

# Postępowanie w dyslipidemii

Treatment of dyslipidemia

**Dyslipidemias are factors promoting the progression of atherosclerosis and related complications, like coronary heart disease or peripheral arterial disease. New data indicates that very aggressive hypolipemic treatment may have positive effect on patients with the risk of cardiovascular disease. Adequately planned and conducted therapy, consisting of lifestyle change and pharmacological intervention should be able to lower the cholesterol concentrations to the ambitious levels, recommended by actual and upcoming guidelines.**

**Key words: dyslipidemia, hypercholesterolemia, treatment**

## WSTĘP

Wielokrotnie potwierdzono znaczenie dyslipidemii w przebiegu licznych schorzeń oraz w rozwoju miażdżycy i wynikających z niej komplikacji [1]. Największy nacisk kładzie się obecnie na leczenie dyslipidemii w ramach prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*), w tym choroby wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*) i choroby naczyń obwodowych (PAD, *peripheral arterial disease*).

Cholesterol, triglicerydy, wolne kwasy tłuszczowe i fosfolipidy występują we krwi jako związane z białkami kompleksy — lipoproteiny. Wyróżnia się kilka rodzajów lipoprotein, które klasyfikuje się na podstawie ich gęstości. Najgęstsze są lipoproteiny HDL (*high-density lipoprotein*), mniejszą gęstość wykazują LDL (*low-density lipoprotein*), jeszcze mniejszą IDL (*intermediate-density lipoprotein*), VLDL (*very low-density lipoprotein*) i wreszcie chylomikrony — powstające w ścianie jelita po spożyciu posiłku. Gęstość lipoprotein zależy od ich składu (tab. 1), dlatego też w przypadku podwyższonego stężenia po-

szczególnych frakcji lipoprotein można obserwować zwiększone miano cholesterolu całkowitego bądź też triglicerydów w osoczu krwi.

Podwyższone stężenia poszczególnych frakcji lipoprotein można obserwować w stanach fizjologicznych — po spożyciu posiłku (zwłaszcza bogatego w tłuszcze) oraz alkoholu. Patologiczne dyslipidemie dzielą się na pierwotne (rodzinne) i wtórne. Do pierwotnych należą: hipercholesterolemie wielogenowe, jednogenowe (wśród których wyróżnia się hiperlipidemię łączoną, hipercholesterolemię rodzinną hetero- i homozygotyczną oraz hiperlipidemię typu III), hipo- $\alpha$ -lipoproteinemia oraz pierwotna hipertriglicydemia. Wtórne dyslipidemie stwierdza się w przebiegu wielu chorób (tab. 2) oraz nieprawidłowego trybu życia — małej aktywności fizycznej i niewłaściwej diety.

## OCENA RYZYKA

Niezależnie od etiologii choroby, rozpoczynając leczenie dyslipidemii i planując jego przebieg, należy uwzględnić ryzyko związane z tym zaburzeniem u danego pacjenta. Uwzględnić się nie tylko oznaczenie stężenia lipidów w osoczu, ale także inne czynniki.

Według obowiązujących wytycznych europejskich [2], lecząc zaburzenia lipidowe, należy wziąć pod uwagę klasyfikację SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*), stworzoną oddzielnie dla krajów wysokiego (np. Polska) i niskiego (np. Francja) ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (*fatal CVD*) w okresie 10-letnim. Uwzględniono w niej wartość stężenia cholesterolu całkowitego, skurczowego ciśnienia tętniczego, a także wiek i nikotynizm.

