krótkoterminowych obserwacjach. Zatem nie można na chwilę obecną określić jaki może być stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego ocenianej terapii.</p>

4.3 Wybór komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – stosowanie ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii – brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także zebrane wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii i hipercholesterolemii rodzinnej.

Według zebranych wytycznych zalecane jest użycie statyn jako pierwszego rzutu farmakoterapii u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, zarówno rodzinną jak i nierodzinną (wielogenową) po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia niefarmakologicznego. Terapia statynami jest dobrze tolerowana przez większość chorych i stanowi zdecydowanie najczęściej wybieraną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce. Podstawowym problemem w omawianej terapii jest częste występowanie zdarzeń niepożądanych przy dawkach wysokich i związane z tym stosowanie zbyt małych dawek statyn, dodatkowo zbyt rzadkie sięganie po najsilniejsze leki z tej grupy, krótki okres ich podawania i przerywanie leczenia. Należy jednak podkreślić, że u znacznej części pacjentów nawet terapia statynami o maksymalnej intensywności działania może nie powodować wystarczającego obniżenia LDL.

W przypadku braku skuteczności leczenia statynami lub stwierdzenia nietolerancji chorego na tę grupę leków, jako terapię alternatywną zaleca się przede wszystkim (m.in. w polskich wytycznych Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia i Forum Ekspertów Lipidowych) stosowanie ezetymibu lub leków wiążących kwasy żółciowe (żywice anionowymienne) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym ze statynami (w przypadku nietolerancji statyn możliwe jest niekiedy stosowanie niskich dawek statyn). Leki wiążące kwasy żółciowe, tj. cholestyramina, kolestypol i kolesewelam nie są obecnie refundowane w Polsce. Vasosan P (Colestyraminum) uzyskał jedynie zgodę Prezesa AOTM na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta. Ze względu na brak refundacji i bardzo ograniczony dostęp dla pacjentów leki z tej grupy nie stanowią komparatora dla ewolokumabu.

Ezetymib dostępny w Polsce jako preparat Ezetrol® jest refundowany w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią powyżej 130 mg/dl utrzymującą się pomimo terapii statynami w przypadkach:

- stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej),
- stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej,
- hipercholesterolemii rodzinnej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W leczeniu hipercholesterolemii (lub dyslipidemii ogółem) refundowane są również fibraty (agoniści receptorów α aktywowanych proliferatorami peroksysomów), działające za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Cechują się one dużą skutecznością w obniżaniu stężeń TG popożyłkowych i na czczo. Działanie fibratów podwyższające HDL-C jest niewielkie. Mogą one również zmniejszać stężenie LDL-C, lecz w zakresie znacznie mniejszym niż ezetymib. Dowody pochodzące z metaanaliz donoszą, że terapia fibratami może zmniejszać częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (choć związek ten nie jest jasny)¹⁵⁷, ale największe korzyści obserwowano u pacjentów z podwyższonymi stężeniami TG.^{29,30} W związku z tym fibraty nie stanowią komparatora dla ewolokumabu w zakresie leczenia hipercholesterolemii.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także statusem finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii oraz dostępnymi dowodami naukowymi o najwyższej wiarygodności.

Najczęściej stosowanymi w Polsce lekami obniżającymi poziom cholesterolu w osoczu są statyny stanowiące terapię I rzutu. Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1* jest to tzw. istniejąca praktyka. Głównym komparatorem dla ewolokumabu w praktyce klinicznej jest więc **kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami** (w porównaniu z ewolokumabem w połączeniu z jednoczesną kontynuacją leczenia statynami). Alternatywą dla statyn jest ezetymib. Lek ten można łączyć z każdą ze statyn, umożliwiając stosowanie mniejszych ich dawek. Jest to szczególnie istotne u chorych nietolerujących większych dawek statyn, wykazujących działania niepożądane lub tych, u których maksymalne tolerowane dawki statyn nie umożliwiają osiągnięcia wyznaczonych celów terapeutycznych. Ze względu na pozycjonowanie ewolokumabu w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii statynami, alternatywny komparator dla ewolokumabu stanowi więc **ezetymib**.

Należy pamiętać, że z powodu ograniczonej skuteczności w obniżaniu stężenia LDL-C i ograniczeń we wskazaniach refundacyjnych, dostęp do ezetymibu jest niewielki (zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia – patrz rodz. 4.4.1; ok. 6,5 tys. chorych leczonych w 2014 r.). **We wskazaniach SP i FH za główny komparator należy więc uznać kontynuację dotychczasowego leczenia statynami** (szczególnie w przypadku wskazania SP, w którym udział stosowania ezetymibu jest bardzo mały). W przypadku nietolerancji statyn nie jest możliwe stosowanie wystarczająco skutecznych dawek statyn, stąd aktywnym komparatorem we wskazaniu SI + SP jest jedynie ezetymib (lub względnie brak leczenia hipolipemizującego).

Podsumowując, komparatory dla ewolokumabu w analizowanych wskazaniach stanowią:

- I. **kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami** (porównanie: ewolokumab + statyna vs statyna) w leczeniu:
 - hipercholesterolemii rodzinnej z utrzymującym się stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
 - hipercholesterolemii z utrzymującym się stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
- II. **ezetymib** (komparator dodatkowy) w leczeniu:
 - hipercholesterolemii rodzinnej z utrzymującym się stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
 - hipercholesterolemii z utrzymującym się stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
 - hipercholesterolemii z utrzymującym się stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

4.4 Ezetymib

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ezetymibu. Dane dotyczące analizowanych interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Ezetrol®.¹⁵⁸

Tab. 24. Zestawienie danych dotyczących ezetymibu.

Nazwa międzynarodowa	Ezetymib
Nazwa handlowa	Ezetrol®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10A X09
Postać	Tabletki 10 mg, ezetymibu
Opakowanie handlowe	Blistry w opakowaniach po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 lub 300 tabletek* Butelka zawierająca 100 tabletek
Data dopuszczenia do obrotu	29.04.2005 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	10.02.2010 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr 11476
Podmiot odpowiedzialny	MSD-SP Limited Hertford Road Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania

* Refundowane jest opakowanie zawierające 28 tabletek (4 blistry po 7 tabletek).

4.4.1 Zużycie ezetymibu

4.4.2 Mechanizm działania

Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli pochodzenia roślinnego). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić czy działanie ezetymibu hamujące absorpcję cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C¹⁴, nie miał zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu,

etynyloestradiolu lub witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A i D. Do tej pory nie przedstawiono korzystnego wpływu produktu leczniczego ezetymibu na ograniczenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

4.4.3 Zarejestrowane wskazania

Hipercholesterolemia pierwotna

Ezetymib podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny.

Ezetymib w monoterapii jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub lek ten nie jest tolerowany.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Ezetymib w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).

Homozygotyczna sitosterolemia (*Phytosterolemia*)

Ezetymib jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną sitosterolemią rodzinną.

Wskazanie refundacyjne:

Ezetymib jest finansowany u pacjentów z hipercholesterolemią LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.

4.4.4 Dawkowanie i sposób podania

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w okresie stosowania preparatu ezetymib.

Ezetymib przyjmuje się doustnie. Zalecana dawka to jedna tabletkę 10 mg raz na dobę. W przypadku stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę początkową lub już ustaloną wyższą dawkę danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania danej statyny.

4.4.5 Przedawkowanie

Ezetymib był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których, dawkę 50 mg na dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni, a dawkę 40 mg na dobę

podawano 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 5000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg u psów.

Informowano o kilku przypadkach przedawkowania ezetymibu; większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane nie były poważne. W przypadku wystąpienia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

4.4.6 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

W przypadku stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) danego produktu leczniczego. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyny w okresie ciąży i laktacji.

Ezetymib w połączeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

4.4.7 Działania niepożądane

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych i liczba przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych była podobna do częstości ich występowania podczas stosowania placebo. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające.

Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną:

Częstości występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Tab. 25. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – ezetymib.

System klasyfikacji narządowej	Działanie niepożądane	Częstość
Ezetymib w monoterapii		
Badania laboratoryjne	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT); zwiększenie aktywności CPK we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha; biegunka; wzdęcia z oddawaniem wiatrów	często
	niestrawność; choroba refluksowa przełyku (ang. GERD); nudności	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów; kurcze mięśni; bóle karku Często: hiperglikemia Niezbętnie często: hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie twarzy; nadciśnienie tętnicze	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	często
	bóle w klatce piersiowej; ból	niezbyt często
Dodatkowe działania niepożądane preparatu Ezetymib w skojarzeniu ze statyną		
Badania laboratoryjne	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT)	często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	często
	parestezje	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w ustach; zapalenie żołądka	niezbyt często

System klasyfikacji narządowej	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd; wysypka; pokrzywka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	często
	bóle pleców; osłabienie mięśni; bóle kończyn	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie; obrzęki obwodowe	niezbyt często

5 Efekty zdrowotne (O)

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe:

- zmiana stężenia LDL-C względem wartości początkowych,
- odsetek pacjentów osiągających docelowe poziomy LDL-C,
- zmiana poziomu innych parametrów lipidowych (TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolny PCSK9, hsCRP) względem wartości początkowych.

