Najnowsze standardy diagnostyczne i terapeutyczne dyslipidemii

The latest diagnostic and therapeutic standards dyslipidemia

Katarzyna Grabańska, Matylda Kręgielska-Narożna, Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają niezmiennie główną przyczyną zgonów w Polsce oraz na świecie. Jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy są zaburzenia lipidowe. Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (EAS) oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w czerwcu 2011 roku przedstawiły kolejną aktualizację wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w dyslipidemii. Uwzględniają one tablice SCORE, jako praktyczne narzędzie służące do oszacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób zdrowych. Dużo uwagi poświęcono zaleceniom terapeutycznym, do których zaliczamy: leczenie niefarmakologiczne, które obejmuje modyfikację dietetyczną oraz zmianę stylu życia, między innymi zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia tytoniu oraz leczenie farmakologiczne. Uwzględniono również kwestię kontroli i monitorowania terapii hipolipemizującej. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, tom 3, nr 3, 115–124)

słowa kluczowe: wytyczne postępowania w zaburzeniach lipidowych EAS/ESC, dyslipidemie, leczenie

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are still leading cause of death in Poland and in the world. One of the major risk factors for atherosclerosis development is dyslipidemia. In June 2011 European Atherosclerosis Society (EAS) and European Society of Cardiology (ESC) presented updated guidelines for diagnostic and therapeutic dyslipidemia. They include SCORE boards as a practical tool for estimating total cardiovascular risk in healthy people.

Much attention was paid to therapeutic recommendations which include: non-pharmacological treatment including dietary modification and lifestyle changes, (increasing physical activity, smoking cessation) and pharmacological treatment. Additionally, the control and monitoring of lipid-lowering therapy was presented. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2012, tom 3, nr 3, 115–124)

key words: lipid metabolism disorders menagement guidelines EAS/ESC, dyslipidaemias, treatment

Adres do korespondencji:
lek. Katarzyna Grabańska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego UM im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854 93 77, faks: (61) 847 85 29

Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają niezmiennie główną przyczyną zgonów w Polsce oraz na świecie [1]. Optymalizacja kontroli czynników ryzyka rozwoju miażdżycy stanowi wyzwanie dla licznych towarzystw naukowych. Do modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zaliczamy: palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, niewłaściwe nawyki żywieniowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 oraz zaburzenia lipidowe [2, 3].

Wyniki badania NATPOL wskazują, że hipercholesterolemia występuje u 61% populacji, co odpowiada 18 mln Polaków

Zaburzenia lipidowe dotyczą osób z każdej grupy wiekowej. Wyniki badania NATPOL wskazują, że hipercholesterolemia występuje u 61% populacji, co odpowiada 18 mln Polaków. Niepokoi fakt, że u jedynie 8% przeprowadzono odpowiednie badania diagnostyczne i włączono leczenie hipolipemiczne [4].

Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (EAS, *European Atherosclerosis Society*) oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) w czerwcu 2011 roku przedstawiły kolejną aktualizację wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w dyslipidemii [5]. Jako praktyczne narzędzie służące do oszacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób zdrowych zalecane jest użycie tablic SCORE. Tablice te opracowano na podstawie danych pochodzących z dużej populacji i są reprezentatywne dla Europy. Dzięki ich użyciu możliwe jest określenie prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia sercowo-naczyniowego związanego z miażdżycą w okresie 10 lat. Tablice SCORE uwzględniają następujące czynniki ryzyka: płeć, wiek, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu [6]. Obecna skala została zmodyfikowano o stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) [5, 7, 8]. Zastosowanie tablic SCORE umożliwia zakwalifikowanie ocenianej osoby do jednej z czterech grup ryzyka sercowo-naczyniowego:

Jako praktyczne narzędzie służące do oszacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób zdrowych zalecane jest użycie tablic SCORE