Nieco inną klasyfikację chorych można znaleźć w wytycznych amerykańskich [3, 4]. Zamiast określenia

Adres do korespondencji: stud. med. Tomasz Imiela  
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie  
Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa  
e-mail: argin@interia.pl



Tabela 1. Klasyfikacja i skład lipoprotein [48]

Klasa lipoprotein	Główne składniki lipidowe	Apolipoproteiny	Gęstość [g/ml]
Chylomikrony	TG	A-I, A-II, A-IV, Cs, B-48, E	< 0,95
Pozostałości chylomikronów	TG, CE	B-48, E	< 1,006
VLDL	TG	B-100, Cs, E	< 1,006
IDL	CE	B-100, Cs, E	1,006–1,019
LDL	CE	B-100	1,019–1,063
HDL <sub>2</sub>	CE, FL	A-I, A-II	1,063–1,125
HDL <sub>3</sub>	FL	A-I, A-II	1,125–1,210

TG — triglicerydy, CE — estry cholesterolu, FL — fosfolipidy; VLDL — lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości, IDL — lipoproteiny o średniej gęstości, LDL — lipoproteiny o niskiej gęstości, HDL — lipoproteiny o wysokiej gęstości

Tabela 2. Niektóre przyczyny wtórnych dyslipidemii [49]

Zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL	Zwiększone stężenie triglicerydów	Obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL
Cukrzyca	Alkoholizm	Nikotynizm
Nadczynność tarczycy	Cukrzyca	Cukrzyca
Zespół nerczycowy	Nadczynność tarczycy	Hipertriglicydemia
Zwężenie przewodów żółciowych	Otyłość	Menopauza
Steroidy anaboliczne	Niewydolność nerek	Otyłość
Progesterony	Blokery beta-adrenergiczne	Okres dojrzewania (mężczyźni)
Blokery beta-adrenergiczne (bez wewnętrznego działania sympatykomimetycznego)	(bez wewnętrznego działania sympatykomimetycznego)	Uremia
Tiazidy	Żywność	Steroidy anaboliczne
	Estrogeny	Blokery beta-adrenergiczne (bez wewnętrznego działania sympatykomimetycznego)
	Tiklopidyna	Progesterony

ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, ocenia się procentowe ryzyko wystąpienia u pacjenta choroby wieńcowej w ciągu 10 lat. W klasyfikacji tej uwzględnia się takie czynniki, jak: płeć, wiek, wartość stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji HDL oraz skurczowego ciśnienia tętniczego, a także nikotynizm.

## CELE TERAPEUTYCZNE W DYSLIPIDEMII

### Wytyczne europejskie

W ogólnych wytycznych wskazano, że prawidłowe stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) we krwi wynosi poniżej 5 mmol/dl (190 mg/dl), a cholesterolu frakcji LDL — poniżej 3 mmol/l (115 mg/dl). U pacjentów ze zdiagnozowanym schorzeniem sercowo-naczyniowym lub cukrzycą zaleca się osiągnięcie niższych stężeń: TC poniżej 4,5 mmol/dl (175 mg/dl) i cholesterolu frakcji LDL — poniżej 2,5 mmol/dl (100 mg/dl). W najnowszych wytycznych wskazuje się na konieczność jeszcze intensywniejszego obniżania stężenia cholesterolu we krwi u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą oraz chorobą wieńcową. U tych osób docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi poniżej 1,8 mmol/dl (75 mg/dl) [5].

Nie istnieją jednoznaczne wytyczne określające docelowe wartości stężeń cholesterolu frakcji HDL i trigli-

cerydów (TG) w osoczu krwi. Stężenie cholesterolu frakcji HDL poniżej 1 mmol/dl (40 mg/dl) u mężczyzn i poniżej 1,2 mmol (46 mg/dl) u kobiet oraz TG powyżej 1,7 mmol/dl (> 150 mg/dl) traktuje się jako wskaźniki podwyższonego ryzyka, dlatego należy je uwzględniać przy wyborze farmakoterapii. Chorzy bez objawów, u których stwierdza się wiele czynników ryzyka rozwoju patologii sercowo-naczyniowej, odnoszą korzyści ze znaczniejszego obniżenia TC oraz cholesterolu frakcji LDL.