Lipidy, takie jak **cholesterol** i **TG**, wiążą się w osoczu krwi z różnymi białkami (apoproteinami), tworząc lipoproteiny (np. HDL-C i LDL-C).^{32,122}

Udowodniono, że redukcja stężenia **LDL-C** zmniejsza ryzyko CVD. Wyniki badań epidemiologicznych, a także prób klinicznych z angiograficznymi lub klinicznymi punktami końcowymi potwierdzają, że zmniejszanie stężenia LDL-C ma zasadnicze znaczenie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Obniżenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) wiąże się ze zmniejszeniem umieralności z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i częstości występowania zawałów serca nieprowadzących do zgonu o 20–25% (patrz rozdz. 2.8).^{32,122} **Z tego powodu redukcja poziomu LDL-C jest głównym celem leczenia hipercholesterolemii i pochodnym punktem końcowym powszechnie ocenianym w badaniach klinicznych (surogatem) na podstawie którego można wiarygodnie wnioskować o klinicznej wartości leku.**

Cząsteczki **HDL** nie wywołują miażdżycy, a wręcz przeciwnie, mają właściwości antyaterogenne, natomiast LDL są aterogenne. Cząsteczki o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoproteins*, **VLDL**) nie są aterogenne, ale duże stężenie tych lipoprotein bogatych w TG może być przyczyną zapalenia trzustki.^{32,122}

Cholesterol **nie-HDL-C** stanowi cholesterol zawarty w cząsteczkach LDL, lipoprotein o pośredniej wielkości i VLDL. Poziom nie-HDL-C pozwala wnioskować o ryzyku sercowo-naczyniowym w podobnym lub wyższym stopniu niż stężenie LDL-C.^{32,122}

Podwyższony poziom stężenia **TG** (hipertriglicerydemia) i małe stężenie HDL-C stanowią niezależne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ale wydają się, że mniej istotne niż hipercholesterolemia. Duże stężenie **Lp(a)** natomiast wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej i udaru niedokrwienego, ale nie ma randomizowanych badań, które wykazałyby, że redukcja stężenia Lp(a) zmniejsza ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego.^{32,122}

Stężenie **ApoB** jest często oznaczane razem ze stężeniem LDL-C w badaniach z oceną klinicznych wyników leczenia, można posługiwać się stężeniem apoB zamiast stężenia LDL-C, ale nie stanowi ono dodatkowej wartości w ocenie ryzyka. Oznaczanie stężenia ApoB jest jednak mniej narażone na błędy laboratoryjne niż stężenia LDL-C, zwłaszcza

u pacjentów z hipertriglicydemią. Zgodnie z wytycznymi ESC z 2012 r. u pacjentów z grupy bardzo dużego lub dużego ryzyka powinno ono wynosić odpowiednio < 80 mg/dl i < 100 mg/dl.^{32,122}

Apolipoproteina A1 (**ApoA1**) jest główną apoproteiną HDL. Stosunek stężenia ApoB do stężenia ApoA1 (**ApoB/ApoA1**) stanowi jeden z najsilniejszych wskaźników ryzyka. Wciąż nie ustalono jednak, czy ten parametr powinien być wykorzystywany jako cel leczenia. Oznaczenia apolipoprotein nie są jednak obecnie dostępne wszystkim lekarzom, są droższe niż aktualna praktyka oraz nie dostarczają więcej informacji, stąd ich stosowanie nie jest jeszcze powszechnie zalecane.^{32,122} Mniej zalecany przy ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest stosunek TC/HDL-C, ponieważ prowadzi do częstych błędów.¹⁵⁹

W ocenie bezpieczeństwa przyjęto następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zgony,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie,
- zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia,
- obecność przeciwciał,
- zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ oraz od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu,
- inne zdarzenia niepożądane.

6 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ewolokumab (Repatha®, Amgen) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.¹⁵⁵

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Repatha® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych wśród dorosłych pacjentów we wskazaniach refundacyjnych obejmujący chorych z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego ewolokumabu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, tj. pacjentom z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu. Stosowanie ewolokumabu związane jest z wysoką skutecznością we wszystkich analizowanych wskazaniach. Proponowane ograniczenie populacji jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Największe korzyści w systemie ochrony zdrowia przyniesie finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów.

[Redacted content]

[REDACTED]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychotycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z projektem rozporządzenia z 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r.,¹⁶¹ minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2015 roku ustalono w wysokości 1 750 PLN.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1 Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

7 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu dorosłych pacjentów z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:

1. hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
2. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
3. hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Lekiem pierwszego rzutu w farmakoterapii hipercholesterolemii i jednocześnie najczęściej stosowanym w Polsce lekiem obniżającym stężenie cholesterolu w osoczu, o udowodnionej skuteczności w licznych badaniach klinicznych i udowodnionym zmniejszeniu ryzyka występowania chorób układu sercowo-naczyniowego są statyny (inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu – głównego enzymu regulującego ilość syntezowanego cholesterolu). W przypadku niepowodzenia leczenia statynami najczęściej zalecanymi lekami są: ezetymib (lek hamujący wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach) i leki wiążące kwasy żółciowe (żywice anionowymienne niedostępne w Polsce).

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM¹ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.¹⁵⁴ Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 4. Najczęściej stosowanym lekiem w Polsce są statyny, dlatego główny komparator dla ewolokumabu stanowi kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami (w porównaniu z ewolokumabem w połączeniu z jednoczesną kontynuacją leczenia statynami). Ze względu na pozycjonowanie ewolokumabu w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii statynami, alternatywny komparator dla ewolokumabu stanowi ezetymib. Z powodu ograniczonej skuteczności w obniżaniu stężenia LDL-C i ograniczeń we wskazaniach refundacyjnych, dostęp do ezetymibu jest jednak niewielki, więc we wskazaniach SP i FH za podstawowy komparator należy więc uznać kontynuację dotychczasowego leczenia statynami. W przypadku nietolerancji statyn nie jest możliwe stosowanie wystarczająco skutecznych dawek statyn, stąd aktywnym komparatorem we wskazaniu SI + SP jest ezetymib.

Ewolokumab jest nowym lekiem i nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jest to jednak lek o udowodnionej wysokiej

skuteczności i bezpieczeństwie w przeprowadzonych badaniach klinicznych z próbami kontrolnymi.¹³⁰

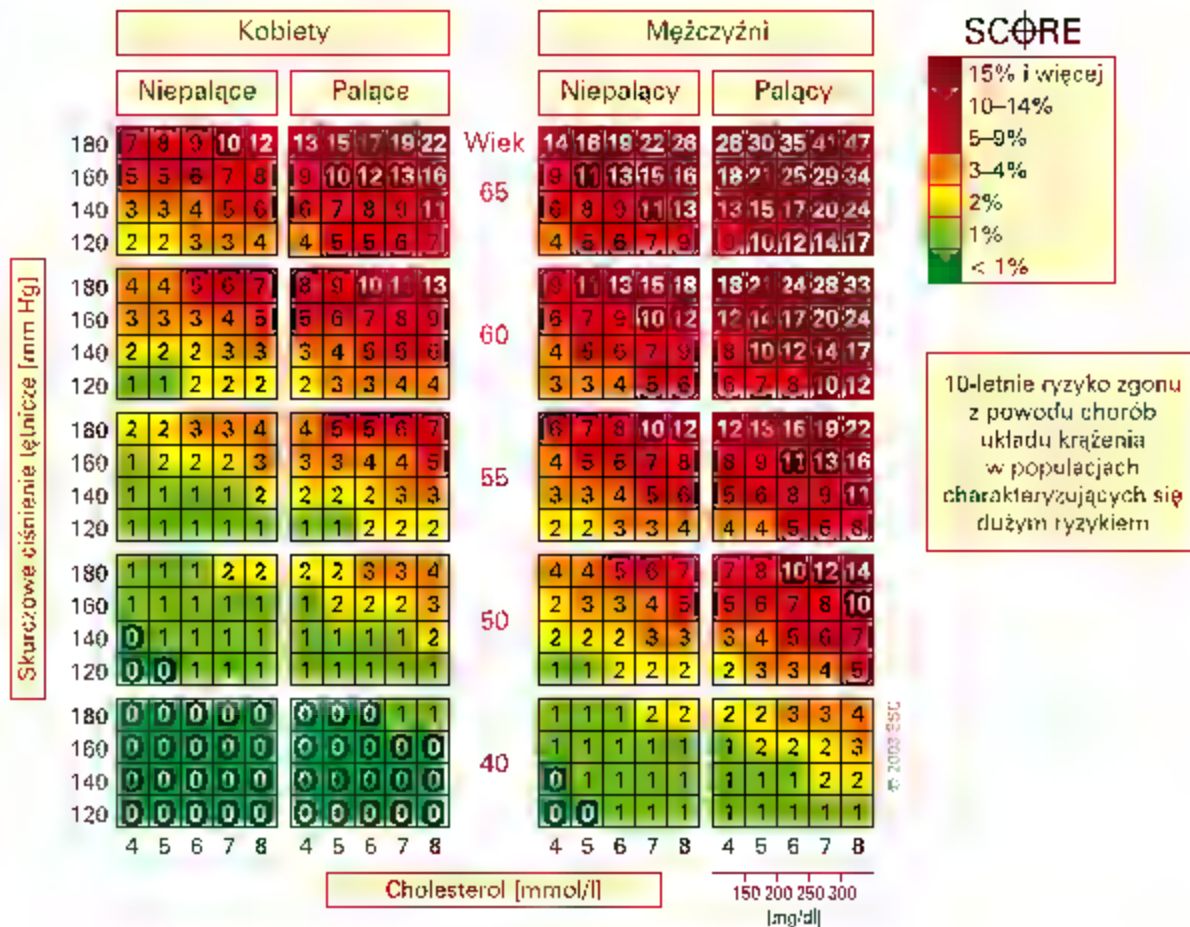
Kontekst kliniczny analizy według schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 27. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<ol style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami; dorośli chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; dorośli chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
interwencja (I)	ewolokumab (Repatha®, Amgen) w dawce 140 mg co 2 tygodnie;
komparator (C)	<ol style="list-style-type: none"> hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami: <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami, ezetymib w dawce 10 mg dziennie (komparator dodatkowy); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami, ezetymib w dawce 10 mg dziennie (komparator dodatkowy); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym: <ul style="list-style-type: none"> ezetymib w dawce 10 mg dziennie;
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych, odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl lub <100 mg/dl, zmiana poziomu innych parametrów lipidowych (TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolny PCSK9, hsCRP) względem wartości początkowych; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń łącznie, zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, obecność przeciwciał, zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ oraz od 2 do 5% w ramieniu ewolokumabu, inne zdarzenia niepożądane.