1. Bardzo duże ryzyko. Pacjenci z jedną z następujących cech:
   - udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa (CVD, *cardiovascular disease*) za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych (takich jak koronarografia, obrazowanie metodami medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, wykazanie blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej w badaniu ultrasonograficznym), przebyty zawał serca (MI, *myocardial infarction*), ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndromem*), rewaskularyzacja wieńcowa [przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary interventions*), pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*)], inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar niedokrwienny mózgu, choroba naczyń obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*);
   - cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (takimi jak mikroalbuminuria);
   - przewlekła choroba nerek w stadium umiarkowanym lub ciężkim (CKD, *chronic kidney disease*) [filtracja kłębuszkowa (GFR, *glomerular filtration rate*) < 60 ml/min/1,73 m^2];
   - wyliczone 10-letnie ryzyko według SCORE ≥ 10%.
2. Duże ryzyko. Osoby, u których stwierdzono:
   - znacznie podwyższone poziomy pojedynczego czynnika ryzyka, takie jak dyslipidemia rodzinna lub ciężkie nadciśnienie tętnicze;
   - 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD według SCORE ≥ 5% i < 10%.
3. Umiarkowane ryzyko — 10-letnie ryzyko według SCORE w zakresie ≥ 1% i < 5%. Ryzyko to jest modulowane przez rodzinne obciążenie przedwczesną chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*),

brzuszną otyłość, model aktywności fizycznej, stężenia HDL-C, TG, hs-CRP, Lp(a), fibrinogen, homocysteinę, apo B i klasę społeczną.

4. Małe ryzyko — do kategorii małego ryzyka zalicza się osoby ze SCORE < 1% [5, 9].

Aktualne wytyczne ESC/EAS precyzyjnie definiują sytuacje kliniczne, w których powinno się przesiewowo wykonać ocenę pełnego profilu lipidowego. Obejmują one osoby z:

— cukrzycą typu 2;
— rozpoznaną chorobą układu krążenia;
— nadciśnieniem tętniczym;
— dodatnim wywiadem w kierunku nikotynizmu;
— BMI ≥ 30 kg/m^2 lub obwodem w talii > 94 cm u mężczyzn i > 80 cm u kobiet;
— dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnej choroby układu krążenia;
— przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną;
— przewlekłą chorobą nerek;
— rodzinną dyslipidemią w wywiadzie;
— mężczyzn > 40 rż. i kobiety > 50 rż. [5].

Przed podjęciem decyzji o włączeniu terapii hipolipemicznej konieczne jest oznaczenie: cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), triglicerydów (TG, *trigliceride*), cholesterolu frakcji HDL (HDL, *high density lipoprotein cholesterol*) oraz cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low density lipoprotein cholesterol*). Stężenia cholesterolu frakcji LDL-C wyliczane są za pomocą formuły Friedewalda:

$$LDL\text{-}C = TC - HDL\text{-}C - TG/2{,}2$$
dla stężeń w mmol/L;

$$LDL\text{-}C = TC - HDL\text{-}C - TG/5$$
dla stężeń w mg/dl.

Należy zaznaczyć, że powyższego wzoru nie można stosować, jeśli stężenie TG > 4,5 mmol/L lub > ~400 mg/dl [10]. W tym wypadku konieczne jest oznaczenie LDL-C metodą bezpośrednią. Omawiane wytyczne zwracają również uwagę na możliwość oznaczenia stężenia apoB oraz stosunek apoB/apoA, jako alternatywnych wskaźników zaburzeń lipidowych [11].

Zgodnie z rekomendacją próbkę krwi należy pobrać 12 godzin od ostatniego posiłku. Warunek ten jest istotny dla właściwej oceny TG. Do oznaczenia pozostałych parametrów — cholesterol całkowity, apo B, apo A1 i HDL-C nie trzeba być na czczo.

Niezwykle istotnym przed rozpoczęciem leczenia dyslipidemii jest wykluczenie wtórnych przyczyn dyslipidemii. Najczęściej spowodowane są one stylem życia (dieta, brak aktywności fizycznej itd.) oraz towarzyszącymi chorobami nerek, wątroby, zaburzeniami endokrynologicznymi czy też lekami (tab. 1) [12].