Jeśli u chorego z hiperlipidemią w skali SCORE zanotowano mniej niż 5-procentowe ryzyko rozwoju CVD w ciągu najbliższych 10 lat (i nie przekroczy ono 5%, nawet przy ekstrapolacji czynników ryzyka danej osoby do 60. rż.), pacjent należy do grupy niskiego ryzyka. Zaleca się mu zmianę trybu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, większą aktywność fizyczną i odpowiednią dietę) oraz powtórzenie badań za 5 lat. Chorzy bez objawów, u których stężenie TC wynosi powyżej 8 mmol/dl (320 mg/dl) lub cholesterolu frakcji LDL ponad 6 mmol/dl (> 240 mg/dl), bez względu na punktację w skali SCORE, są zawsze traktowani jako pacjenci podwyższonego ryzyka CVD. Jeśli u badanego stwierdzono 5-procentowe lub wyższe ryzyko w skali SCORE (lub osiągnie tę wartość w przypadku ekstrapolacji jego czynników ryzyka do 60. rż.), zalicza się go do grupy wysokiego ryzyka. Pacjentowi zale-

ca się wykonanie pełnego lipidogramu i przekonuje do zmiany trybu życia (zaprzestanie palenia, odpowiednia dieta oraz większa aktywność fizyczna). Po co najmniej 3 miesiącach należy powtórzyć badania. Jeśli wartości TC i cholesterolu frakcji LDL wynoszą odpowiednio poniżej 5 mmol/dl (190 mg/dl) i poniżej 3 mmol/l (115 mg/dl), zaś wartość w skali SCORE spadła do poniżej 5%, chory powinien utrzymać zdrowy tryb życia oraz co rok powtarzać badania. Jeśli mimo obniżenia stężenia TC i cholesterolu frakcji LDL do wartości prawidłowych u pacjenta w dalszym ciągu stwierdza się ponad 5-procentowe ryzyko w skali SCORE, należy dążyć do osiągnięcia niższych wartości TC i cholesterolu frakcji LDL (odpowiednio: < 4,5 mmol/dl, 175 mg/dl i < 2,5 mmol/dl, 100 mg/dl), rozważając zastosowanie farmakoterapii.

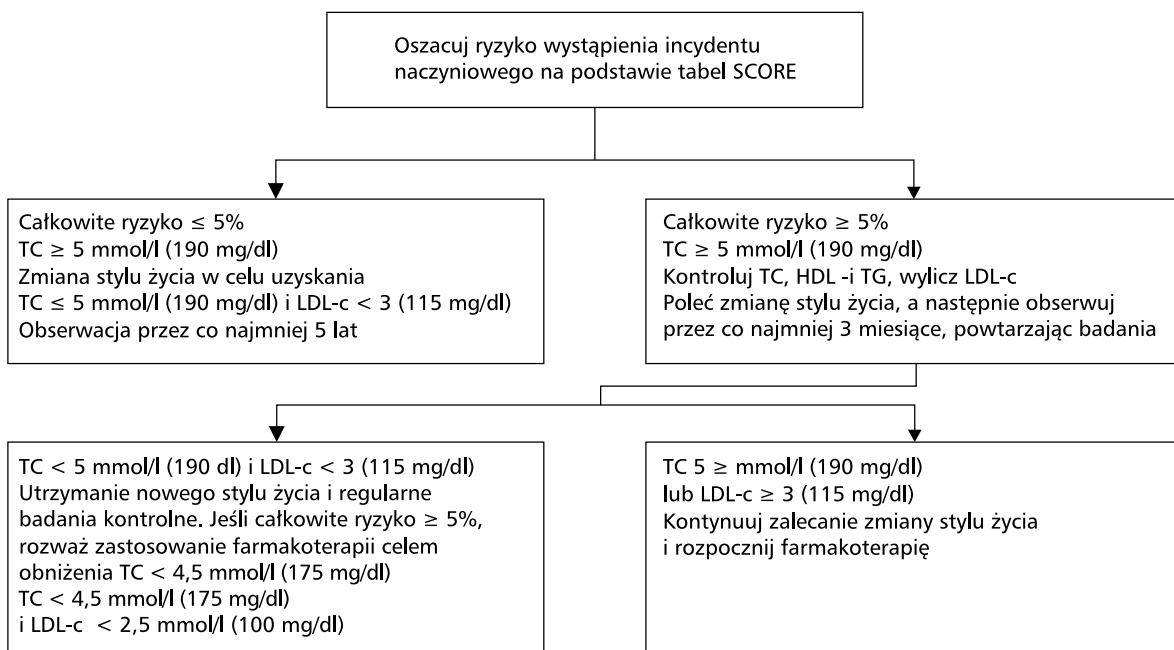
Jeżeli po powtórzonych po co najmniej 3 miesiącach badaniach stężenie TC bądź cholesterolu frakcji LDL nie obniżyło się do poniżej 5 mmol/dl (190 mg/dl) i poniżej 3 mmol/l (115 mg/dl), należy dalej zalecać pacjentowi zmianę trybu życia oraz rozpocząć farmakoterapię. Algorytm postępowania u osób z hiperlipidemią, u których nie występują objawy, przedstawiono na rycinie 1.