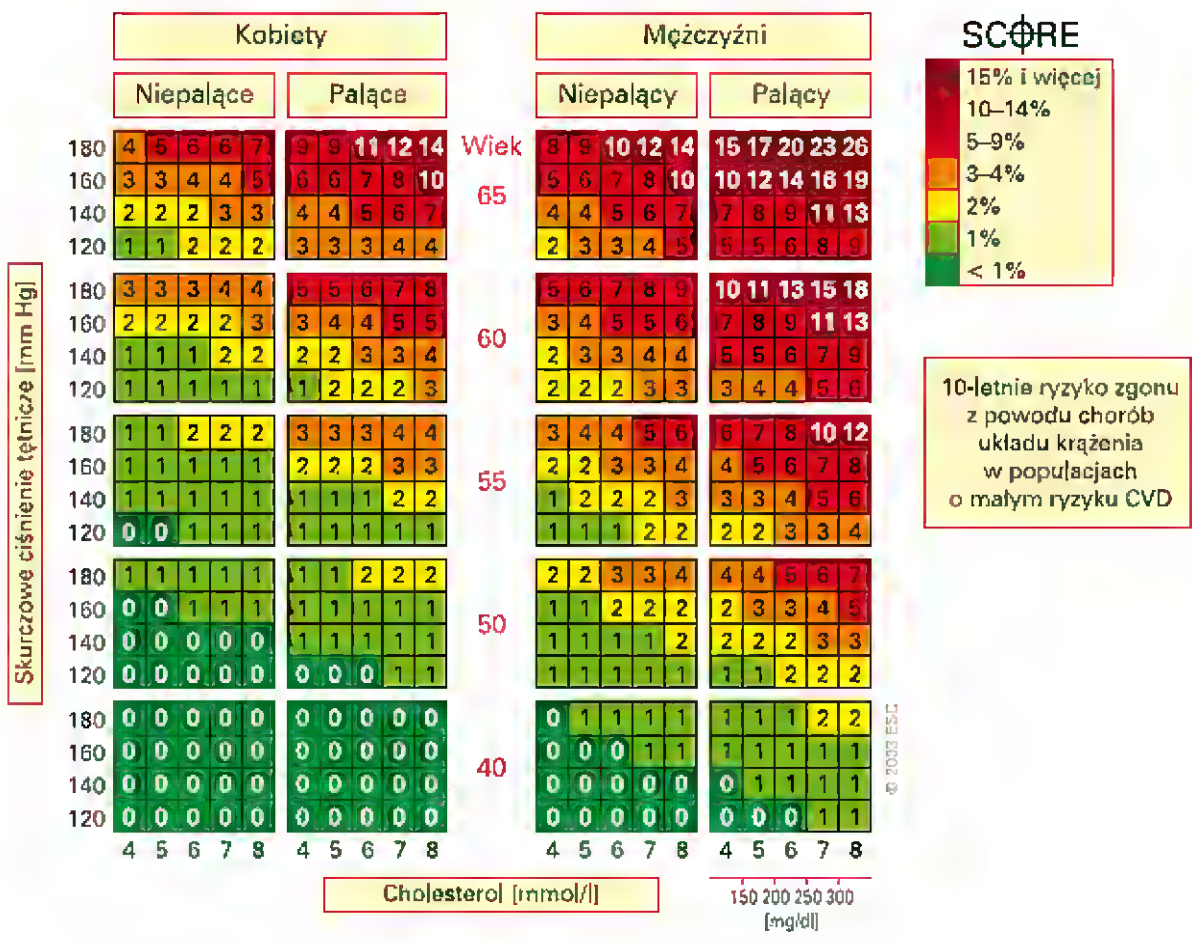
8 Aneks 1

Ryc. 13. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w populacjach o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończone zgonem) wystąpienia twardych punktów końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych.^{29,30}



*Tablicę SCORE można stosować u osób bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek lub bardzo dużych poziomów poszczególnych czynników ryzyka, ponieważ te osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają porad na temat intensywnej interwencji dotyczącej czynników ryzyka.

Ryc. 14. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w populacjach o małym ryzyku sercowo-naczyniowym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończone zgonem) wystąpienia twardych punktów końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych.^{29,30}



*Tablicę SCORE można stosować u osób bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek lub bardzo dużych poziomów poszczególnych czynników ryzyka, ponieważ te osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają porad na temat intensywnej interwencji dotyczącej czynników ryzyka.

9 Aneks 2

Tab. 28 Ceny ezetymibu, fibratów i statyn zgodnie z Obwieszczeniem MZ na lipiec-sierpień 2015.¹⁵⁵

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ezetymib										
Ezetimibum	Ezetrol, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990221066	48.0	122,67	128,8	143,74	143,74	30%	43,12
Fibraty										
Ciprofibratum	Lipanon, kaps., 100 mg	30 kaps.	5909990376612	47.0	21,6	22,68	27,24	19,45	30%	13,63
Fenofibratum	Apo-Feno 200 M, kaps., 200 mg	30 kaps.	5909990909414	47.0	15,77	16,56	21,12	19,45	30%	7,51
Fenofibratum	Biofibrat, kaps. twarde, 200 mg	30 kaps.	5909990754496	47.0	16,20	17,01	21,57	19,45	30%	7,96
Fenofibratum	Biofibrat, kaps. twarde, 267 mg	30 kaps.	5909990754526	47.0	21,60	22,68	28,24	25,97	30%	10,06
Fenofibratum	Fenardin, kaps. twarde, 267 mg	30 kaps.	5909990611065	47.0	21,60	22,68	28,24	25,97	30%	10,06
Fenofibratum	Fenardin, kaps. twarde, 160 mg	30 szt.	5909990713974	47.0	17,39	18,26	22,82	19,45	30%	9,21
Fenofibratum	Grofibrat, kaps., 100 mg	50 kaps.	5909990109814	47.0	8,10	8,51	12,56	12,56	30%	3,77
Fenofibratum	Grofibrat 200, kaps., 200 mg	#ARG!	5909990492114	47.0	16,20	17,01	21,57	19,45	30%	7,96
Fenofibratum	Grofibrat S, tabl. powl., 215 mg	30 tabl.	5909991201173	47.0	19,44	20,41	25,97	25,97	30%	7,79
Fenofibratum	Grofibrat S, tabl. powl., 160 mg	30 tabl.	5909991212339	47.0	14,58	15,31	19,87	19,45	30%	6,26
Fenofibratum	Lipanthyl 200M, kaps., 200 mg	30 kaps.	5909990687947	47.0	22,96	24,11	28,67	19,45	30%	15,06