Przed podjęciem decyzji o włączeniu terapii hipolipemicznej konieczne jest oznaczenie: cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL oraz cholesterolu frakcji LDL

Niezwykle istotnym przed rozpoczęciem leczenia dyslipidemii jest wykluczenie wtórnych przyczyn dyslipidemii

Tabela 1

Przyczyny wtórne hiperlipidemii

Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki, zespół Cushinga
Choroby wątroby	Przewlekłe zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby, żółtaczka mechaniczna
Choroby nerek	Zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek
Leki	Glikokortykosteroidy, steroidy anaboliczne, leki moczopędne, witamina A, leki blokujące receptory β, leki przeciwdrgawkowe, doustne leki antykoncepcyjne
Choroby spichrzeniowe	Choroba Gauschera, choroba van Gierke
Inne przyczyny	Ostra przerywana porfiria, toczeń układowy, jadłowstręt psychiczny, otyłość, zwłaszcza trzewna, stan przewlekłego stresu

Tabela 2

Kryteria *Simon Broome Register Group*

Kryterium	Opis
A	Cholesterol całkowity (osoby < 16 rż. — > 260 mg/dl; osoby > 16 rż. — > 290 mg/dl) **lub** LDL-C (osoby < 16 rż. — > 155 mg/dl; osoby > 16 rż. — >190 mg/dl)
B	Żółtaki u probanta lub krewnego I stopnia
C	Obecność mutacji genu *LDLR* lub *APOB*
D	Zawał serca u krewnych I stopnia przed 60. rż. lub krewnych II stopnia przed 50. rż.
E	Stężenie cholesterolu całkowitego > 7,5 mmol/l (290 mg/dl) u krewnego I lub II stopnia
Rozpoznanie FH:	
	Pewne: kryteria A i B lub C
	Prawdopodobne: kryteria A i D lub A i E

Należy pamiętać, że podwyższone stężenie lipidów w dużej mierze uwarunkowane jest genetycznie, dziedziczenie najczęściej jest wielogenowe. Najczęściej występuje rodzinna hiperlipidemia mieszana (1/100 osób). Na hipercholesterolmię rodzinną wskazują: wczesne incydenty sercowo-naczyniowe (mężczyźni < 50 rż. i kobiety < 60 rż.) u pacjenta lub krewnych oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii. Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej przedstawiono w tabelach 2 i 3 [13–15].

CELE LECZENIA

Stężenie LDL-C jest głównym celem i wskaźnikiem skuteczności leczenia dyslipidemii. Spadek stężenia LDL-C o każdy 1,0 mmol/l odpowiada za 22-procentową redukcję zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych [16]. W tabeli 4 przedstawiono zalecenia dotyczące wartości docelowych LDL-C [5].

Stężenie LDL-C jest głównym celem i wskaźnikiem skuteczności leczenia dyslipidemii

LECZENIE

Integralną metodą każdego programu terapeutycznego u pacjenta z dyslipidemią jest leczenie niefarmakologiczne, które powinno obejmować modyfikację dietetyczną oraz zmianę stylu życia, między innymi zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia tytoniu [17, 18].

Leczenie niefarmakologiczne

Dieta

Liczne składniki diety mogą wpływać na stężenie poszczególnych frakcji lipoprotein we krwi. Ze wszystkich rodzajów lipidów, tłuszcze nasycone (SFA, *saturated fatty acids*) mają największy wpływ na stężenie LDL-C. Mensik i wsp. udowodnili, że jeśli zastąpi się zaledwie 1% energii pochodzącej z SFA na 1% energii z jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA, *monounsaturated fatty acids*) lub n-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA n-6, *polyunsaturated fatty acid*), to spowoduje to spadek stężenia LDL-C o 1,6–2,0 mg/dl. Najbardziej niekorzystny wpływ na stężenie LDL-C mają kwasy tłuszczowe długołańcuchowe, takie jak kwas palmitynowy, laurynowy, mirystynowy. W przeciwieństwie do nich kwas stearynowy, który występuje w wołowinie, nie powoduje wzrostu stężenia cholesterolu [19].