### Wytyczne amerykańskie

Podstawowym celem terapii hipolipemizującej według standardów amerykańskich jest normalizacja stężenia cholesterolu frakcji LDL; za prawidłowe uznaje się wartości poniżej 100 mg/dl. Pożądane stężenie TC wynosi poniżej 200 mg/dl, zaś za niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL uznaje się wartości poniżej 40 mg/dl. W wytycznych amerykańskich podzielono pacjentów na trzy grupy.

Pierwszą grupę stanowią osoby z chorobą wieńcową lub jej odpowiednikami, do których należą inne kliniczne formy miażdżycy (choroba naczyń obwodowych, tętniak aorty brzusznej i objawowa miażdżycza tętnic szyjnych) oraz cukrzyca. Zalicza się do niej także osoby z ponad 20-procentowym ryzykiem rozwoju CHD w ciągu 10 lat. Celem leczenia tych pacjentów jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl. Jeśli stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi 100 mg/dl lub więcej, należy zalecić zmianę trybu życia, natomiast jeśli wartość ta jest większa lub równa 130 mg/dl, poważnie rozważyć się włączenie leku obniżającego stężenie LDL, zwłaszcza gdy nie jest możliwe uzyskanie pożądanych wartości innym sposobem. U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, z udokumentowanymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i kilkoma głównymi czynnikami ryzyka (tab. 3), z wieloma źle kontrolowanymi czynnikami ryzyka, występowaniem kilku czynników ryzyka zespołu metabolicznego (szczególnie TG  $\geq$  200 mg/dl w połączeniu ze stężeniem cholesterolu nie-HDL > 130 mg/dl i stężeniem cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl) lub z ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, celem leczenia jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl oraz normalizacja stężenia TG i cholesterolu frakcji HDL za pomocą terapii skojarzonej [4].

Do drugiej grupy należą osoby, u których stwierdza się dwa lub więcej głównych czynników ryzyka wystąpienia CHD i 20-procentowe lub mniejsze ryzyko pojawienia się CHD w ciągu 10 lat. Celem terapii w tej grupie chorych jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 130 mg/dl (najlepiej < 100 mg/dl). Początkowo



Rycina 1. Algorytm postępowania u pacjentów bez objawów z hiperlipidemią [2]; TC — cholesterol całkowity, LDL-c — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, HDL-c — cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości, TG — triglicerydy

