

Hipercholesterolemia – zhora dzisiejszych czasów. Co zrobić, by zapobiec jej konsekwencjom w świetle aktualnych zaleceń kardiologicznych

Hypercholesterolemia – a nightmare of modern times. What should be done to prevent its consequences in light of current cardiac guidelines

KATARZYNA ARENT-PIOTROWSKA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Podwyższone stężenie cholesterolu we krwi nazywa się hipercholesterolemią, która stanowi istotne ryzyko powstania wielu powikłań sercowo-naczyniowych. Podwyższone stężenie cholesterolu nie daje objawów przez dłuższy czas. Zazwyczaj wykrywa się je przypadkowo bądź u pacjentów, którzy trafiają do szpitala z powodu jego konsekwencji. Według aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 r. pierwszoplanowym celem prewencji chorób sercowo-naczyniowych jest obniżenie stężenia frakcji LDL-cholesterolu. Docelowe wartości tej frakcji cholesterolu są uzależnione od ryzyka sercowo-naczyniowego. Profilaktyka pierwotna hipercholesterolemii opiera się głównie na edukacji, modyfikacji stylu życia, unikaniu czynników ryzyka, odpowiednio zbilansowanej diecie oraz aktywności fizycznej. Leczenie natomiast rozpoznanej hipercholesterolemii powinno łączyć w sobie postępowanie niefarmakologiczne z odpowiednim leczeniem farmakologicznym. Udowodniono, że w dużej mierze poziom cholesterolu w osoczu uzależniony jest od stylu życia i dlatego postępowanie profilaktyczne należy rozpocząć od jego modyfikacji. Modyfikacja stylu życia może być jedyną wystarczającą terapią.

Słowa kluczowe: hipercholesterolemia, frakcje cholesterolu, ryzyko sercowo-naczyniowe, miażdżyca, styl życia

Elevated blood cholesterol levels are called hypercholesterolemia, which is a significant risk for many cardiovascular complications. Elevated cholesterol does not produce symptoms for long periods of time. They are usually detected by accident, or in patients who get hospitalized because of the consequences. According to the current recommendations of the European Cardiovascular Society of 2016, the primary goal of prevention of cardiovascular disease is to reduce the LDL cholesterol. The target values of this cholesterol fraction are dependent on cardiovascular risk. Primary prevention of hypercholesterolemia is based mainly on education, lifestyle modification, risk factors, balanced diet and physical activity. The treatment of diagnosed hypercholesterolemia should combine a non-pharmacological treatment with an appropriate pharmacological treatment. It has been proved to a large extent that the plasma cholesterol level depends on lifestyle and therefore preventive treatment should begin with its modification. The lifestyle modification might be the only sufficient therapy.

Key words: hypercholesterolemia, cholesterol fraction, cardiovascular risk, atherosclerosis, lifestyle

© Probl Hig Epidemiol 2018, 99(2): 108-113

www.phie.pl

Nadesłano: 21.09.2017

Zakwalifikowano do druku: 10.04.2018

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Katarzyna Arent-Piotrowska

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Jaczewskiego 8 b, 20-090 Lublin

tel. 501 01 83 46, e-mail: k.arent@wp.pl

Faktem jest, że podwyższone stężenie cholesterolu stanowi ryzyko powstania wielu powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak: choroba niedokrwienna serca, w tym zawał serca, choroba tętnic mózgu skutkująca udarem mózgu, choroba tętnic obwodowych, w tym tętniaki aorty i wiele innych [1].

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów w Europie (4 mln rocznie) – z czego 31% stanowią zgony u mężczyzn i 26% u kobiet poniżej 65 r.ż. Z tego powodu Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology* – ESC) w 2016 r. ustaliło najnowsze, obecnie obowiązujące wytyczne, według których

za nieprawidłowe stężenia cholesterolu w osoczu uznaje się stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 190 mg/dl (5,0 mmol/l), cholesterolu frakcji LDL powyżej 115 mg/dl (3,0 mmol/l) oraz triglicerydów (TG) >150 mg/dl (>1,7 mmol/l), u osób nieobciążonych lub obciążonych małym i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym [2-4].