Jednonienasycone kwasy tłuszczowe nie powodują zwiększenia cholesterolu. Występują one na przykład w oliwie z oliwek, oleju rzepakowym, które są składnikami diety śródziemnomorskiej. Udowodniono, że sto-

Tabela 3

Holenderski system klinicznej diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej

Skala punktowa *World Health Organization* (*The Dutch Lipid Clinic Network*) **Wywiad rodziny**			**Punkty**
Krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną[a] chorobą sercowo-naczyniową			1
Krewny I stopnia ze stężeniem LDL-C > 95. percentyla i/lub			
Krewny I stopnia z *xantomata* ścięgien i/lub rąbkiem rogówki			2
Dzieci > 18. rż. ze stężeniem LDL-C > 95. percentyla			2
Wywiad kliniczny			
Pacjent ma przedwczesną[a] chorobę niedokrwienną serca			2
Pacjent ma przedwczesną[a] chorobę mózgowych lub obwodowych naczyń krwionośnych			1
Badanie przedmiotowe			
Xanthoma ścięgien			6
Łuk rogówki u osób < 45. rż.			4
Badania biochemiczne	**[mmol/l]**	**[mg/dl]**	
LDL-C [b]	> 8,5	> 330	8
LDL-C	6,5–8,4	250–329	5
LDL-C	5,0–6,4	190–249	3
LDL-C	4,0–4,9	155–189	1
Diagnoza			
Definitywna heterozygotyczna FH			> 8
Prawdopodobna heterozygotyczna FH			6–8
Możliwa heterozygotyczna FH			3–5

[a] < 55 lat u mężczyzn, < 60 lat u kobiet
[b] HDL-C i triglicerydy są w normie
FH (*familial hypercholesterolemia)* — hipercholesterolemia rodzinna

Tabela 4

Zalecenia dotyczące wartości docelowych LDL-C

Kategoria ryzyka sercowo-naczyniowego	**Cel leczenia**
Bardzo duże	LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub ≥ 50% zmniejszenia stężenia LDL-C
Duże	LDL-C < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)
Umiarkowane	LDL-C <3 mmol/l (< 115 mg/dl)

sowanie tych olejów zmniejsza ryzyko chorobowości, jak i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [20].

Nienasycone kwasy tłuszczowe typu trans (TFA, *trans fatty acids*) występują w produktach zawierających przemysłowo utwardzone oleje roślinne. Głównymi źródłami TFA w pożywieniu są: pieczywo, potrawy smażone, żywność typu fast-food, chipsy, krakersy, wyroby cukiernicze, ciastka, lody, margaryna, zupy z proszku, gotowane sosy. W Europie mleko i przetwory mleczne dostarczają 30% TFA w diecie, a mięso 10% [21]. Spożywanie TFA powoduje zwiększenie stężenie TC i LDL-C oraz zmniejszenie stężenia HDL-C [22]. Mozaffarian i Clarke w metaanalizie wykaza-

li, że zamiana 2% energii z SFA lub MUFA, lub PUFA na izomery typu trans kwasów tłuszczowych powoduje zwiększenie ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca odpowiednio o 20%, 27% i 32% [23].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 3 (PUFA omega 3) obecne są w rybach oraz niektórych olejach roślinnych. Nie wpływają w istotny sposób na stężenie lipidów, ale posiadają właściwości antyarytmiczne, przeciwmiażdżycowe, przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne, poprawiające funkcję śródbłonka, co istotnie wpływa na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego [24]. Kwasy dokozaheksanowy (DHA, *docosahexaenoic acid*) oraz eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*) prowadzą do zmniejszenia stężenia triglicerydów na czczo oraz poposiłkowych. Ograniczenie spożycia jednego grama tych kwasów prowadzi do spadku TG o 5–10%.

Regularna aktywność fizyczna, co najmniej 30 minut dziennie wpływa korzystnie na lipidogram

Błonnik pokarmowy, a dokładnie jego frakcja rozpuszczalna w wodzie (beta glukan, psylium, pektyny, gumy) obecny w owocach, warzywach, roślinach strączkowych korzystnie wpływa na obniżenie stężenia LDL-C. Ten rodzaj błonnika wykazuje działanie prowadzące do zmniejszenia ryzyka choroby niedokrwiennej serca [5]. W związku z tym produkty węglowodanowe bogate w błonnik mogą stanowić alternatywny zamiennik dla tłuszczów nasyconych.

