

Farmakoterapia w dyslipidemiach

Pharmacotherapy in dyslipidemias

professeur titulaire Krzysztof L. Krzystyniak¹, lek. med. Mariusz Gierba², dr n. med. Andrzej Marszałek³

¹ Université du Québec à Montréal, Québec, Kanada

² Ordynator Oddziału Kardiologiczno-Internistycznego,
Podhalański Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Nowym Targu

³ Dyrektor medycyny Synevo Polska

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 25.02.2015

Słowa kluczowe: dyslipidemia, hipercholesterolemia, statyny, ezetymib, lopidamid, lipomersen, lipoproteinowe cząstki niskiej gęstości-cholesterol (LDL-C), lipoproteinowe cząstki wysokiej gęstości-cholesterol (HDL-C), choroby sercowo-naczyniowe (CVD), miażdżycyca, otyłość, zespół metaboliczny, niewydolność serca, zawał serca.

Streszczenie: Dyslipidemia jest powszechnie występującym zaburzeniem gospodarki lipidowej, które prowadzi do lipotoksyczności, zespołu metabolicznego, dysfunkcji nerek i nadciśnienia, przedwczesnych schorzeń naczyń wieńcowych i wysokiego ryzyka zawału serca. Farmakoterapia obniżania stężenia lipidów (LLT) jest kluczowa w genetycznie uwarunkowanej hipercholesterolemii rodzinnej (FH) i innych typach dyslipidemii.

Key words: dyslipidemia, hipercholesterolemia, statins, ezetimibe, lopidamide, lipomersen, low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), cardiovascular diseases (CVD), atherosclerosis, obesity, metabolic syndrome.

Abstract: Dyslipidemia (hyperlipidemia) is the most common disorder of lipid metabolism that leads to lipotoxicity, metabolic syndrome, renal dysfunction and hypertension, premature coronary artery disease, including high risk of heart failure. Lipid-lowering treatment (LLT) is the key pharmacotherapy in genetic disorder of severe familial hypercholesterolemia (FH) and other types of dyslipidemia.

Wprowadzenie

Dyslipidemia (hiperlipidemia) jest objawem zaburzenia gospodarki lipidowej organizmu człowieka. W popularnych ujęciach dyslipidemię określa się jako „przebywanie tłuszczu tam, gdzie go nie powinno być”. Nazwa dotyczy objawów, lecz nie tłumaczy przyczyn. Dyslipidemia to zaleganie tłuszczu w wątrobie, mięśniach, wysokie stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu krwi, wysokie stężenie cholesterolu całkowitego. Nawet niewielkie lokalne odkładanie tłuszczu ektopowego wokół serca,

nerek, otłuszczenie okołonaczyniowe, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dysfunkcji tych narządów i naczyń [1]. Przykładowo u osób z wysokim stężeniem cholesterolu LDL-C (*low-density lipoprotein-cholesterol*) ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej serca wzrasta 5-8-krotnie w odniesieniu do populacji ogólnej. Równie wysokie jest zagrożenie narządowymi powikłaniami miażdżycy, takimi jak udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych czy niewydolność nerek w hipercholesterolemii. Uwapnienie naczyń wieńcowych oraz obecność zmian miażdżycowych w CT identyfikuje osoby z hipercholesterolemią, które mają zna-

cząco podwyższone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i wymagają bardziej intensywnej terapii obniżającej stężenie lipidów. Należy jednak zaznaczyć, że brak takich zmian nie zwalnia z obowiązku wdrożenia leczenia.

Długotrwałe skuteczne leczenie farmakologiczne nieprawidłowego metabolizmu lipidów jest jednym z najbardziej aktualnych wyzwań współczesnej medycyny. Na międzynarodowym rynku farmakologicznym jest dużo leków obniżających stężenie lipidów i cholesterolu, wśród których pierwszeństwo zdobyły statyny. Zasadność obniżania stężenia lipidów LLT (*lipid-lowering treatment*) w hipercholesterolemii rodzinnej wykazano już w obszernych wieloletnich badaniach klinicznych z lat 80. i 90. XX w., jak LRC-CPPT (*Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*) oraz 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*). Równoległe nieustannym zainteresowaniem cieszą się rozmaite odmiany „diet odchudzających”, w połączeniu z programami ćwiczeń fizycznych, jak również nie zawsze rozsądne manipulacje składnikami odżywiania.