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fenofibratum	Lipanthyl 267M, kaps., 267 mg	30 kaps.	5909990492817	47.0	27,54	28,92	34,48	25,97	30%	16,30
Fenofibratum	Lipanthyl 267M, kaps. twarde, 267 mg	30 szt.	5909997204659	47.0	27,00	28,35	33,91	25,97	30%	15,73
Fenofibratum	Lipanthyl Supra 160, tabl. powl., 160 mg	30 tabl.	5909990903917	47.0	23,14	24,30	28,86	19,45	30%	15,25
Fenofibratum	Lipanthyl Supra 215, tabl. powl., 215 mg	30 tabl.	5909990431342	47.0	28,34	29,76	35,32	25,97	30%	17,14
Statyny										
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990787586	46.0	8,10	8,51	9,81	4,09	30%	6,95
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990787609	46.0	15,28	16,04	18,5	8,18	30%	12,77
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990787647	46.0	27,54	28,92	33,03	16,36	30%	21,58
Atorvastatinum	Atorgamma, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990792290	46.0	4,32	4,54	5,84	4,09	30%	2,98
Atorvastatinum	Atorgamma, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990792573	46.0	8,64	9,07	11,53	8,18	30%	5,80
Atorvastatinum	Atorgamma, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990792887	46.0	17,28	18,14	22,25	16,36	30%	10,80
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	5909990336647	46.0	26,24	27,55	30,99	12,27	30%	22,40
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	90 tabl.	5909990419173	46.0	33,70	35,39	40,81	24,54	30%	23,63
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990623464	46.0	22,46	23,58	27,69	16,36	30%	16,24
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	5909990623471	46.0	46,12	48,43	54,85	32,72	30%	31,95
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	90 tabl.	5909990623488	46.0	75,60	79,38	87,76	49,08	30%	53,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	30 tabl.	5909990885282	46.0	14,36	15,08	18,52	12,27	30%	9,93
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	60 tabl.	5909990885299	46.0	28,62	30,05	35,47	24,54	30%	18,29
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 60 mg	30 tabl.	5909990885336	46.0	35,53	37,31	42,73	24,54	30%	25,55
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990885374	46.0	46,14	48,45	54,87	32,72	30%	31,97
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990991815	46.0	8,75	9,19	10,49	4,09	30%	7,63
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990991914	46.0	11,23	11,79	14,25	8,18	30%	8,52
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909991013806	46.0	22,68	23,81	27,92	16,36	30%	16,47
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990938841	46.0	3,89	4,08	5,38	4,09	30%	2,52
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990938926	46.0	7,78	8,17	10,62	8,18	30%	4,89
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990938995	46.0	15,55	16,33	20,44	16,36	30%	8,99
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990887262	46.0	3,56	3,74	5,04	4,09	30%	2,18
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990887279	46.0	6,38	6,70	9,16	8,18	30%	3,43
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990887286	46.0	12,31	12,93	17,04	16,36	30%	5,59
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990899920	46.0	7,07	7,42	9,88	8,18	30%	4,15
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990900053	46.0	3,54	3,72	5,02	4,09	30%	2,16
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990900275	46.0	14,14	14,85	18,96	16,36	30%	7,51

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990900459	46.0	25,68	26,96	33,38	32,72	30%	10,48
Atorvastatinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990848904	46.0	4,31	4,53	5,83	4,09	30%	2,97
Atorvastatinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990849086	46.0	8,23	8,64	11,10	8,18	30%	5,37
Atorvastatinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990849246	46.0	16,5	17,33	21,44	16,36	30%	9,99
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990077847	46.0	10,21	10,72	12,02	4,09	30%	9,16
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990077939	46.0	16,85	17,69	20,15	8,18	30%	14,42
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990078028	46.0	34,02	35,72	39,83	16,36	30%	28,38
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991041298	46.0	28,26	29,67	36,09	32,72	30%	13,19
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990573400	46.0	8,64	9,07	10,37	4,09	30%	7,51
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990573530	46.0	14,04	14,74	17,2	8,18	30%	11,47
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990573547	46.0	24,30	25,52	29,63	16,36	30%	18,18
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990849390	46.0	51,30	53,87	60,29	32,72	30%	37,39
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990078141	46.0	8,75	9,19	10,49	4,09	30%	7,63
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990078264	46.0	12,91	13,56	16,02	8,18	30%	10,29
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990078356	46.0	24,84	26,08	30,19	16,36	30%	18,74
Atorvastatinum	Atrox, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991011383	46.0	34,34	36,06	42,48	32,72	30%	19,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5907695215137	46.0	6,38	6,70	9,16	8,18	30%	3,43
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909991124618	46.0	8,42	8,84	10,15	4,09	30%	7,29
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	5907695215144	46.0	12,77	13,41	17,52	16,36	30%	6,07
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909991124717	46.0	12,31	12,93	15,39	8,18	30%	9,66
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	5907695215151	46.0	25,53	26,81	33,23	32,72	30%	10,33
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909991124816	46.0	24,62	25,85	29,97	16,36	30%	18,52
Atorvastatinum	Corator, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909991150914	46.0	8,53	8,96	10,26	4,09	30%	7,40
Atorvastatinum	Corator, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909991151010	46.0	13,39	14,06	16,52	8,18	30%	10,79
Atorvastatinum	Corator, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909991151119	46.0	25,48	26,75	30,86	16,36	30%	19,41
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990905508	46.0	4,86	5,10	6,40	4,09	30%	3,54
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990905638	46.0	8,24	8,65	11,11	8,18	30%	5,38
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990905782	46.0	16,51	17,34	21,45	16,36	30%	10,00
Atorvastatinum	Larus, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990078530	46.0	7,30	7,67	8,97	4,09	30%	6,11
Atorvastatinum	Larus, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990078707	46.0	10,93	11,48	13,94	8,18	30%	8,21
Atorvastatinum	Larus, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990078790	46.0	22,18	23,29	27,39	16,36	30%	15,94
Atorvastatinum	Pharmastatin, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990745340	46.0	16,20	17,01	21,12	16,36	30%	9,67

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Pharmastatin, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990745579	46.0	8,64	9,07	11,53	8,18	30%	5,80
Atorvastatinum	Pharmastatin, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990745807	46.0	4,32	4,54	5,84	4,09	30%	2,98
Atorvastatinum	Storvas, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990755547	46.0	5,56	5,84	7,14	4,09	30%	4,28
Atorvastatinum	Storvas, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990755554	46.0	44,50	46,73	53,15	32,72	30%	30,25
Atorvastatinum	Storvas, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990755561	46.0	11,12	11,68	14,13	8,18	30%	8,40
Atorvastatinum	Storvas, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990755578	46.0	22,25	23,36	27,47	16,36	30%	16,02
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909991042097	46.0	4,16	4,37	5,67	4,09	30%	2,81
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991042103	46.0	8,32	8,74	11,20	8,18	30%	5,47
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991042134	46.0	16,63	17,46	21,57	16,36	30%	10,12
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909991042141	46.0	33,26	34,92	41,34	32,72	30%	18,44
Atorvastatinum	Torvacard, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990957071	46.0	40,40	42,42	48,84	32,72	30%	25,94
Atorvastatinum	Torvacard 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990338290	46.0	10,69	11,22	12,52	4,09	30%	9,66
Atorvastatinum	Torvacard 20, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990338368	46.0	12,26	12,87	15,33	8,18	30%	9,60
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990338436	46.0	21,60	22,68	26,79	16,36	30%	15,34
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	90 tabl.	5909990338443	46.0	66,34	69,66	78,04	49,08	30%	43,68
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990053179	46.0	8,64	9,07	10,37	4,09	30%	7,51

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990053230	46.0	12,20	12,81	15,27	8,18	30%	9,54
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990053278	46.0	21,27	22,33	26,44	16,36	30%	14,99
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990998814	46.0	8,48	8,90	10,20	4,09	30%	7,34
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909990998821	46.0	16,69	17,52	19,98	8,18	30%	14,25
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909990998838	46.0	24,62	25,85	29,30	12,27	30%	20,71
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990998913	46.0	13,82	14,51	16,98	8,18	30%	11,25
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909990998920	46.0	23,76	24,95	29,06	16,36	30%	17,61
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 tabl.	5909990998937	46.0	34,56	36,29	41,71	24,54	30%	24,53
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990810161	46.0	23,76	24,95	29,06	16,36	30%	17,61
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5909990810178	46.0	28,27	29,68	36,10	32,72	30%	13,20
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	5909990810185	46.0	42,40	44,52	52,90	49,08	30%	18,54
Atorvastatinum	Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909990810208	46.0	51,80	54,39	60,81	32,72	30%	37,91
Fluvastatinum	Lescol, kaps. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990360314	46.0	15,27	16,03	16,84	2,54	30%	15,06
Fluvastatinum	Lescol, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990360413	46.0	24,30	25,52	27,14	5,09	30%	23,58
Fluvastatinum	Lescol XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	28 szt.	5909990887217	46.0	43,2	45,36	48,3	10,18	30%	41,17
Lovastatinum	Liprox, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909990842315	46.0	14,04	14,74	15,82	3,39	30%	13,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lovastatinum	Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990422159	46.0	14,04	14,74	15,82	3,39	30%	13,45
Lovastatinum	Lovastin, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909990756629	46.0	14,04	14,74	15,82	3,39	30%	13,45
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909991000103	46.0	4,75	4,99	6,21	3,82	30%	3,54
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991000141	46.0	8,08	8,48	10,81	7,64	30%	5,46
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909991000158	46.0	15,75	16,54	20,47	15,27	30%	9,78
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991000165	46.0	23,22	24,38	30,54	30,54	30%	9,16
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990919659	46.0	12,42	13,04	17,15	16,36	30%	5,70
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909991085674	46.0	5,80	6,09	8,42	7,64	30%	3,07
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909991085759	46.0	11,61	12,19	16,13	15,27	30%	5,44
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909991085841	46.0	23,22	24,38	30,54	30,54	30%	9,16
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990895106	46.0	9,18	9,64	10,86	3,82	30%	8,19
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990895250	46.0	14,28	14,99	17,32	7,64	30%	11,97
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 15 mg	28 tabl.	5909990895380	46.0	14,99	15,74	18,98	11,45	30%	10,97
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	5909990895403	46.0	27,00	28,35	33,51	22,91	30%	17,47
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909990895533	46.0	20,68	21,71	25,65	15,27	30%	14,96
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 30 mg	28 tabl.	5909990895663	46.0	26,89	28,23	33,39	22,91	30%	17,35