Nadmierne ilości alkoholu (1–2 drinki/dobę, co odpowiada 10–30 g/dobę) prowadzą do zwiększenia stężenia TG

Sterole i stanole występujące w olejach roślinnych oraz margarynach mogą również korzystnie wpływać na profil lipidowy. Związki te mają podobną budowę do cholesterolu (posiadają pierścień sterolowy) przez co konkurują z nim we wchłanianiu w jelicie cienkim. Dobowe spożycie 2 g fitosteroli może doprowadzić do spadku stężenia TC i LDL-C o nawet 10%. Korzystny wpływ na gospodarkę lipidową mają również produkty sojowe oraz czerwony ryż drożdżowy.

Zwiększenie aktywności fizycznej

Regularna aktywność fizyczna, co najmniej 30 minut dziennie wpływa korzystnie na lipidogram (zmniejszenie LDL-C i TG oraz zwiększenie HDL-C). Wysiłek fizyczny prowadzi również do spadku masy ciała oraz zwiększenia insulinowrażliwości.

Zaprzestanie palenia tytoniu

Palenie tytoniu wpływa niekorzystnie na profil lipidowy, zwiększając stężenie TC, LDL-C, TG oraz spadek HDL-C. Palenie prowadzi również do zwiększenia podatności lipoprotein na utlenianie, co doprowadza do zwiększenia ich aterogenności [25]. Zaprzestanie palenia bądź też zmniejszenie liczby wypalanych papierosów korzystnie wpływa na lipidogram.

Ograniczenie spożycia alkoholu

Nadmierne ilości alkoholu (1–2 drinki/dobę co odpowiada 10–30 g/dobę) prowadzą do zwiększenia stężenia TG. Dlatego pacjentom ze zwiększonym stężeniem TG zaleca się ograniczenie spożycia alkoholu (< 10–20 g/dobę dla kobiet i < 2–30 g/dobę dla mężczyzn), a nawet całkowity zakaz picia alkoholu.

Podsumowując, aktualne wytyczne EAS/ASC przedstawiają następująco zalecenia dotyczące zmiany stylu życia w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego:

— należy promować zainteresowanie zdrowym żywieniem;
— należy spożywać rozmaite pokarmy, zwracając uwagę na rzeczywiste zapotrzebowanie energetyczne, w celu zapobiegania nadwadze i otyłości;
— należy zachęcać do spożywania owoców, warzyw, roślin strączkowych, pełnoziarnistych płatków i chleba, ryb (zwłaszcza tłustych);
— tłuszcze nasycone należy zastąpić wyżej wymienionymi pokarmami, jednonienasyconymi i wielonienasyconymi tłuszczami pochodzącymi z warzyw, w celu redukcji całkowitej energii pochodzącej z tłuszczów do < 35%, tłuszczów nasyconych do < 7% całkowitej energii, tłuszczów trans do < 1% całkowitej energii

oraz spożywanego cholesterolu do < 300 mg/dobę;
— należy zredukować spożycie soli < 5 g/dobę;
— zaleca się umiarkowane spożycie alkoholu (< 10–20 g/dobę dla kobiet i < 20–30 g/dobę dla mężczyzn), a pacjenci z hipertriglicerydemią (hypertriglyceridemia, HTG) powinni powstrzymać się od spożywania alkoholu;
— należy ograniczyć spożywanie napojów i pokarmów z dodatkiem cukrów, przede wszystkim u pacjentów z HTG;
— należy zachęcać do regularnej aktywności fizycznej, przez co najmniej 30 min/dobę;
— należy unikać palenia tytoniu [5].

Leczenie farmakologiczne

Statyny

Leki te hamują reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*), która jest jednym z kluczowych enzymów biorących udział w syntezie cholesterolu. Prowadzą one do zmniejszenia cholesterolu frakcji LDL średnio o 30–60% od poziomu wyjściowego, zmniejszenia stężenia triglicerydów o 20–45% oraz zwiększenia cholesterolu frakcji HDL o 5–15%. Poza działaniem hipolipemizującym posiadają one działanie plejotropowe, wykazują działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne i przeciwzakrzepowe [26].