W świetle obszernych danych *Emerging Risk Factors Collaboration* z 2009 r., niskie stężenie HDL-C w surowicy krwi jest bezsprzecznie uznanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano również odwrotną zależność pomiędzy ryzykiem udaru a stężeniem HDL-C. Dokładniej przyjmuje się współudział dwóch niezależnych czynników ryzyka: wysokiego poziomu triglicerydów (> 150 mg/dl) i niskiego poziomu frakcji HDL cholesterolu (< 40 mg/dl). Współudział tych dwóch czynników określany jest coraz częściej jako „dyslipidemia miażdżycowa” (*atherogenic dyslipidemia*) [2]. Jednak istnieją kontrowersje, które zostały pogłębione przez niedawne obszerne badania AIM-HIGH oraz dal-OUTCOMES. Wynika z nich, że biologiczne właściwości cząstek HDL mogą być

utracone. Przykładowo osoby z mutacją/niedoborem enzymu CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) charakteryzują się wysokim poziomem HDL-C, lecz nie są chronione przed miażdżycą. Głębokie zmiany składu i funkcji HDL-C, przy niezmiennych parametrach wymiany cholesterolu, stwierdzono u starszych osób (> 65 lat) [3]. Związane z wiekiem zmiany składu HDL-C to przede wszystkim redukcja zawartości białka apoE i trzykrotny wzrost zawartości białka amyloidu A (SAA1, SAA2). Zmiany te wiążą się przypuszczalnie z utratą właściwości przeciwmiażdżycowych HDL, tzn. z upośledzeniem przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych funkcji cząstek HDL-C, które u starszych osób mają niższy poziom enzymu paraoksonazy 1, są szybciej fagocytowane przez makrofagi.

Terapia obniżania poziomu lipidów LLT (leczenie hipolipemizujące) w literaturze specjalistycznej jest określeniem równoznacznym z leczeniem dyslipidemii, w tym heterozygotycznej, oraz bardzo ciężkiej postaci homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii (FH, *familial hypercholesterolemia*). Ciężkie przypadki FH (typowane do aferezy) charakteryzują się wysokim stężeniem cholesterolu LDL-C, niemniej duże znaczenie przypisuje się również innym czynnikom ryzyka, jak przewlekły nikotynizm, nadciśnienie, cukrzyca. U pacjentów z ciężkimi przypadkami FH znacząco wzrasta ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Postulowana jest intensywna terapia LLT również u młodych ludzi. Jako kryterium ciężkiej FH zaproponowano wysokie stężenie LDL-C rzędu 8 mmol/l (309 mg/dl) przed leczeniem LLT, lżejsze przypadki przypisano o połowę mniejszym wartościom LDL-C (4,7 mmol/l). Częstość występowania ciężkich przypadków heterozygotycznej FH oszacowano na 1:3000 (dane holenderskie), przy prewalencji tego schorzenia 1:300; niemniej jednak punkt odcięcia

8 mmol/l LDL-C może być zbyt wysoki i nie musi obejmować wszystkich ciężkich przypadków u młodych mężczyzn w wieku 20-30 lat. Dane te są zdecydowanie wyższe od szacunków występowania ciężkich przypadków heterozygotycznej postaci FH w USA, rzędu 1:10-tys. – 1:50-tys. [4].

Statyny

Aktualnie terapią pierwszego wyboru w leczeniu hiperlipidemii jest podawanie statyn [5]. Roczna sprzedaż statyn przekracza dziesiątki miliardów dolarów, czyniąc tę grupę leków najpopularniejszymi. Statyny działają jako inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA), hamując konwersję HMG-CoA do mewalonianu i syntezę cholesterolu w hepatocytach.

W niedawnej metaanalizie (165 tys. osób z wysokim ryzykiem udaru) wykazano zmniejszenie liczby przypadków udaru o 18% dzięki terapii statynami [6]. W badaniach duńskich, którymi objęto 89 700 pacjentów w okresie ok. 5 lat (56 tys. pacjentów po pierwszym zawale), stwierdzono korzystny wpływ terapii statynami, objawiający się zmniejszeniem ryzyka migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) [7].