**Tabela 3. Główne czynniki ryzyka zmieniające cele leczenia hipolipemizującego [3]**

Palenie tytoniu
Nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze $\leq$ 140/90 mm Hg lub terapia hipotensyjna)
Niskie stężenia cholesterolu HDL ( $<$ 40 mg/dl)
Wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej (choroba wieńcowa u męskiego krewnego pierwszego stopnia w wieku $<$ 55 lat, u żeńskiej krewnego pierwszego stopnia w wieku $<$ 65 lat)
Wiek (mężczyźni $\leq$ 45 lat, kobiety $\leq$ 55 lat)

należy nakłaniać pacjenta do zmiany trybu życia. W przypadku chorych z 10–20-procentowym ryzykiem rozwoju CHD w ciągu 10 lat i stężeniem cholesterolu frakcji LDL większym lub równym 130 mg/dl bądź mniejszym niż 10-procentowe ryzykiem CHD i stężeniem cholesterolu frakcji LDL większym lub równym 160 mg/dl należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii.

Zarówno w pierwszej, jak i w drugiej grupie chorych zaleca się intensyfikację leczenia farmakologicznego, gdy nie jest możliwe osiągnięcie pożądanego stężenia cholesterolu frakcji LDL innym sposobem (redukcja cholesterolu frakcji LDL o co najmniej 30–40%). Dodatkowo, jeśli stężenie TG jest podwyższone ( $\geq$  200 mg/dl) lub stężenie cholesterolu frakcji HDL jest obniżone ( $<$  40 mg/dl), powinno się zastosować terapię skojarzoną [4].

Trzecią grupę stanowią pacjenci, u których stwierdzono brak czynników ryzyka lub jeden główny czynnik, a ryzyko wystąpienia CHD w ciągu następnych 10 lat jest zazwyczaj mniejsze niż 10%. Pożądana wartość stężenia cholesterolu frakcji LDL u tych osób wynosi poniżej 160 mg/dl. Należy zalecić zmianę trybu życia. U osób, u których utrzymuje się wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL ( $\geq$  190 mg/dl), bądź gdy stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi 160–189 mg/dl i występuje ważny czynnik ryzyka (nikotynizm, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, rodzinny wywiad CHD lub bardzo niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL), kilka czynników związanych z niekorzystnym trybem życia (otyłość, mała aktywność fizyczna i aterogenna dieta) lub ryzyko wystąpienia CHD w ciągu 10 lat jest większe od 10%, powinno się zastosować farmakoterapię.

## LECZENIE ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

### Zmiana trybu życia

Gruntowna zmiana trybu życia u osób z hipercholesterolemią niejednokrotnie wystarcza, aby uzyskać zadowalającą poprawę lipidogramu. Powinna ona polegać na wdrożeniu odpowiedniej diety, zwiększeniu aktywności fizycznej oraz zaprzestaniu palenia tytoniu.

**Modyfikacja diety.** Liczne składniki diety wpływają na stężenie poszczególnych frakcji lipoprotein we krwi. Od dawna wiadomo, że spożycie tłuszczów i cholesterolu wiąże się z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych czy miażdżycy [6]. Odpowiednio skompono-

wana dieta może istotnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia CVD [7].

Pośród wszystkich rodzajów lipidów, tłuszcze nasycone najprawdopodobniej najbardziej niekorzystnie wpływają na hiperlipidemię. Na każdy 1% kalorii spożytych w ciągu dnia w formie tłuszczów nasyconych miano cholesterolu całkowitego wzrasta o około 2,7 mg/dl [8]. Wśród nich najgroźniejsze są związki długołańcuchowe, takie jak kwas palmitynowy. Co ciekawe, 18-węglowy kwas stearynowy (obecny w wołowinie) nie powoduje wzrostu stężenia cholesterolu, dlatego też spożycie wołowiny nie powoduje zwiększenia stężenia cholesterolu w takim stopniu jak wieprzowiny czy masła. Redukcja spożycia tłuszczów nasyconych powinna być pierwszorzędnym celem terapii dietetycznej hiperlipidemii. W wytycznych amerykańskich zaleca się, by całkowita podaż tłuszczów nasyconych nie przekraczała 7% całego zapotrzebowania kalorycznego. Powinno to w znacznym stopniu obniżyć stężenie zarówno cholesterolu frakcji LDL, jak i TC we krwi. Niestety, taka dieta może się też wiązać z obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL [9, 10].