Ryzyko sercowo-naczyniowe ustala się m.in. na podstawie karty ryzyka SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) [5]. Karta ryzyka SCORE określa w procentach 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od płci, wieku, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia chole-

sterolu całkowitego w osoczu oraz palenia papierosów. Jest podstawą do podejmowania przez lekarza decyzji dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Zaleca się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego za jej pomocą u osób dorosłych po 40 r.ż. bez objawów i bez chorób towarzyszących, takich jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek czy uwarunkowana genetycznie hipercholesterolemia rodzinna. Ryzyko szacuje się jako małe, gdy SCORE <1%; umiarkowane, gdy SCORE >1% i <5%; duże, gdy SCORE >5% i <10% oraz bardzo duże, gdy SCORE >10% [2, 3].

Pacjenci z grupy małego i umiarkowanego ryzyka są pacjentami bezobjawowymi i bez chorób towarzyszących. Do grupy pacjentów dużego ryzyka zalicza się pacjentów ze znacznie nasilonym pojedynczym czynnikiem ryzyka (jak wysokie stężenie cholesterolu >310 mg/dl (>8,0 mmol/l), ciśnienie tętnicze >180/110 mm Hg, cukrzyca bez poważnych powikłań, czy umiarkowana choroba nerek). Natomiast pacjenci z grupy bardzo dużego ryzyka, to pacjenci z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca, po zawale mięśnia serca, z cukrzycą, w przebiegu której doszło do uszkodzenia narządów i naczyń oraz pacjenci z ciężką przewlekłą chorobą nerek często wymagający leczenia nerkozastępczego [2, 3].

Podwyższone stężenie cholesterolu nie daje objawów przez dłuższy czas. Zazwyczaj wykrywa się je przypadkowo, podczas okresowych badań profilaktycznych bądź u pacjentów, którzy trafiają do szpitala z powodu konsekwencji wysokiego stężenia cholesterolu, którym jest rozwijająca się miażdżycą będąca przyczyną m.in. zawału mięśnia sercowego.

Wykonanie standardowego lipidogramu polega na oznaczeniu stężenia cholesterolu całkowitego (cCh) oraz stężenia TG oraz cholesterolu frakcji HDL. Stężenie cholesterolu frakcji LDL oblicza się na podstawie wzoru Friedewala: $LDL = cCh - HDL / 5$ (mg/dl) lub $LDL = cCh - HDL / 2,2$ (mmol/l) [6].

Według aktualnych zaleceń ESC z 2016 r. pierwszoplanowym celem prewencji chorób sercowo-naczyniowych jest obniżenie stężenia frakcji cholesterolu LDL [2, 3]. Docelowe wartości tej frakcji cholesterolu są uzależnione od ryzyka sercowo-naczyniowego i wynoszą odpowiednio: dla ryzyka małego i umiarkowanego <115 mg/dl (3,0 mmol/l), dla ryzyka dużego <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) i dla ryzyka bardzo dużego <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) [3].

Nie określono wartości docelowej dla cholesterolu frakcji HDL, mimo tego iż wykazano, że małe stężenie HDL jest silnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie udowodniono także, że duże stężenie HDL chroni przed rozwojem miażdżycy. Oficjalnie ustalono, że wartości cholesterolu frakcji HDL >40 mg/dl u mężczyzn i >45 mg/dl u kobiet, wiążą się z obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Obo-

wiązujące wytyczne ESC nie określają także docelowej wartości dla TG, ale wartość TG w osoczu <150 mg/dl (<1,7 mmol/l) wiąże się z mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym [2, 3, 5].

Podwyższone stężenie cholesterolu we krwi, to hipercholesterolemia. Ogólnie hipercholesterolemię można podzielić na pierwotną i wtórną.

Hipercholesterolemia pierwotna jest najczęściej uwarunkowana genetycznie i spowodowana jest mutacją jednego bądź wielu genów receptora LDL (hipercholesterolemia rodzinna, hipercholesterolemia wielogenowa), która czyni go nieaktywnym, efektem czego jest bardzo duże stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu [6].

Najczęstszą postacią hipercholesterolemii monogenetycznej jest hipercholesterolemia rodzinna [7]. Ze względu na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się dwie postaci tej choroby: heterozygotyczną i homozygotyczną. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej występuje w postaci kaukaskiej z częstością 1 na milion żywych urodzeń, natomiast postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej w Europie dotyczy ok. 1 osoby na 500 [7, 8]. Fenotyp hipercholesterolemii rodzinnej wiąże się z mutacją jednego z trzech genów: genu receptora LDL, genu apolipoproteiny B oraz genu konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 [7, 9-11]. Mutacja genu receptora LDL dotyczy ok. 85-90% pacjentów z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną. Nieprawidłowa struktura receptorów LDL czy apolipoproteiny B, która jest dla nich ligandem, zaburza wiązanie się lipoprotein zawierających apolipoproteinę B z receptorami, czego efektem jest upośledzenie katabolizmu lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie [7, 12, 13]. Obecność mutacji genu konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 związana jest ze zwiększoną aktywnością degradacyjną tego białka w stosunku do receptorów LDL [6, 11, 14]. Wyżej opisany defekt genetyczny prowadzi do podwyższonych wartości cholesterolu całkowitego w surowicy krwi. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosi od 300 do 500 mg/dl (7,76-12,93 mmol/l) [7, 15].