W dwóch badaniach brytyjskich, w których porównywano efekt placebo i skutki uboczne statyn, stwierdzono podwyższenie ryzyka cukrzycy typu 2 z powodu terapii statynami o 0,5%, przy jednoczesnej redukcji zgonów odpowiednio o 0,5% (46 tys. pacjentów) i 1,4% (37 tys. pacjentów) [8]. Występowanie innych objawów ubocznych, takich jak nudności, bezsenność, bóle mięśni, zmęczenie, było porównywalne w obydwu grupach pacjentów, tzn. w grupie placebo i grupie chorych otrzymujących statyny.

Właściwości przeciwzapalne statyn są udokumentowane ok. 30% obniżeniem pozio-

mu białka ostrej fazy CRP (*C-reactive protein*), jakkolwiek istnieją różnice w skuteczności ich działania. W metaanalizie wyników stwierdzono redukcję poziomu CRP rzędu 15% – prawastatyna, 22% – simwastatyna, 35% – suwastatyna, 39% – atorwastatyna [9]. Warto tu wspomnieć, że z metaanalizy terapeutycznych efektów prawastatyny wynika, iż bezpieczeństwo i skuteczność tego leku są porównywalne z efektami simwastatyny [10].

Statyny stosowane łącznie z inhibitorem PCSK9 potencjalnie mogą przynieść większe korzyści terapeutyczne. W jednym z badań efekt terapeutyczny 80 mg atorwastatyny został znacznie podwyższony przez dodanie inhibitora PCSK9; zanotowano 73% redukcję stężenia LDL-C w porównaniu do 17% redukcji LDL-C po podaniu jedynie 80 mg atorwastatyny [11].

Znane działania niepożądane statyn to miopatie, z rabdomiolizą włącznie. Ceriwestatyna została wycofana z powodu częstego wywoływania rabdomiolizy. Z perspektywy ponad ćwierćwiecza stosowania statyn, w opinii amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) działanie zdrowotne statyn, jako leków obniżających ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, jest oczywiste. Niemniej jednak agencja FDA zaproponowała niedawno nowe etykietowanie statyn oraz precyzyjniejsze wyjaśnienie skutków ubocznych działania tej grupy leków. U osób przyjmujących statyny nadal nie jest wymagane rutynowe badanie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu krwi. Procedurę tę uznano za nieefektywną w ocenie ryzyka rzadkich powikłań (uszkodzeń) wątrobowych, powstających pod wpływem statyn.

W wytycznych leczenia dyslipidemii (2011 r.) zalecane są badania krwi oceniające bezpieczeństwo, w tym wyjściowe wartości aminotransferazy alaninowej ALT i kinazy kreatynowej CK, w celu identyfikacji ograniczonej liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia sta-

tykami. Predykcijna wartość CK jest wątpliwa w przypadkach uszkodzenia mięśni, przy nadmiernym wysiłku mięśniowym, jak np. triathlon, maraton [12]. Jednak zaleca się niezwłoczną ocenę wartości CK oraz przerwanie leczenia (przy ponad 5-krotnym przekroczeniu wartości referencyjnych CK) u pacjentów zgłaszających się z bólami mięśni i ich osłabieniem, zwłaszcza w podeszłym wieku, z dużym ryzykiem miopatii. Ogólnie dowody potwierdzające, że stosowanie niektórych statyn wiąże się z objawami mięśniowymi (ale nie ze zmianami CK) lub zmianami enzymów wątrobowych, są ograniczone.

Rzadkie działania uboczne statyn, które wymagają wyszczególnienia, to: upośledzenie pamięci, podwyższone ryzyko wysokiego poziomu cukru i cukrzycy typu 2, niepożądane interakcje statyn, zwłaszcza w połączeniu z podawaniem fibratów. Zdaniem przedstawiciela FDA „ostrzeżenia te nie powinny jednak odstraszać pacjentów otrzymujących statyny”. Mówiąc ogólnie, intensywne leczenie statynami skutkujące osiągnięciem docelowych stężeń dla cholesterolu LDL-C, prowadzi do zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i redukcji incydentów sercowo-naczyniowych o ok. 30-35%. Pozostałe ryzyko szacowane jest na 65-70% – zostało nazwane rezydualnym i wiąże się z nim dyslipidemia aterogenna. Charakteryzuje się ona triadą zwiększonego stężenia triglicerydów, niskim stężeniem frakcji HDL-C i obecnością małych gęstych LDL-C.