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	5909990895687	46.0	54,00	56,70	64,68	45,81	30%	32,61
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990895786	46.0	41,58	43,66	49,82	30,54	30%	28,44
Rosuvastatinum	Suvaradio, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990791743	46.0	5,81	6,10	8,43	7,64	30%	3,08
Rosuvastatinum	Suvaradio, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909990791873	46.0	11,61	12,19	16,13	15,27	30%	5,44
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990802685	46.0	13,45	14,12	18,06	15,27	30%	7,37
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990802753	46.0	22,68	23,81	29,97	29,97	30%	8,99
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl (4 blistr.	5909990777785	46.0	6,74	7,08	9,41	7,64	30%	4,06
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 20 mg	28 tabl (4 blistr.	5909990777839	46.0	13,45	14,12	18,06	15,27	30%	7,37
Simvastatinum	Apo-Simva 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990618279	46.0	6,66	6,99	7,86	2,73	30%	5,95
Simvastatinum	Apo-Simva 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990618286	46.0	11,66	12,24	13,98	5,45	30%	10,17
Simvastatinum	Apo-Simva 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990618293	46.0	19,44	20,41	23,52	10,91	30%	15,88
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990649532	46.0	6,86	7,20	8,82	5,09	30%	5,26
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990649655	46.0	14,25	14,96	17,9	10,18	30%	10,77
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909991048488	46.0	2,38	2,50	4,23	4,23	30%	1,27
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909991048495	46.0	4,75	4,99	8,10	8,10	30%	2,43

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Simvastatinum	Simgal, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990860210	46.0	8,86	9,3	10,11	2,54	30%	8,33
Simvastatinum	Simgal, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990860319	46.0	13,99	14,69	16,31	5,09	30%	12,75
Simvastatinum	Simgal, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990860418	46.0	25,81	27,1	30,04	10,18	30%	22,91
Simvastatinum	Simorion, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990793853	46.0	3,62	3,80	4,61	2,54	30%	2,83
Simvastatinum	Simorion, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990794089	46.0	14,47	15,19	18,12	10,18	30%	10,99
Simvastatinum	Simorion, tabl. powł., 40 mg	98 tabl.	5909990794096	46.0	50,76	53,3	60,07	35,63	30%	35,13
Simvastatinum	Simorion, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990794140	46.0	7,26	7,62	9,24	5,09	30%	5,68
Simvastatinum	Simorion, tabl. powł., 20 mg	98 tabl.	5909990794157	46.0	25,38	26,65	30,99	17,81	30%	18,52
Simvastatinum	Simratio 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991019723	46.0	8,86	9,30	10,11	2,54	30%	8,33
Simvastatinum	Simratio 20, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909991019822	46.0	13,99	14,69	16,31	5,09	30%	12,75
Simvastatinum	Simratio 40, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909991019945	46.0	25,81	27,1	30,04	10,18	30%	22,91
Simvastatinum	SimvaHEXAL 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990623273	46.0	7,45	7,82	8,69	2,73	30%	6,78
Simvastatinum	SimvaHEXAL 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990623297	46.0	15,88	16,67	18,42	5,45	30%	14,61
Simvastatinum	SimvaHEXAL 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990623334	46.0	23,76	24,95	28,06	10,91	30%	20,42
Simvastatinum	Simvacard 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990940110	46.0	8,10	8,51	9,32	2,54	30%	7,54
Simvastatinum	Simvacard 20, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990940219	46.0	13,5	14,18	15,8	5,09	30%	12,24

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Simvastatinum	Simvacard 40, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990940318	46.0	25,92	27,22	30,16	10,18	30%	23,03
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990941025	46.0	5,40	5,67	6,48	2,54	30%	4,70
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990941124	46.0	8,64	9,07	10,69	5,09	30%	7,13
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990941223	46.0	17,28	18,14	21,08	10,18	30%	13,95
Simvastatinum	Simvacor, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990336623	46.0	6,48	6,80	7,67	2,73	30%	5,76
Simvastatinum	Simvacor, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990336630	46.0	11,34	11,91	13,65	5,45	30%	9,84
Simvastatinum	Simvagamma 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909991146016	46.0	4,10	4,31	5,18	2,73	30%	3,27
Simvastatinum	Simvagamma 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909991146115	46.0	8,10	8,51	10,25	5,45	30%	6,44
Simvastatinum	Simvagamma 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909991146214	46.0	17,82	18,71	21,82	10,91	30%	14,18
Simvastatinum	Simvagen 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990743575	46.0	3,63	3,81	4,62	2,54	30%	2,84
Simvastatinum	Simvagen 20, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990743650	46.0	5,35	5,62	7,24	5,09	30%	3,68
Simvastatinum	Simvagen 40, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990743667	46.0	10,69	11,22	14,16	10,18	30%	7,03
Simvastatinum	Simvastatin 20, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990037698	46.0	6,48	6,80	8,42	5,09	30%	4,86
Simvastatinum	Simvastatin 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990037582	46.0	14,15	14,86	17,97	10,91	30%	10,33
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990723591	46.0	3,19	3,35	4,16	2,54	30%	2,38
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990723812	46.0	4,86	5,10	6,72	5,09	30%	3,16

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990723829	46.0	5,18	5,44	7,18	5,45	30%	3,37
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990724031	46.0	9,61	10,09	13,03	10,18	30%	5,90
Simvastatinum	Simvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5907553016012	46.0	5,40	5,67	7,29	5,09	30%	3,73
Simvastatinum	Simvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5907553016029	46.0	10,85	11,39	14,33	10,18	30%	7,200
Simvastatinum	Simvastatin Krka (Vasilip), tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990436316	46.0	6,26	6,57	7,38	2,54	30%	5,60
Simvastatinum	Simvastatin Krka (Vasilip), tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990436415	46.0	11,88	12,47	14,09	5,09	30%	10,53
Simvastatinum	Simvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909990635597	46.0	5,34	5,61	7,23	5,09	30%	3,67
Simvastatinum	Simvastatinum 123ratio, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5909990635658	46.0	10,68	11,21	14,15	10,18	30%	7,02
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990706396	46.0	1,57	1,65	2,46	2,46	30%	0,74
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909990706532	46.0	3,24	3,4	5,02	5,02	30%	1,51
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5909990706631	46.0	4,32	4,54	7,48	7,48	30%	2,24
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990927616	46.0	9,72	10,21	11,02	2,54	30%	9,24
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990927715	46.0	16,2	17,01	18,63	5,09	30%	15,07
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990927838	46.0	29,38	30,85	33,78	10,18	30%	26,65
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990914012	46.0	6,26	6,57	7,38	2,54	30%	5,60

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909990914111	46.0	11,88	12,47	14,09	5,09	30%	10,53
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909990982714	46.0	18,36	19,28	22,22	10,18	30%	15,09
Simvastatinum	Vastan, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909991073114	46.0	5,40	5,67	6,48	2,54	30%	4,70
Simvastatinum	Vastan, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909991073213	46.0	10,80	11,34	12,96	5,09	30%	9,40
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909990055722	46.0	10,96	11,51	13,13	5,09	30%	9,57
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990935116	46.0	5,94	6,24	7,11	2,73	30%	5,2
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990935215	46.0	11,56	12,14	13,88	5,45	30%	10,07
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990935314	46.0	19,12	20,08	23,19	10,91	30%	15,55
Simvastatinum	Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990365913	46.0	9,72	10,21	11,02	2,54	30%	9,24
Simvastatinum	Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909990366026	46.0	16,74	17,58	19,20	5,09	30%	15,64
Simvastatinum	Zocor 40, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5,90999E+12	46.0	24,84	26,08	29,02	10,18	30%	21,89