Liczne badania pokazują, że statyny zmniejszają chorobowość oraz śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych [27, 28]. Aktualne dowody naukowe wskazują, że korzyści kliniczne zależą w dużej mierze od stopnia redukcji LDL-C. Im większe obniżenie wyjściowego cholesterolu frakcji LDL, tym większe korzyści kliniczne odnosi pacjent.

Proponuje się następujący schemat postępowania terapeutycznego:
— ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego;
— identyfikacja docelowego stężenia LDL-C dla danego poziomu ryzyka;
— wyliczenie odsetka wymaganej redukcji stężenia LDL-C do osiągnięcia tego celu;
— wybór statyny, która przeciętnie zapewnia takie obniżenie stężenia;
— zwiększenie dawki statyny w przypadku nie osiągnięcia wartości docelowych;
— jeśli dzięki leczeniu statyną nie można osiągnąć wartości docelowych, to należy rozważyć stosowanie leczenia skojarzonego [5].

Przy wyborze statyny niezwykle ważne są również dowody z badań klinicznych, które potwierdziły korzyści z zastosowania danej statyny w odpowiedniej dawce w konkretnej grupie pacjentów.

Liczne badania pokazują, że statyny zmniejszają chorobowość oraz śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych

Fibraty

Pochodne kwasu fibrowego są agonistami receptorów jądrowych PPARα (receptory alfa aktywowane przez proliferatory peroksysomów). Działając za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych, regulują różne etapy metabolizmu lipidów. Prowadzą do zwiększenia aktywności lipazy lipoproteinowej oraz nasilenia oksydacji kwasów tłuszczowych, a w rezultacie zmniejszenia syntezy TG w wątrobie. Prowadzą również do zwiększenia produkcji apolipoproteiny AI i AII, a tym samym do syntezy lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL).

Fibraty obniżają stężenie triglicerydów średnio o 30–50% oraz podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL o 5–10%. Fibraty wykazują działanie plejotropowe, prowadzą do normalizacji funkcji śródbłonka, poprzez działanie przeciwkrzepliwe i przeciwzapalne. Poprawiają metabolizm węglowodanów oraz zmniejszają stężenie kwasu moczowego [29].

Kliniczne korzyści ze stosowania fibratów zostały przedstawione w licznych badaniach. Metaanaliza opublikowana w 2010 roku, która objęła okres od 1950 roku do marca

Fibraty obniżają stężenie triglicerydów średnio o 30–50% oraz podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL o 5–10%

2010 roku, zawierająca 18 badań, w których łącznie uczestniczyło 45 058 osób, wykazała, że leczenie fibratami zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowych o 10% i o 13% incydentów wieńcowych [30].

Inhibitory wchłaniania cholesterolu

Mechanizm działania ezetymibu polega na hamowaniu wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim, w wyniku czego następuje zmniejszenie dopływu cholesterolu do wątroby. Prowadzi to do zwiększenia ekspresji receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyt przez wątrobę cholesterolu „endogennego" związanego z cząsteczkami LDL [31]. Zastosowanie skojarzonego leczenia statyny z ezetymibem to bardzo atrakcyjna i coraz powszechniej stosowana opcja terapeutyczna. Skuteczność, a także bezpieczeństwo takiego połączenia badana była dla różnych statyn (simwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, lowastatyny oraz rosuwastatyny) [32–34]. Należy zaznaczyć, że najwięcej z tych badań przeprowadzono, stosując leczenie skojarzone ezetymibu z simwastatyną. Leczenie to prowadzi do istotnej, dalszej redukcji stężenia LDL-C o około 25%. Równocześnie ezetymib korzystnie wpływał na inne frakcje lipidowe — zmniejszenie stężenia triglicerydów, wzrost stężenia HDL-C, w porównaniu z leczeniem statyną w monoterapii. Leczenie skojarzone ezetymibem i najmniejszą dawką statyny wykazuje podobny (a nawet lepszy) wpływ hipolipemizujący w porównaniu z maksymalną dawką poszczególnych statyn.