Niacyna

To jeden z najstarszych leków hipolipemizujących. Ma bogatą literaturę dokumentującą działanie terapeutyczne tego leku, niemniej jednak w dobie statyn trudno wykazać ich mniejszy potencjał leczniczy względem niacyny [11]. Nie wykazano korzyści wzbogacenia terapii statynowej przez podawanie niacyny. Natomiast w badaniach porównawczych

ezetymibu i niacyny wykazano zbliżony efekt działania obydwu leków na zmiany grubości *intima media* tętnicy szyjnej CIMT (*carotid intima media thickness*).

Ezetymib (*ezetimibe*)

Jest to inhibitor białka NPC1L1 transportującego cholesterol. Podawany łącznie z statynami powoduje dodatkową redukcję wchłaniania cholesterolu, tym samym przyczyniając się do redukcji jego poziomu. Stosowanie ezetymibu łącznie ze statynami daje dodatkową redukcję LDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią. Potwierdzono również skuteczność działania ezetymibu w przypadkach miażdżycy. Okazało się, że statyny, obniżając syntezę cholesterolu, jednocześnie powodują kompensacyjny wzrost jego wchłaniania. Dodanie ezetymibu jako inhibitora wchłaniania cholesterolu dodatkowo polepsza działanie statyn. Europejskie Stowarzyszenie Miażdżycy EAS (*European Atherosclerosis Society*) rekomenduje łączne użycie statyn i ezetymibu u tych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, u których terapia ta skutkuje 60-70% redukcją stężenia LDL. W metaanalizie wyników 27 badań klinicznych, którymi objęto 21 tys. pacjentów z hipercholesterolemią, wykazano lepsze łączne działanie ezetymibu i statyn niż działanie statyn w monoterapii [14].

Lomitapid (*lomitapide*)

Ma właściwości inhibitora białka transportu mikrosomalnego triglicerydów MTTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) [14]. Białko MTTP jest niezbędne dla wytworzenia i sekrecji cząstek lipoproteinowych zawierających apolipoproteinę B (apoB). Całkowity niedobór białka MTTP (skrótowo: MTP) powoduje rzadką chorobę – abetalipoproteinemię. Ha-

mowanie syntezy białka MTTP jest zatem korzystne dla obniżenia poziomu lipoprotein zawierających apoB, szczególnie cząstek VLDL (*very low-density lipoprotein-cholesterol*), które są prekursorami cząstek LDL. Lomitapid został zarejestrowany w USA w 2012 r. w leczeniu ciężkiej hipercholesterolemii rodzinnej typu homozygotycznego HoFH. Podawanie 40 mg/dziennie lomitapidu pacjentom z rodzinną hipercholesterolemią w III fazie badań skutkowało 50% redukcją stężenia LDL cholesterolu. Mimo stwierdzonych skutków ubocznych w II fazie badań klinicznych, badania nad lomitapidem są kontynuowane [15]. W Unii Europejskiej lomitapid jest zalecany dla dorosłych z HoFH jako dodatek do diety niskotłuszczowej i innych specyfików obniżających poziom lipidów, łącznie z aferezą lub bez. Jest stosowany w pojedynczych doustnych dobowych dawkach od 5 mg do 60 mg. Znanym skutkiem ubocznym lomitapidu jest podwyższenie zawartości tłuszczu w wątrobie [14].

Inhibitory białka transportującego estry cholesterolu CETP (cholesteryl ester transfer protein)

Hamują przenoszenie estrów cholesterolowych z cząstek HDL do innych lipoprotein. W wyniku inhibicji wzrasta stężenie HDL-C. Do zaawansowanych badań klinicznych dopuszczone zostały cztery specyfiki: torcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, dalcetrapib [15]. Mimo zachęcających wyników, które osiągnął torcetrapib (trzykrotne podwyższenie stężenia HDL, 60% redukcja blaszek miażdżycowych), lek ten powodował poważne kardiologiczne skutki uboczne; badania kliniczne zostały przerwane. Wstrzymano dalsze badania dalcetrapibu [11]. Inhibitor CETP anacetrapib powodował 40% obniżenie stężenia LDL-C, nie wywołując zmian ciśnienia krwi, stężenia elektrolitów; natomiast

komplikacje sercowo-naczyniowe były podobne jak w grupie placebo [16].