Wpływ spożycia cholesterolu na zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi jest mniej znaczący niż tłuszczów nasyconych. Każde spożyte 100 mg powoduje wzrost stężenia TC we krwi o 6–10 mg/dl. W wytycznych amerykańskich zaleca się ograniczenie spożycia cholesterolu do ponad 200 mg dziennie.

Tłuszcze jednonienasycone, obecne na przykład w oliwie z oliwek, nie zwiększają stężeń lipidów we krwi. Stosowanie diet bogatych w te związki (jak dieta śródziemnomorska) zmniejsza ryzyko kolejnych zawałów serca i zgonów u pacjentów po zawale z północnej Europy bądź Stanów Zjednoczonych [11]. Ze względu na fakt, że nadmierne spożycie tłuszczów jednonienasyconych powoduje ryzyko powstania otyłości, zaleca się ograniczenie ich podaży do 20% dziennej dawki kalorii.

Udowodniono, że sztucznie otrzymane tłuszcze jednonienasycone (mające konfigurację przestrzenną *Trans*), obecne na przykład w margarynie, niekorzystnie wpływają na wartość cholesterolu, zwiększając stężenie cholesterolu frakcji LDL i zmniejszając stężenie cholesterolu frakcji HDL [12].

Tłuszcze wielonienasycone, obecne na przykład w rybach i soi, korzystnie wpływają na stężenia lipidów

w osoczu krwi oraz na śmiertelność całkowitą badanych populacji [13]. Tłuszcz rybnie szczególnie intensywnie obniżają stężenie TG, choć zbyt duże spożycie tłuszczów wielonienasyconych może wiązać się z ze wzmożonymi procesami utleniania i powstaniem kamicy dróg żółciowych. W wytycznych amerykańskich zaleca się spożycie tłuszczów wielonienasyconych na poziomie 10% dziennej dawki kalorii.

W związku z ograniczeniem podaży tłuszczów większość dziennego zapotrzebowania na energię powinny pokryć węglowodany (50–60% [3]). Dotychczas do końca nie poznano wpływu cukrów na metabolizm lipidów. Prawdopodobnie nie wpływają one na stężenie cholesterolu frakcji LDL, jednak stosowanie diet wysokowęglowodanowych powoduje dość istotny wzrost stężenia TG i spadek cholesterolu frakcji HDL we krwi [14]. W zależności od rodzaju węglowodanów różnie działają one na lipidy. Duża ilość cukrów prostych i skrobi w diecie wpływa niekorzystnie na budowę cząsteczek cholesterolu frakcji LDL, zwiększając ich aterogenność [15]. Wydaje się, że najkorzystniejsze są węglowodany jak najmniej przetworzone, zawarte na przykład w nasionach [16].

Błonnik, zwłaszcza rozpuszczalny, obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL we krwi, zmniejszając przy tym także ryzyko wystąpienia CHD. Dodatkowo, spożycie błonnika korzystnie wpływa na inne czynniki ryzyka, związane między innymi z leczeniem hiperlipidemii, takie jak: obniżenie ciśnienia tętniczego, zwiększenie wrażliwości na insulinę, obniżenie stężenia czynnika VIIc oraz lepszą kontrolę masy ciała [17]. W wytycznych amerykańskich zaleca się spożycie 20–30 g błonnika dziennie.

Antyoksydanty, takie jak  $\beta$ -karoten czy witamina E, korzystnie wpływają na rokowanie u pacjentów z hiperlipidemią. Nie redukują one stężenia cholesterolu we krwi, zmieniają za to strukturę lipoprotein, zapobiegając ich utlenianiu i zmniejszając tym samym aterogenność. Stosowanie diety bogatej w antyoksydanty, czyli składającej się w znacznej mierze z owoców i warzyw, wiąże się z mniejszym odsetkiem występowania CVD [18].