Spis tabel

Tab. 1. Strategia postępowania w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia LDL-C w surowicy.	17
Tab. 2 Wyniki polskich badań lokalnych dotyczących występowania hipercholesterolemii.....	27
Tab. 3 Wyniki polskich badań przesiewowych dotyczących występowania hipercholesterolemii.	29
Tab. 4 Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych populacjach wg Austin 2004.	31
Tab. 5. Rozpowszechnienie hipercholesterolemii rodzinnej według kryteriów <i>The Dutch Lipid Clinic Network Criteria</i> oraz podwyższonego stężenia LDL-cholesterolu (uśrednione odsetki otrzymano na podstawie meta-analizy z efektami losowymi) na podstawie danych opracowanych przez prof. dr hab. n. med. Andrzeja Pająka.	34
Tab. 6 Częstość występowania zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce wg danych archiwalnych GUS.	41
Tab. 7 Ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od osiągniętego stężenia LDL-C.....	43
Tab. 8. Zaadaptowane do warunków polskich kryteria rozpoznawania <i>FH</i> według <i>The Simon Broome Register Group</i> i <i>Dutch Lipid Network-WHO</i>	46
Tab. 9 Definicje klasyfikacji objawów mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn wg stanowiska panelu EAS.	49
Tab. 10 Zestawienie zebranych definicji nietolerancji statyn.....	50
Tab. 11 Ocena długoterminowa ryzyka wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (u osób do 80 r.ż.).....	55
Tab. 12. Podział statyn wg intensywności ich działania wg NICE 2015.	58
Tab. 13. Podział statyn wg intensywności ich działania wg ACC/AHA 2013 (na podstawie badań RCT zrewidowanych przez panel ekspertów).....	61
Tab. 14. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego wg wytycznych ECS/EAS 2011.....	62
Tab. 15. Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii wg ESC/EAS 2011.	63
Tab. 16. Klasyfikacja zaleceń i dowodów naukowych wg ESC/EAS 2011.	64
Tab. 17. Podsumowanie zaleceń dotyczących hipercholesterolemii rodzinnej wg Międzynarodowej Fundacji FH (2014 r.).....	66
Tab. 18. Klasyfikacja zaleceń i dowodów naukowych wg Międzynarodowej Fundacji FH (2014 r.)	68
Tab. 19. Wytyczne dotyczące leczenia FH wg NICE 2014.	69
Tab. 20. Zestawienie danych dotyczących ewolokumabu.	78
Tab. 21 Działania niepożądane ewolokumabu.	82
Tab. 22. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r i charakterystyk produktów leczniczych ze strony URPLWMIPIB).....	83
Tab. 23. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.	86
Tab. 24. Zestawienie danych dotyczących ezetymibu.....	97
Tab. 25. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – ezetymib.....	101

Tab. 26. Wnioskowana cena preparatów Repatha®.....	107
Tab. 27. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	110
Tab. 28 Ceny ezetymibu, fibratów i statyn zgodnie z Obwieszczeniem MZ na lipiec-sierpień 2015.	113

Spis rycin

Ryc. 1. Rozpowszechnienie występowania podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi (TC \geq 5,0 mmol/l) wg WHO w 2008 r.	21
Ryc. 2 Przyczyny zgonów w Polsce wg WHO 2014.	23
Ryc. 3 Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce wg badania NATPOL 2011.	24
Ryc. 4 Zmiana rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce między 2002 i 2011 r. na wg NATPOL PLUS i NATPOL 2011.,	24
Ryc. 5 Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej wg badania WOBASZ.	25
Ryc. 6 Odsetek pacjentów z hipercholesterolemią (TC > 190 mg/dl) w różnych grupach wiekowych w badaniu POLSCREEN (pacjenci POZ).	28
Ryc. 7 Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych).	33
Ryc. 8. Liczba chorych leczonych wysokimi dawkami statyn w latach 2008-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2017-2021.	36
Ryc. 9. Liczba chorych leczonych statynami w latach 2008-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2017-2021.	37
Ryc. 10. Ocena ryzyka i leczenie modyfikujące poziom lipidów w prewencji chorób sercowo-naczyniowych wg NICE 2015.	59
Ryc. 11 Leczenie hipercholesterolemii u pacjentów stosujących statyny w przypadku wystąpienia objawów mięśniowych lub podwyższenia stężenia kinazy kreatynowej wg Kanadyjskiej Grupy Roboczej (2011/2013).	74
Ryc. 12. Liczba chorych leczonych ezetymibem w latach 2010-2014 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2017-2021.	98
Ryc. 13. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w populacjach o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończone zgonem) wystąpienia twardych punktów końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych.	111
Ryc. 14. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w populacjach o małym ryzyku sercowo-naczyniowym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończone zgonem) wystąpienia twardych punktów końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych.	112

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne HTA. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765> [stan na 12.07.2015 r.].
- ² World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. Poland. http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1 [stan na 25.07.2015 r.].
- ³ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html> [stan na: 31.07.2015 r.].
- ⁴ Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Koziarkiewicz A, Opolski G, Poloński D, Stokwiszewski J, Wierucki Ł, Wojtyniak B, Wysocki M, Zdrojewski T. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. <http://www.pzh.gov.pl>. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html> [stan na: 31.07.2015 r.]. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html> [stan na 13.07.2015 r.].
- ⁵ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
- ⁶ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
- ⁷ Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther*. 2009 Feb;31(2):236-44.
- ⁸ Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2006 Aug;95(8):393-404.
- ⁹ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.
- ¹⁰ Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006 May 13;332(7550):1115-24.
- ¹¹ Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 1;51(1):37-45.

- ¹² Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):453-63.
- ¹³ Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, Austin PC, Pilote L. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ.* 2005 Apr 26;172(9):1187-94.
- ¹⁴ Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ, Deedwania P, Kastelein JJ, Waters DD. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation.* 2012 Apr 24;125(16):1979-87.
- ¹⁵ Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
- ¹⁶ Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):238-48.
- ¹⁷ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003 Jun 28;326(7404):1423.
- ¹⁸ Stern RH, Yang BB, Hounslow NJ, MacMahon M, Abel RB, Olson SC. Pharmacodynamics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2000 Jun;40(6):616-23.
- ¹⁹ Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003 Jul 15;92(2):152-60.
- ²⁰ Toth PP. Drug treatment of hyperlipidaemia: a guide to the rational use of lipid-lowering drugs. *Drugs.* 2010 Jul 30;70(11):1363-79.
- ²¹ Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol.* 2012 Jul-Aug;6(4):303-9.
- ²² Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

- ²³ Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014 May-Jun;8(3 Suppl):S58-71.
- ²⁴ Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Apr;6(4):447-70.
- ²⁵ Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013 Oct;27(5):465-79.
- ²⁶ Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis*. 2012 Oct 22;11:140.
- ²⁷ Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of lipid-modifying agents, 2009. AHRQ. Publication No. 09-EHC024-EF. September 2009.
- ²⁸ Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cífková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. 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*. 2015 Feb 16.
- ²⁹ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS). Opracowane przy specjalnym udziale Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji. *Kardiolog. Pol*. 2011; 69, supl. IV: 143-200, tłumaczenie polskie.
- ³⁰ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818.
- ³¹ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- ³² Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012 Dec;19(4):403-88.

- ³³ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
- ³⁴ Lau DCW, Gupta M, Pearson GJ. New Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Dyslipidemia. http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/files/2010/02/Dyslipidemia_Guidelines_Feb2010.pdf [stan na 12.07.2015 r.].
- ³⁵ Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, Grajek S, Gumprecht J, Imiela J, Jankowski P, Kasprzak JD, Mamcarz A, Narkiewicz K, Rynkiewicz A, Siebert J, Tykarski A, Wożakowska-Kapłon B, Zdrojewski T. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8(1), 1–4.
- ³⁶ Lewartowski B. PCSK9 – początek przełomu w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy? *Kardiologia Polska* 2009; 67: 782-786.
- ³⁷ 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: 1264-72.
- ³⁸ Folsom AR, Peacock JM, Boerwinkle E; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Variation in PCSK9, low LDL cholesterol, and risk of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):211-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.011.
- ³⁹ Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 May 6;10:263-70.
- ⁴⁰ Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Aug 4;111(31-32):523-9.
- ⁴¹ Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, Filipiak KJ, Guzik T, Idzior Waluś B, Imiela J, Jankowski P, Kłosiewicz Latoszek L, Limon J, Myśliwiec M, Opolski G, Steciwko A, Stępińska J, Zdrojewski T. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. *Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska* 2013;71(1):107-11.
- ⁴² Cybulska B. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych - cz. IV.III Raport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA) 2003 wg Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No. 02-5215, September 2002. <http://www.mp.pl/artykuly/14970> [stan na 10.07.2015 r.].
- ⁴³ Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet*. 2015 Jan 28;8:27-36.

⁴⁴ World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. CHOL_01: Raised total cholesterol (≥ 5.0 mmol/L) (crude estimate). http://apps.who.int/gho/data/node.imr.CHOL_01?lang=en [stan na 19.07.2015 r.].

⁴⁵ World Health Organization. Blood Cholesterol, 2008. http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/atlas.html [stan na 19.07.2015 r.].

⁴⁶ World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Mean total cholesterol trends (age-standardized estimate) Global. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.GLOBAL12469?lang=en> [stan na 19.07.2015 r.].

⁴⁷ World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf?ua=1 [stan na 20.03.2015 r.].

⁴⁸ World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. Updated January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> [stan na 11.07.2015 r.].