Wskutek utrzymywania się wysokiego stężenia cholesterolu przez całe życie, bardzo wczesnie dochodzi do rozwoju miażdżycy i jej powikłań, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (np. zawał mięśnia sercowego) w młodym wieku [2]. W razie podejrzenia rodzinnego występowania hipercholesterolemii pierwotnej zaleca się wykonywanie kontrolnego lipidogramu począwszy od 5. r.ż. [2, 6].

Wśród objawów, które mogą nasuwać podejrzenie hipercholesterolemii są: przedwczesna choroba wieńcowa (< 55 r.ż. u kobiet oraz <60 r.ż. u mężczyzn), żółtaki ścięgien (Achillesa), rąbek starczy rogówki

przed 45 r.ż., żółtaki płaskie powiek oraz żółtaki na wyprostnych powierzchniach stawów kolanowych i łokciowych [6].

Hipercholesterolemia wtórna najczęściej jest efektem stosowania leków (kortykosteroidy, progestageny, leki moczopędne z grupy tiazydów, niektóre leki β -adrenolityczne, leki z grupy inhibitorów proteaz stosowane w leczeniu HIV i wiele innych) oraz często jest objawem innych chorób. Wśród chorób, w przebiegu których obserwuje się wysokie stężenie cholesterolu znajdują się: zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy, choroby wątroby przebiegające z cholestazą, zespół metaboliczny, otyłość, cukrzyca, choroby autoimmunologiczne (m.in. reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), toczeń rumieniowaty układowy, łuszczyca) i wiele innych [6]. W tej postaci hipercholesterolemii najczęściej przez długi czas nie ma żadnych objawów, a pierwszym z nich jest incydent sercowy (zawał mięśnia sercowego) bądź incydent mózgowy (udar mózgu). Nierzadko także, dopiero podczas świeżego zawału mięśnia sercowego czy udaru mózgu rozpoznaje się długotrwałą cukrzycę czy choroby tarczycy.

Szacuje się, że w Polsce podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL obserwuje się u ok. 61% (ok. 18 mln) osób dorosłych (18-79 r.ż.). U ok. 65% hipercholesterolemia pozostaje nierozpoznana, a tylko 8% pacjentów jest skutecznie leczonych, co potwierdzają wyniki wielu badań [16].

Dlatego też zaleca się przesiewowe badania w tym kierunku u chorych na przewlekłą chorobę nerek, chorych z chorobą tętnic obwodowych, członków rodzin z występującą przedwcześnie miażdżycą, a także powinno się je rozważyć u dorosłych mężczyzn >40 r.ż. oraz kobiet >50 r.ż. lub po menopauzie, zwłaszcza gdy występują u nich inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [17].

Profilaktyka pierwotna hipercholesterolemii opiera się głównie na postępowaniu behawioralnym (edukacja, modyfikacja stylu życia, unikanie czynników ryzyka, odpowiednio zbilansowana dieta i aktywność fizyczna). Leczenie rozpoznanej hipercholesterolemii powinno łączyć w sobie postępowanie behawioralne (niefarmakologiczne) z odpowiednim leczeniem farmakologicznym [18-20].

Udowodniono, że w dużej mierze poziom cholesterolu w osoczu uzależniony jest od stylu życia i dlatego postępowanie profilaktyczne należy rozpocząć od jego modyfikacji. Do metod zalecanych w modyfikowaniu stylu życia, które wpływają na obniżenie stężenia lipidów w osoczu, a jednocześnie oddziałują na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, zalicza się:

- ograniczenie spożycia izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych do 1% zapotrzebowania energetycznego (ograniczenie stosowania utwar-

dzonych margaryn, olejów tropikalnych, tłustego lub przetworzonego mięsa, słodczy, śmietany, nieodtłuszczonego sera) [18, 21];

- ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych do <10% zapotrzebowania energetycznego i zastąpienie ich jedno- (oliwa z oliwek pierwszego tłoczenia) i wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (nietropikalne oleje roślinne) [19-21];
- ograniczenie podaży kalorii w posiłkach i redukcja masy ciała (wartość optymalna BMI 20-25 kg/m²; obwód talii <94 cm u mężczyzn i <80 cm u kobiet) [2, 3, 18-20];
- u osób pijących alkohol ograniczenie spożycia do 20 g czystego etanolu dziennie u mężczyzn i 10 g u kobiet [2, 3];
- zwiększenie codziennej aktywności fizycznej do minimum 30 min dziennie 7 dni w tygodniu; zaleca się, aby osoby dorosłe, w każdym wieku, podejmowały wysiłek fizyczny o umiarkowanej intensywności (np. wolna jazda na rowerze, odkurzanie, koszenie trawnika i inne prace w ogrodzie, taniec towarzyski, aerobik w wodzie), co najmniej 150 min tygodniowo [2, 3];
- zwiększenie spożycia błonnika do 30-45 g dziennie, preferując produkty pełnoziarniste [2, 3];
- stosowanie żywności funkcjonalnej [18, 22, 23], która ma dodatkowe funkcje poza odżywczą, dzięki dodaniu do niej nowych składników; steroli roślinnych: sitosterolu, kampesteroli i stigmasterolu – występują one w olejach roślinnych, warzywach, owocach, nasionach zbóż oraz roślinach strączkowych, stanowią dodatek do masła, margaryny, olejów oraz jogurtu; niektóre badania wskazują, że spożywanie ok. 2 g steroli może mieć wpływ na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL [2, 3, 22, 23];
- stosowanie suplementów z fermentowanym czerwonym ryżem, bogatych w monakolinę K, która jest 'naturalną statyną' – Lowastatyną i można rozważyć jej stosowanie jako alternatywę u osób, u których przeciwwskazana jest farmakoterapia za pomocą statyn [2, 3, 18]; dostępne są różne preparaty z czerwonego fermentowanego ryżu o różnym stężeniu monakoliny K, które mogą zmniejszać stężenie cholesterolu całkowitego oraz LDL, ale bezpieczeństwo ich długotrwałego regularnego przyjmowania nie jest w pełni udokumentowane; opisywano objawy niepożądane podobne do obserwowanych przy przyjmowaniu statyn, które częściej występowały po kojarzeniu statyn z monakoliną [2, 3];
- ograniczenie spożycia węglowodanów prostych – mono- i disacharydów [2, 3];
- stosowanie suplementów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3; dane z badań obserwacyjnych potwierdzają, że spożywanie ryb co najmniej

- 2 razy w tygodniu i suplementów diety zawierających długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 w małej dawce może zmniejszyć ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu w prewencji pierwotnej [2, 3, 22, 23];
- ograniczenie spożycia soli kuchennej < 5 g dziennie [2, 3];
- zaprzestanie palenia papierosów [2, 3];
- unikanie napojów słodzonych cukrem (alkoholowych i bezalkoholowych) [2, 3];
- okresowa kontrola glikemii i wczesne rozpoznanie i ewentualne leczenie cukrzycy; docelowa wartość HbA_{1c} u pacjentów z cukrzycą < 7% [2, 3];
- kontrola ciśnienia tętniczego (zalecana wartość < 140/90 mm Hg) [1].

Do produktów preferowanych w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL w osoczu zalicza się:

- produkty zbożowe pełnoziarniste;
- warzywa surowe i gotowane > 200 g dziennie;
- rośliny strączkowe: soczewica, fasola, groch, ciecierzycy, soja; białka soi mogą umiarkowanie zmniejszyć stężenie frakcji LDL w osoczu, jeśli zastąpią w diecie białka zwierzęce;
- owoce świeże i mrożone > 200 g dziennie;
- niekaloryczne słodziki;
- chude i tłuste ryby 1-2 razy w tygodniu oraz drób bez skóry;
- mleko i jogurty o obniżonej zawartości tłuszczu;
- 30 g niesolonych orzechów dziennie [2, 3].

Zaleca się przygotowywanie potraw metodą grillowania, gotowania i duszenia, a jako dodatki preferuje się zioła, ocet winny, musztardy oraz beztłuszczowe sosy [2, 3].

Modyfikacja stylu życia może być jedyną wystarczającą terapią, a niewątpliwie jest podstawową interwencją, uzupełnianą kolejnymi działaniami terapeutycznymi (farmakoterapią), w obniżaniu stężenia cholesterolu w osoczu.