Mipomersen

Lek ma właściwości inhibitora syntezy białka apolipoproteiny B. Został zatwierdzony przez amerykańską agencję FDA w leczeniu hipercholesterolemii o wysokim mianie LDL. Lek jest usuwany bezpośrednio przez nerki, a nie drogą cytochromowego metabolizmu w wątrobie, niezalecany w ciężkich powikłaniach nerkowych. Mipomersen podawany podskórnie w ilości 200 mg przez 26 tygodni spowodował obniżenie stężenia cholesterolu LDL-C o 47% [14]. Zasadą działania leku jest selektywne wy-ciszenie ekspresji genetycznej (*gene silencing*). Lek jest inhibitorem syntezy apolipoproteiny B (apoB). Białko apoB, syntetyzowane w wątrobie, jest integralnie wbudowane w cząstki VLDL, LDL i niezbędne dla ich funkcjonowania. Podawanie mipomersenu redukowało stężenie LDL o dodatkowe 25% u pacjentów z homozygotyczną odmianą choroby FH, jakkolwiek nie notowano przywrócenia fizjologicznego niskiego stężenia LDL-C, porównywalnego z kontrolą. W III fazie badań klinicznych mipomersenu docelowe stężenie LDL poniżej 100 mg/dl uzyskano u 76% pacjentów [17]. Lek powoduje ok. 10% podwyższenie zawartości tłuszczu w wątrobie i podwyższenie aktywności transaminaz w surowicy krwi. Brak danych kardiologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku [14].

Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne

Są stosowane jako inhibitory enzymu konwertazy subtylizyny/ keksyny typu 9 (PCSK9). Badania zostały przeprowadzone w klinikach w USA i w Kanadzie. Pacjenci (dorośli ze zdiagnozowaną rodzinną hipercholesterolemią

FH) przez 12 tygodni otrzymywali 150-300 mg anty-PCSK9. W II fazie badań klinicznych REGN727 (SAR 236553) wykazano dodatkową redukcję 50-60% LDL cholesterolu ponad działaniem statyn (łącznie z ezetymibem lub bez), u pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią FH, leczonych statynami [18]. Równolegle prowadzone są badania kliniczne przeciwciąfa AMG145 [15]. W perspektywie przewiduje się stosowanie przeciwciąfa u pacjentów nietolerujących statyn.

Tyroidomimetyki

Agonistycznie działające na beta-receptory tarczycy obecne w wątrobie, zostały dopuszczone do badań klinicznych jako potencjalne leki hipolipemiczne: eprotirom (KB2115, Karo Bio AB), sobetirom (QRX-431, QuatRx Paharmaceuticals), MBO7811 (Ligand Pharmaceuticals). Eprotirom powodował 7-32% redukcję stężenia LDL-C, bez istotnych dysfunkcji wątroby i mięśni [15].

Leki wiążące kwasy żółciowe

BAS (*bile acid sequestrants*) eliminują część kwasów żółciowych z krążenia jelitowo-wątrobowego. Przyjmuje się, że wątroba, zubożona o żółć, syntetyzuje ją z większym wykorzystaniem wątrobowych zasobów cholesterolu. Wzrost katabolizmu cholesterolu do kwasów żółciowych powoduje kompensacyjne zwiększenie wątrobowej aktywności enzymów syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu i zwiększone usuwanie LDL-C. Leki wiążące kwasy żółciowe cechują się występowaniem istotnych interakcji z wieloma powszechnie przepisywanymi lekami. Często występują objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcia, zaparcia, dyspepsja i nudności), nawet przy przyjmowaniu małych dawek, co ogranicza ich praktycz-

ne zastosowanie. Ponadto leki te mogą zwiększać stężenie triglicerydów (TG) u niektórych pacjentów. W pierwszych badaniach *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* wykazano, że redukcja stężenia LDL-C przy zastosowaniu cholestyraminy (średnio o 12,6 %) zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [19]. Kolesewelam może być lepiej tolerowany niż cholestyramina. Być może leki wiążące kwasy żółciowe w połączeniu z ezetymibem pozwolą na alternatywne leczenie pacjentów opornych na statyny i/lub nietolerujących statyn [20].