⁴⁹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Issued: July 2014 last modified: January 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf> [stan na 19.07.2015 r.].

⁵⁰ Lee MS, Flammer AJ, Kim HS, Hong JY, Li J, Lennon RJ, Lerman A. The prevalence of cardiovascular disease risk factors and the Framingham Risk Score in patients undergoing percutaneous intervention over the last 17 years by gender: time-trend analysis from the Mayo Clinic PCI Registry. *J Prev Med Public Health*. 2014 Jul;47(4):216-29.

⁵¹ Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e6-e245.

⁵² Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, Raidó Quintana EM, Pomares Sajkiewicz M, Altés Boronat A, Alvarez Pérez B, Piñol Forcadell P, Rovira España M, Oller Colom M. Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Apr;58(4):367-73.

⁵³ Huerta JM, Tormo MJ, Gavrila D, Navarro C. Cardiovascular risk estimated after 13 years of follow-up in a low-incidence Mediterranean region with high-prevalence of cardiovascular risk factors. *BMC Public Health*. 2010 Oct 25;10:640.

⁵⁴ Hata J, Kiyohara Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia. *Circ J*. 2013;77(8):1923-32. Epub 2013 Jul 11.

- ⁵⁵ Kulesh SD, Filina NA, Frantava NM, et al. Incidence and case-fatality of stroke on the East border of the European union: The Grodno Stroke Study. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2726-30.
- ⁵⁶ Rocha T, Rocha E, Alves AC, Medeiros AM, Francisco V, Silva S, Mendes Gaspar I, Rato Q, Bourbon M. Cardiovascular risk profile of high school students: a cross-sectional study. *Rev Port Cardiol*. 2014 Sep;33(9):525-34.
- ⁵⁷ Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Warszawa 2011. http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf [stan na 18.07.2015 r.].
- ⁵⁸ World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. CHOL_06: Raised total cholesterol (≥ 6.2 mmol/L) (crude estimate). http://apps.who.int/gho/data/node.imr.CHOL_06?lang=en [stan na 19.07.2015 r.].
- ⁵⁹ Broda G, Rywik S. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. *Kardiologia Polska*. 2005;63:6 (supl. 4).
- ⁶⁰ World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. Poland. http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1 [stan na 25.07.2015 r.].
- ⁶¹ Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Gaciong Z, Jędrzejczyk T, Solnica B, Pencina M, Drygas W, Wojtyniak B, Grodzicki T, Piwoński J, Wyrzykowski B. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol*. 2013;71(4):381-92.
- ⁶² Stępińska J, Solnica B, Kulpa J, Jankowski P, Kalarus Z, Opolski G, Sitkiewicz D. Konieczność ujednoczenia wartości docelowych wyników badań lipidowych w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce. *Diagnostyka Laboratoryjna*. 2012;48;4:473-474.
- ⁶³ Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, Konarski R, Manikowski A, Wołkiewicz E, Jakubowski Z, Łysiak-Szydłowska W, Bautembach S, Wyrzykowski B. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol*, 2004, 61, IV-5-IV-19.
- ⁶⁴ Rywik S, Kupść W, Piotrowski W, Broda G, Piwoński J, Kurjata P, Waśkiewicz A, Gaździk D w imieniu wykonawców programu WOBASZ. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Założenia metodyczne oraz logistyka. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 6 (supl. 4).
- ⁶⁵ Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M, Kozakiewicz K, Kaczmarczyk-Chałas K, Tykarski A, Gaździk D, Zdrojewski T. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 6 (supl. 4).
- ⁶⁶ Piwońska A, Piotrowski W, Broda G. Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in the Polish population and medical care. Results of the WOBASZ study. *Kardiologia Polska* 2010; 68, 6: 672–677.
- ⁶⁷ Filipiak KJ. Leczenie hiperlipidemii wyłącznie statynami. *Puls Medycyny*. 2006. <http://pulsmedycyny.pl/2579959,29477,leczenie-hiperlipidemii-wylacznie-statynami> [stan na 13.04.2015 r.].

⁶⁸ Podolec P, Karch I, Pająk A, Kopeć G, Broda G, Drygas W, Rynkiewicz A, Zdrojewski T, Cieśliński A. Przegląd polskich badań epidemiologicznych w kardiologii. *Kardiologia Polska* 2006; 64: 1031-1037.

⁶⁹ Program Pol-MONICA BIS Warszawa. Stan zdrowia ludności Warszawy w 2001 r. Cześć I. Podstawowe wyniki badania przekrojowego. Biblioteka Kardiologiczna nr 79. Instytut Kardiologii, Warszawa 2002.

⁷⁰ Program Pol-MONICA BIS Kraków. Stan zdrowia ludności woj. tarnobrzesckiego w 2001 r. Cześć III. Podstawowe wyniki badania przekrojowego. Biblioteka Kardiologiczna nr 82. Instytut Kardiologii, Warszawa 2002.

⁷¹ Kozela M, Doryńska A, Stepianiak U, Szafraniec K, Topór-Mądry R, Misiowiec W, Bobak M, Pająk A. Perceived control as a predictor of cardiovascular disease mortality in Poland. The HAPIEE study. *Cardiol J.* 2015 Jan 15. [Epub ahead of print].

⁷² PONS: dane zamieszczone na stronie internetowej.

http://www.projectpons.pl/pl_pages.html,14,1,pobierz [stan na 14.04.2015 r.].

⁷³ Broda G, Cieśliński A, Rywik S, Adamus J, Rynkiewicz A. POLSCREEN – zdefiniowanie problemu, cele i metodyka badania w: Cieśliński A, Pająk A, Podolec P, Rynkiewicz A (red.). *Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej POLSCREEN*. Poznań, Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2006.

⁷⁴ Szostak WB, Cybulska B. Wzpoproszechnienie hipercholesterolemii wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w: Cieśliński A, Pająk A, Podolec P, Rynkiewicz A (red.). *Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej POLSCREEN*. Poznań, Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2006.

⁷⁵ Wierucki Ł, Zdrojewski T, Mogilnaya I, Zarzeczna-Baran M, Wizner B, Mędraś M, Popowski P, Jędrzejczyk T, Rutkowski M, Grodzicki T, Wyrzykowski Bogdan. Polski Projekt 400 Miast — wyniki badań pilotażowych. *Arterial Hypertension* 2004, vol. 8, no 5: 307–317.

⁷⁶ Kowalski J, Kos M, Gburek J, Wrocławski W, Pawlicki L. Risk factors and coronary heart disease prevention in selected Łódź population--part II. *Pol Merkur Lekarski.* 2005 Dec;19(114):749-53.

⁷⁷ Kozela M, Szafraniec K, Broda G, Cichocka I, Drygas W, Gąsior Z, Grodzicki T, Janion M, Szpak A, Wizner B, Wolfshaut-Wolak R, Zdrojewski T, Pająk A; POLKARD Study Group. Detection and treatment of hypercholesterolemia in primary health care. Results of the POLKARD program of the Ministry of Health of the Republic of Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(4):154-61.

⁷⁸ Pędziński B, Kurianiuk A, Pędziński W, Szpak A. Ocena zagrożenia chorobami układu krążenia w oparciu o realizację programu profilaktyki w podstawowej opiece zdrowotnej. *Probl Hig Epidemiol* 2011, 92(3): 397-402.

⁷⁹ Maniecka-Bryła I, Bryła M, Maciak A. Rozpowszechnienie zaburzeń gospodarki lipidowej wśród uczestników Programu Profilaktyki Wczesnego Wykrywania Chorób Układu Krążenia w mieście średniej wielkości. *Medycyna Ogólna*, 2010, 16 (XLV), 3.