Jeśli więc wdrożone zostaną wszystkie możliwe modyfikacje w stylu życia i nie zostanie osiągnięty zamierzony cel w postaci obniżenia stężenia cholesterolu w osoczu, przychodzi czas na dołączenie farmakoterapii, którą lekarz dobiera indywidualnie, w zależności od obrazu lipidogramu oraz aktualnych potrzeb pacjenta i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Do leków stosowanych w farmakoterapii należą:

- statyny;
- inhibitory wchłaniania cholesterolu – Ezetymib;
- fibraty;
- inhibitory PCSK9 (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*);
- żywice jonowymienne;
- oraz kwas nikotynowy (nie dopuszczony do stosowania w Europie) [2].

Statyny (Atorwastatyna, Simwastatyna, Rosuwastatyna, Lowastatyna i in.) stanowią główną grupę leków obniżających poziom cholesterolu, zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej. Zmniejszają one wytwarzanie cholesterolu w wątrobie, hamując reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu nasila ekspresję receptora dla LDL na powierzchni komórek wątrobowych, co prowadzi do zwiększonego wychwytywania LDL z krwi i w efekcie zmniejsza się stężenie krążącego LDL. Statyny wykazują także działanie plejotropowe na układ krążenia poprzez wpływ na funkcję śródbłonna naczyń, stabilizację blaszek miażdżycowych, hamowanie układu krzepnięcia, działanie przeciwzakrzepowe oraz hamowanie reakcji zapalnej leżącej u podłoża rozwoju blaszek miażdżycowych. Statyny pomimo swojego dobroczynnego działania na układ krążenia powodują liczne skutki niepożądane, wśród których najczęściej obserwuje się: uszkodzenie mięśni – od bolesności po rhabdmiolizę (zespół objawów wywołanych masywnym rozpadem tkanki mięśniowej poprzecznie prążkowanej, co prowadzi do pojawienia się we krwi wolnej mioglobiny pochodzenia mięśniowego, która jest filtrowana przez kłębuszki nerkowe i powoduje mechaniczną obturację cewek nerkowych i bezpośrednio działa nefrotoksycznie, co może doprowadzić do rozwoju ostrej niewydolności nerek) oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (ALT) w osoczu, co jednak rzadko wiąże się z uszkodzeniem wątroby [2, 3, 6].

Ezetymib – jeden z nowszych i bezpiecznych (według najnowszych doniesień naukowych) leków wpływających na zmniejszenie stężenia cholesterolu w osoczu. Jego mechanizm działania opiera się na zmniejszeniu wchłaniania cholesterolu w obrębie przewodu pokarmowego (jelito cienkie). Nie wykazuje istotnych objawów niepożądanych oraz nie wchodzi w reakcje z innymi lekami. Zazwyczaj stosowany jest w skojarzeniu z lekami obniżającymi stężenie cholesterolu w osoczu z innych grup – najczęściej statynami [2, 3, 6].

Fibraty (Fenofibrat, Citofibrat, Gemfibrozil i in.) – mechanizm ich działania polega na regulacji metabolizmu lipidów. Nasilają lub hamują aktywności genów zaangażowanych w metabolizm lipoprotein. Skutecznie obniżają poziom cholesterolu, a w szczególności TG w osoczu. Niestety, podobnie jak statyny, ich stosowanie wiąże się z wystąpieniem wielu objawów niepożądanych, takich jak miopatia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu i kamicy żółciowej [2, 3, 6].

Inhibitory PCSK9, to najnowsza grupa leków dopuszczona do stosowania w Polsce. Ta grupa leków obniżająca stężenie cholesterolu w osoczu należy do

grupy ludzkich przeciwciał monoklonalnych klasy IgG, modyfikujących stężenie lipidów poprzez hamowanie konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9. Obecnie zarezerwowana jest dla pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, uwarunkowaną genetycznie (hipercholesterolemie rodzinne) oraz pacjentów otrzymujących wszystkie inne dostępne leki hipolipemiczne w maksymalnych tolerowanych dawkach, bądź z przeciwwskazaniami do ich stosowania. W Polsce dostępny jest lek Ewolokumab. Lek ten podaje się podskórnie, co drugi tydzień lub raz w miesiącu. Nie wchodzi on w interakcje z innymi lekami przyjmowanymi doustnie. Do najczęstszych objawów niepożądanych zalicza się świąd w miejscu wkłucia i objawy grypopodobne [2, 3, 6].