Zastosowanie skojarzonego leczenia statyny z ezetymibem to bardzo atrakcyjna i coraz powszechniej stosowana opcja terapeutyczna

Kwas nikotynowy (niacyna), czyli witamina PP

Podawana w dawce 2 g/dobę prowadzi do zwiększenia o około 25% HDL-C oraz zmniejszenia stężenie LDL-C o 15–18% oraz TG o 20–40%. Badanie kliniczne *Coronary Drug Project* (CDP) pokazało, że stosowanie krystalicznej postaci tego leku prowadzi do redukcji zawałów serca, udarów mózgu oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [35]. Niestety niacyna ma liczne przeciwwskazania do stosowania oraz dużo działań niepożądanych, takie jak hipotensja, uderzenia gorąca, zaburzenia rytmu serca, hiperurykemia czy też zaostrzenie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, co ogranicza możliwości jej powszechnego stosowania w praktyce klinicznej.

Leki wiążące kwasy żółciowe

Kwasy żółciowe powstają w wątrobie z cholesterolu, a następnie uwalniane są do światła jelita. Cholestyramina, kolestypol oraz nowszy lek kolesewalem są lekami, które hamują wchłanianie cholesterolu poprzez wiązanie kwasów żółciowych w jelitach. Prowadzi to do wzrostu receptorów LDL na błonie komórkowej hepatocytów i w ostateczności zmniejszenie stężenia cholesterolu średnio o 18–25%. Leki z tej grupy ze względu na dolegliwości z przewodu pokarmowego są rzadko stosowane.

KONTROLA LECZENIA

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi przed wdrożeniem leczenia hipolipemicznego należy oznaczyć pełen profil gospodarki lipidowej. Nie dotyczy to sytuacji wymagających bezpośredniego włączenia farmakoterapii, na przykład w ostrych zespołach wieńcowych. Kontrolę efektywności leczenia powinno się przeprowadzić po 6–8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia oraz po każdej zmianie farmakoterapii. Po osiągnięciu przez pacjenta docelowych wartości stężenia lipidów kontrolę przeprowadza się co 6–12 miesięcy.

U pacjentów leczonych statyną, fibratem bądź kwasem nikotynowym należy przed włączeniem leczenia oznaczyć aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*). Kolejną kontrolę prze-

U pacjentów leczonych statyną, fibratem bądź kwasem nikotynowym należy przed włączeniem leczenia oznaczyć aktywność aminotransferazy alaninowej

prowadza się 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia oraz po każdej zmianie dawki leku. Zwiększenie aktywności ALT nie większe niż 3-krotne obliguje do kolejnej kontroli enzymów po 4–6 tygodniach bez zmiany leczenia. Natomiast wzrost ALT ponad 3-krotny wymaga zmniejszenia dawki leku bądź przerwania terapii i kontroli ALT za 4–6 tygodni. Aktualne wytyczne dopuszczają możliwość ponownego włączenia leczenia hipolipemizującego po normalizacji enzymów wątrobowych, przy zachowaniu szczególnej ostrożności.

Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych w przypadku stosowania statyn jest miopatia, z której może rozwinąć się rabdomioliza, która w dalszym etapie może prowadzić do niewydolności nerek i zgonu. Powikłanie to jest jednak bardzo rzadkie, częstość występowania miopatii ocenia się na 11/100 tys. osób/rok [36].

Głównym markerem wskazującym na uszkodzenie mięśni jest podwyższenie kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*). U pacjentów z istotnie zwiększoną wartością tego parametru > 5-krotnej wartości nie wolno włączyć farmakoterapii. Nie zaleca się rutynowej kontroli CK, stężenie tego enzymu należy sprawdzić w momencie, kiedy pacjent zgłosi dolegliwości bólowe mięśni.