- ⁸⁰ Bogdański P, Musialik K, Pupek-Musialik D. Skuteczność terapii zaburzeń lipidowych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2013;4(1):1-12.
- ⁸¹ Sliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M, Siebert J, Mamcarz A. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiologia Pol*. 2013;71(3):253-9.
- ⁸² Jankowski P, Kloch-Badełek M, Dębicka-Dąbrowska D. Lipid-lowering drugs and control of hypercholesterolemia in Poland: recent evidence. *Polskie archiwum medycyny wewnętrznej* 2011; 121 (5).
- ⁸³ Steciwko A, Opolski G, Lubieniecka M, Mastalerz-Migas A. Charakterystyka projektu OSLO – POL – doniesienie wstępne. *Family Medicine & Primary Care Review* 2011, 13, 2: 244–246.
- ⁸⁴ Filipiak KJ, Szymański FM, Steciwko A, Opolski G. Ocena skuteczności leczenia dyslipidemia w Polsce – wyniki badania OSLO-Pol. *Medycyna faktów*. 2011;4;(3);6-11.
- ⁸⁵ Banasiak W, Pociupany R, Wilkins A, Ponikowski P. Characteristics of patients with coronary artery disease managed on an outpatient basis in the population of Poland. Results of the multicentre RECENT trial. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 2.
- ⁸⁶ Pietrasik A, Starczewska M, Nita K, Szulczyk R, Filipiak KJ, Opolski G. Standard podstawowej opieki kardiologicznej w zakresie prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w warunkach ambulatoryjnych — doniesienie wstępne programu POLKARD-SPOK. *Choroby Serca i Naczyn* 2004, tom 1, nr 1, 1–9.
- ⁸⁷ Pietrasik A, Starczewska ME, Głównczyńska R, Rdzanek A, Filipiak K, Jakubczyk M, Łatek M, Opolski G. Leczenie choroby wieńcowej – polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przewodnik Lekarza* 2006;6: 52-58.
- ⁸⁸ Pres D, Gąsior M, Lekston A, Gierlotka M, Hawranek M, Tajstra M, Buchta P, Słonka G, Poloński L. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol level on admission and in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, with or without diabetes, treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiologia Polska* 2010; 68, 9: 1005–1012.
- ⁸⁹ Kowalski J, Kos M, Gburek J, Wrocławski W, Pawlicki L. Risk factors and coronary heart disease prevention in selected Łódź population--part II. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 Dec;19(114):749-53.
- ⁹⁰ Filipiak JK, Karpiński G, Grabowski M, Rdzanek A, Marchel M, Huczek Z, Postuła M, Głównczyńska R, Niewada M, Opolski G. Ocena częstości współwystępowania nadciśnienia tętniczego u 31 362 pacjentów z chorobą wieńcową wypisanych z polskich oddziałów kardiologicznych i internistycznych w 2002 roku — wyniki ankietowego badania STOK. *Arterial Hypertension* 2005, vol. 9, no 2: 126–131.
- ⁹¹ Kaess BM, Jozwiak J, Mastej M, Lukas W, Grzeszczak W, Windak A, Piwowarska W, Tykarski A, Konduracka E, Rygiel K, Manasar A, Samani NJ, Tomaszewski M. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart*. 2010 Jan;96(2):131-5.

⁹² Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(13):962-71.

⁹³ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(45):3478-90a.

⁹⁴ Walzer S, Travers K, Rieder S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013 May 3;5:189-92.

⁹⁵ Izar MC, Machado VA, Fonseca FA. Genetic screening for homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Appl Clin Genet.* 2010 Dec 8;3:147-57.

⁹⁶ Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Aug 4;111(31-32):523-9.

⁹⁷ Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004 Sep 1;160(5):407-20.

⁹⁸ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(45):3478-90a.

⁹⁹ Franke JG. Dutch national screening and disease management program for Familial Hypercholesterolemia (FH) – A model for Saudi Arabia? *J Saudi Heart Assoc.* 2009 Oct; 21(4): 259–260.

¹⁰⁰ Węgrzyn A, Lewandowski P, Taszner M., Gruchala M, Rynkiwicz A. Hipercholesterolemia rodzinna – problemy diagnostyczne i terapeutyczne chorych z bardzo wysokim ryzykiem. *Przewodnik Lekarza.* 2011; 1: 30–37.

¹⁰¹ Główny Urząd Statystyczny 2014. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-vi-2014-r-6,12.html> [stan na 27.05.2015 r.]

¹⁰² [REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, sierpień 2015.

¹⁰³ Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith S.C. Jr, Watson K,

Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013.

¹⁰⁴ Dane sprzedażowe NFZ. Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2008-2014 r. Tabele IV.13.1 Łączna sprzedaż leków w aptekach wg kodów EAN. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/> [dostęp 27.05.2015 r.]

¹⁰⁵ GRETL wersja 1.10.1. <http://www.kufel.torun.pl/> [dostęp 27.05.2015 r.]

¹⁰⁶ Statin intolerance survey: Identification and management of statin intolerance in clinical practice: a clinician survey. Introduction, methodology, and overview of results. PRMA Consulting Ltd.

¹⁰⁷ Górski B, Górski R. Wpływ zapalenia przyzębia na wybrane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Dent. Med. Probl.* 2011, 48, 3, 399–404.

¹⁰⁸ Wojakowski W, Hrycek E. Hipercholesterolemia. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/88295,hipercholesterolemia> [stan na 11.03.2015 r.]

¹⁰⁹ Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362: 717–31.

¹¹⁰ Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej. Hipercholesterolemia rodzinna - definicja, patofizjologia, rozpoznanie. http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54 [stan na 16.04.2015 r.]

¹¹¹ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2010. <http://wszedukacja.pl/content/uploads/2012/04/Rocznik-demograficzny-2010.pdf> [stan na: 31.07.2015 r.]

¹¹² Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2011. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_statystyczny_rp_2011.pdf [stan na: 31.07.2015 r.]

¹¹³ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2012. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2012.pdf [stan na: 31.07.2015 r.]

¹¹⁴ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2013,3,7.html> [stan na: 31.07.2015 r.]

¹¹⁵ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html> [stan na: 31.07.2015 r.]

¹¹⁶ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.

- ¹¹⁷ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423.
- ¹¹⁸ Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol*. 2012 Jul-Aug;6(4):303-9.
- ¹¹⁹ De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, Marchioli R. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55(3):198-211.
- ¹²⁰ Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 24;163(6):669-76.
- ¹²¹ Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1855-62.
- ¹²² Jędrusik P. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. Tłumaczenie: Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. I: S 1–S 100.
- ¹²³ Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):485-94.
- ¹²⁴ Cannon CP. IMPROVE-IT Trial: A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome. Presented at the American Heart Association 2014 Scientific Sessions; Chicago, IL; November 17, 2014.
- ¹²⁵ Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142:105-112.

- ¹²⁶ Idzior-Waluś B, Sanak M, Starzyk J, Czarnecka D, Waluś-Miarka M. Autosomalna dominująca hipercholesterolemia – niedoceniony problem diagnostyczny i kliniczny. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1015-1022.
- ¹²⁷ Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3956-64.
- ¹²⁸ PFP. Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii (Aktualizacja 03.2012). <http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2> [stan na 16.04.2015 r.].
- ¹²⁹ World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, 1998.
- ¹³⁰ Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015 Mar 15. [Epub ahead of print].
- ¹³¹ Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Lighezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015 Mar 16;11(1):1-23.
- ¹³² Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1;36(17):1012-1022. Epub 2015 Feb 18.
- ¹³³ Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014 May-Jun;8(3 Suppl):S72-81.
- ¹³⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. August 2008. NICE clinical guideline 71. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/guidance-identification-and-management-of-familial-hypercholesterolaemia-pdf> [stan na 18.03.2015 r.].
- ¹³⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. Quick reference guide. August 2008. <http://www.iqanda-cme.com/assets/pdf/NICE%20Quick%20Reference%20Guide.pdf> [stan na 18.07.2015 r.].
- ¹³⁶ Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance:

proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol.* 2011 Sep-Oct;27(5):635-62.

137 Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol.* 2013 Dec;29(12):1553-68.

138 Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol.* 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.

139 QRISK®2-2014 risk calculator. <http://www.qrisk.org/> [stan na 17.07.2015 r.].

140 National Institute for Health and Clinical Excellence. Cardiovascular disease prevention overview. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/cardiovascular-disease-prevention> [stan na 17.03.2015 r.].

141 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-3025.

142 Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(4):368-74.

143 National Institute for Health and Clinical Excellence. Review of Clinical Guideline (CG71) - Identification and management of familial hypercholesterolaemia. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/documents/cg71-familial-hypercholesterolaemia-review-proposal2> [stan na 18.07.2015 r.].

144 National Institute for Health and Clinical Excellence. CG71: Familial hypercholesterolaemia GE document, November 2014. <http://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3a%2f%2fwww.nice.org.uk%2fnicemedia%2flive%2f12048%2f70137%2f70137.pdf> [stan na 18.07.2015 r.].

145 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl> [stan na 3.08.2015 r.].

146 Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk> [stan na 3.08.2015 r.].

147 All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [stan na 3.08.2015 r.].

¹⁴⁸ Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr/ [stan na 3.08.2015 r.].

¹⁴⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/> [stan na 3.08.2015 r.].

¹⁵⁰ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> [stan na 3.08.2015 r.].

¹⁵¹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/repatha> [stan na 3.08.2015 r.].

¹⁵² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag498> [stan na 3.08.2015 r.].

¹⁵³ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

¹⁵⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2012 poz. 388. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [stan na 25.07.2015 r.].

¹⁵⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-czerwca-2015-r.> [stan na 3.08.2015 r.].

¹⁵⁶ URPLW MiPB. <http://leki.urpl.gov.pl/index.php> [stan na 25.07.2015 r.].

¹⁵⁷ Terlecki M, Bała M, Jaeschke R. Czy fibraty zmniejszają ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych? Medycyna Praktyczna. 2011; Sty. <http://www.mp.pl/artykuly/57178> [stan na 17.06.2015 r.].

¹⁵⁸ URPL. Ezetrol (ezetymib). Charakterystyka Produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Ezetrol_tabl_10mg.pdf [stan na 27.07.2015 r.].

¹⁵⁹ Sniderman AD, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. J Intern Med. 2006 May;259(5):455-61.

¹⁶⁰ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na: 24.07.2015 r.].

¹⁶¹ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Warszawa, dnia 15 września 2014 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220> [dostęp 22.07.2015 r.].