Żywicze jonowymienne (Cholestyramina, Kolesewelam) należą do leków, które nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego i wiążąc kwasy żółciowe w obrębie przewodu pokarmowego, zapobiegają ich wchłanianiu ze światła jelita do krążenia jelitowo-wątrobowego. Z przyjmowaniem tych leków, nawet w małych dawkach, często wiążą się objawy niepożądane – wzdęcia, zaparcia, dyspepsja i nudności, co ogranicza ich praktyczne zastosowanie. W Polsce dostępny jest lek Kolesewelam, który wykazuje mniej interakcji i objawów niepożądanych, dlatego też często kojarzony jest ze statynami lub innymi lekami obniżającymi cholesterol we krwi [2, 3, 6].

Obecnie bez znaczenia w leczeniu hipercholesterolemii znajduje się kwas nikotynowy, który nie został dopuszczony do stosowania w Europie. Jego mechanizm działania opiera się na zmniejszeniu napływu kwasów tłuszczowych do wątroby i wydzielanie LDL przez ten narząd [6].

Na uwagę zasługują także kwasy tłuszczowe n-3: kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz dokozaheksaenowy (DHA). Kwasy te są składnikami oleju rybiego i diety śródziemnomorskiej. Stosuje się je w celu zmniejszenia stężenia TG. W dawkach farmakologicznych (>2 g/d) wpływają one na stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu, szczególnie frakcji LDL. Na rynku Polskim dostępnych jest wiele preparatów farmaceutycznych będących suplementami diety, ale oczywiście najlepszą przyswajalnością charakteryzują się ich formy naturalne zawarte w tłustych rybach morskich. O ich skuteczności niech świadczy fakt, że u eskimosów rzadziej rozpoznaje się miażdżycę będącą główną przyczyną choroby niedokrwiennej serca [1, 6, 22, 23].

Farmakoterapię wprowadza się zawsze jednocześnie z modyfikacją stylu życia. W zależności od wskazań oraz obrazu lipidogramu rozpoczyna się ją pojedynczym lekiem, najczęściej statyną lub fibratem, stopniowo zwiększając dawkowanie do maksymalnie tolerowanego przez pacjenta. W przypadku braku efektu terapeutycznego kojarzy się leki z różnych grup, uważnie monitorując pacjenta pod kątem wystąpienia objawów niepożądanych.

Farmakoterapia powinna być rozważna, przemyślana, indywidualna dla każdego pacjenta oraz powinna się odbywać pod ścisłą kontrolą lekarską, uwzględniającą monitorowanie wskaźników laboratoryjnych pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetol Prakt 2017, 3(suppl. A): A1-A81.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 2016, 253: 281-344.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. G Ital Cardiol (Rome) 2017, 18(7): 547-612.
4. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P i wsp. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. Kardiol Pol 2015, 73(10): 958-961.
5. Dembińska-Kieć A, Kieć-Wilk B, Cybulska B i wsp. Dyslipidemie, Miażdżycyca. [w:] Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach EBM. Tom I. Szczeklik A, Tendera M (red). Med Prakt, Kraków 2009: 307-328.
6. Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E i wsp. Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiol Pol 2013, 71(10): 1099-1105.
7. Familial Hypercholesterolemia (FH). Report of a second WHO consultation. WHO, Geneva 1998. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf (10.08.2017).
8. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. Proc Natl Acad Sci U S A 1987, 84(19): 6919-6923.

9. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003, 34(2): 154-156.
10. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009, 30(4): 520-529.
11. Varret M, Abifadel M, Rabès JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2008, 73(1): 1-13.
12. Chmara M, Wasąg B, Żuk J, et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *J Appl Genet* 2010, 51(1): 95-106.
13. Huang CC, Fornage M, Lloyd-Jones DM, et al. Longitudinal Association of PCSK9 sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009, 2(4): 354-361.
14. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R, Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008, 337: a1095.
15. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf (10.06.2017).
16. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European of Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011, 32(14): 1769-1818.
17. Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Mamcarz A i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopocka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol* 2014, 72(9): 847-853.
18. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014, 129(25 Suppl 2): S76-S99.
19. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. 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). *Eur Heart J* 2012, 33(13): 1635-1701.
20. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych – postępy 2015. *Med Prakt* 2016, 6: 23-33.
21. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 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, 63(25 Pt B): 2889-2934.
22. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2016, 68(1): 92-125.
23. Majewicz A, Marcinkowski JT. Epidemiologia chorób układu krążenia. Dlaczego w Polsce jest tak małe zainteresowanie istniejącymi programami profilaktycznymi? *Probl Hig Epidemiol* 2008, 89(3): 322-325.