PIŚMIENNICTWO

1. Mackay J., Mensah G.A. Atlas of heart disease and stroke. WHO 2002 www.who.int./cardiovascular_diseases/resources/atlas/en.
2. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Atherosclerosis. 2004; 173 (2): 381–391.
3. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur. Hart. J. 2003; 24 (17): 1601–1610.
4. Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce — badanie NATPOL 2011. IV Konferencja „Tytoń albo Zdrowie" im Prof. F. Venuleta. Warszawa 09.12.2011.
5. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J. 2011; 32 (14): 1769–1818.
6. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. Heart J. 2007; 28: 2375–2414.
7. Cooney M., Dudina A., Bacquer D.D. i wsp. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2009; 16: 304–314.
8. Cooney M.T., Dudina A., De Bacquer D. i wsp. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. Atherosclerosis. 2009; 206: 611–616.
9. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiocascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2007; 14 (supl. 2): S1–S113.
10. Hoffmann G.E., Hiefinger R., Poppe W. Five methods for measuring low-density lipoprotein cholesterol concentration in serum compared. Clin. Chem. 1985; 31 (10): 1729–1730.
11. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009; 302; 1993–2000.
12. Garanty-Bogacka B., Syrenisz B., Syrenicz A., Walczak M. Hiperlipidemia u dzieci i młodzieży. Klin. Pediat. 2002; 10: 459–471.
13. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ 1991; 303: 893–896.
14. Williams R.R., Hunt S.C. Schumacher M.C. i wsp. Diagnosis heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am. J. Cardiol. 1993; 72 (2): 171–176.
15. WHO, Human Genetics DoNDP. Familial hypercholesterolemia report of a second WHO consultation. ED Geneva WHO, 1999.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowe-

Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych w przypadku stosowania statyn jest miopatia

Częstość występowania miopatii ocenia się na 11/100 tysięcy osób roczne

ring of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670–1681.

17. Markus R.A., Mack W.J., Azen S.P., Hodis H.N. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. Am. J. Clin. Nutrition. 1997; 65 (4): 1000–1004.
18. Hu F.B, Willett W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA 2002; 288 (20): 2569–2578.
19. Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D.M., Katan M.B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2003; 77: 1146–1155.
20. Astrup A., Dyerberg J., Elwood P. i wsp. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010. Am. J. Clin. Nutr 2011; 93: 684-688.
21. Aro A., Amaral E., Kesteloot H. i wsp. Trans fatty AIDS in frencz fries, sous, and snack from 14 European countries: The TRANSFAIR study. J. Ford Comp. Anal. 1998; 11 (2): 170–177.
22. Tholstrup T., Raff M., Basu S. i wsp. Effects of butter high in ruminant trans and monounsaturated fatty acids on lipoproteins, incorporation of fatty acids into lipid classes, plasma C-reactive protein, oxidative stress, hemostatic variables, and insulin in healthy young men. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 83: 237–243.
23. Mozaffarian D., Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. Eur. J. Clin. Nutr. 2009; 63 (supl. 2): 22–33.
24. Skaeff C.M., Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. Ann. Nutr. Metab. 2009; 55: 173–201.
25. Tsiara S., Elisaf M., Mikhailidis D.P. Influence of smoking on predictors of vascular disease. Angiology 2003; 54: 507–530.
26. LaRosa J.C. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. Am. J. Cardiol. 2001; 88: 291–293.
27. Helfand M., Carson S., Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins). Final Report. Oregon Health & Science University, August 2006.
28. Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. i wsp. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009; 338: b2376.
29. Okopie B., Cwalina Ł., Hajerka M. i wsp. Plejotropowe działanie fenofibratu mikronizowanego u chorych z hiperlipidemią mieszaną. Pol. Merk. Lek. 2002; 78: 465.
30. Jun M., Foote C., Lu J. i wsp. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 1875–1884.
31. Bays H. Ezetimibe. Exp. Opin. Investig. Drugs 2002; 11: 1587–1604.
32. Ballantyne C., Weiss R., Moccetti T. i wsp. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am. J. Cardiol. 2007; 99: 673–680.
33. Ballantyne C., Houri J., Notarbartolo A. i wsp. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation 2003; 107: 2409–2415.
34. Davidson M., McGarry T., Bettis R. i wsp. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 2125–2134.
35. Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K. i wsp. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J. Am. Coll. Cardiol. 1986; 8: 1245–1255.
36. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. Am. J. Cardiol. 2006; 97: 52C–60C.