Perspektywy leczenia hipolipemizującego

Przyszłość długotrwałej terapii obniżenia stężenia lipidów w dyslipidemiach wiąże się ze zminimalizowaniem skutków ubocznych leczenia statynami, precyzyjnym oszacowaniem czynników ryzyka u pacjentów opornych na statyny [21] oraz rozwojem terapii alternatywnych [20, 22]. Istotnym spostrzeżeniem wydaje się powiązanie niskiego poziomu witaminy D z występowaniem mięśniowych skutków ubocznych u pacjentów leczonych statynami [23]. Warto też przypomnieć, że miopatie zgłaszane są jako najczęstsze ze znanych skutków ubocznych leczenia statynami (u ok. 10-25% pacjentów), jednak w badaniach *Jupiter Trial* u pacjentów leczonych 20 mg rosuwastatyny dolegliwości te były zgłaszane jednakowo często jak w grupie placebo (odpowiednio 16% i 15,4 % pacjentów) [8, 24]. Co więcej, wysoki poziom miopatii notowany w badaniach AFCAPS/ TexCAPs w leczeniu lowastatyną vs placebo (odpowiednio 62% i 60%) prowadzi do istotnego wniosku: chociaż u pewnej części pacjentów leczenie statynami powoduje miopatię [25], u typowego pacjenta w wieku 50-80 lat mogą występować dolegliwości mięśniowe niezależnie od podawania statyn [24]. © P

Piśmiennictwo:

1. Lim S, Meigs JB. (2013). Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol.* 169: 166-176.
2. Deplanque D, Amarenco P Blood lipids and stroke: What more can we do besides reducing low-density lipoprotein cholesterol? *Curr Atheroscler Rep.* 2011; 13:306-313.
3. Holzer M, Trieb M, Konya V, i in. Aging affects high-density lipoprotein composition and function. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1831:1442-1448.
4. Besseling J, Kindt I, Hof M, i in. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233: 219-223.
5. Stock J. New EAS consensus statement on FH: Improving the care of FH. *Atherosclerosis.* 2013; 231: 69-71.
6. Casella-Filho A, Chagas AC, Maranhão RC, i in. Effect of exercise training on plasma levels and functional properties of high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 1168-1172.
7. Bang CN, Gislason GH, Greve AM, Torp-Pedersen C, Køber L, Wachtell K. Statins reduce new-onset atrial fibrillation in a first-time myocardial infarction population: a nationwide propensity score-matched study. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21: 330-338.
8. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21:464-474.
9. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of atorvastatin versus rosuvastatin for reductions in C-reactive proteins. *Int J Cardiol.* 2012; 154: 78-95.
10. Jiang Z, Gong RR, Qiu L, i in. Efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Invest.* 2014; 34: 599-608.
11. Virsanger M, Underberg JA. New treatment approaches for dyslipidemia and its management. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013; 7: 395-400.
12. Krzysztyniak KL, Mucha D, Zięba H, Marszałek A. *Wyzwania ekstremalne. Granice wytrzymałości człowieka.* Warszawa: Wyd. Medyk; 2014.
13. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, i in. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2012; 223: 251-261.
14. Bandeali SJ, Daye J, Virani SS. Novel therapies for treating familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 382-392.
15. Drakopoulou M, Toutouzias K, Stefanadis C. Novel pharmacotherapies of familial hyperlipidemia. *Pharmacol Therapeut.* 2013; 139: 301-312.
16. Wilkinson MJ, Davidson MH Recent developments in the treatment of familial hypercholesterolemia: A review of several new drug classes. *Curr Treatm Opt Cardiovasc Med.* 2013; 15: 696-705.
17. Thomas GS, Cromwell WC, Shariq Ali S. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 2178-2184.
18. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, i in. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380:29-36.
19. Bays HE. Lowering low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med.* 2014; 7: 355-364.
20. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2014; 24: 1057-1066.
21. Wilkinson MJ, Laffin LJ, Davidson MH. Overcoming toxicity and side-effects of lipid-lowering therapies. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metabol.* 2014; 28: 439-452.
22. Cornier MA, Eckel RH. Non-traditional dosing of statins in statin-intolerant patients – is it Worth a try? *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17: 475-482.
23. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, i in. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated malacia – A systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol.* 2015; 178: 111-116.
24. Feingold KR Statin myopathy: A problem looking for solution. *Atherosclerosis.* 2015; 239: 85-86.
25. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL Statins and skeletal muscle toxicity: From clinical trial to everyday practice. *Pharmacol Res.* 2014; 88: 107-113.

Krzysztof L. Krzysztyniak
stefanball@medyk.com.pl