Sterole i stanole powinny spożywać osoby ze zwiększonym stężeniem cholesterolu [19], ponieważ hamują one wchłanianie cholesterolu z jelita cienkiego. Spożywanie 2–3 g tych substancji zmniejsza stężenie cholesterolu o 9–15%. Zwykle dodaje się je do margaryn.

Alkohol etylowy, spożywany w umiarkowanych ilościach (kobiety: 14–28 g czystego etanolu/d., mężczyźni: 28–32 g/d.), korzystnie wpływa na ryzyko wystąpienia CVD, ponieważ powoduje wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi [20]. Należy jednak pamiętać, że nadmierne spożycie alkoholu może uzależniać i mieć bardzo groźne konsekwencje, dlatego w wytycznych nie rekomenduje się jednoznacznie alkoholu jako składnika diety hipolipemizującej.

**Zwiększenie aktywności fizycznej.** Brak aktywności fizycznej w sposób oczywisty zaburza metabolizm lipidów, prowadząc do wzrostu ich stężenia we krwi oraz do otyłości. Codzienne ćwiczenia w połączeniu z odpowiednią dietą zapewniają obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do 20% oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia CHD [21]. Ponadto aktywność fizyczna zapobiega niekorzystnej redukcji stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi, którą stwierdza się u osób stosujących diety niskotłuszczowe. W wytycznych amerykańskich zaleca się codzienną aktywność fizyczną na poziomie przynajmniej średnim (pochłaniającą ok. 200 kcal, co odpowiada na przykład godzinnej jeździe na rowerze).

**Zaprzestanie palenia tytoniu.** Palenie tytoniu wpływa niekorzystnie na profil lipidowy pacjentów, zwiększając stężenia „złych” frakcji cholesterolu (LDL i szczególnie VLDL), TC i TG oraz obniżając stężenie cholesterolu frakcji HDL. Palenie powoduje też wzrost podatności lipoprotein na utlenianie, co zwiększa ich aterogenność [22]. Zaprzestanie palenia, które powinno być podstawowym celem leczenia pacjenta z dyslipidemią, w krótkim czasie powoduje znaczącą korektę zaburzeń lipidowych. Należy dążyć do całkowitego zaprzestania palenia, jednak już zmniejszenie liczby wypalanych papierosów jest bardzo korzystne.

## Farmakoterapia

**Statyny** są obecnie podstawowymi lekami w terapii hipolipemizującej. Ich skuteczność potwierdzono w dużych, randomizowanych badaniach [23–26].

Mechanizm działania statyn polega na hamowaniu aktywności reduktazy hydroksymetyloglutarylowego koenzymu A (HMG CoA), która jest jednym z enzymów biorących udział w syntezie cholesterolu z acetylo-koenzymu A, głównie w wątrobie. W wyniku działania statyn komórki wątrobowe produkują mniej cholesterolu (zwłaszcza frakcji LDL). Zmniejsza to stężenie cholesterolu frakcji LDL w hepatocycie, zmuszając komórkę do pobrania tej lipoproteiny z krwi [27]. W zależności od dawki i rodzaju preparatu, statyny obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL o 22–40%. Stosowanie znacznie większych dawek może prowadzić do istotniejszej redukcji, nawet o 60%. Odpowiadające sobie pod względem stopnia redukcji cholesterolu frakcji LDL dawki poszczególnych statyn przedstawiono w tabeli 4. W badaniach wykazano, że intensywne leczenie statynami w dużych dawkach stanowi odpowiednią terapię CVD [28–30].

Statyny oddziałują też na stężenie cholesterolu frakcji HDL i TG we krwi. W wyniku terapii statynami stężenie cholesterolu frakcji HDL wzrasta o 5–15%, zaś TG zmniejsza się o 10–40%. Poszczególne preparaty różnie wpływają na zmiany stężeń cholesterolu frakcji HDL i TG [31]. Niektóre statyny (atorwastatyna, simwastatyna)

**Tabela 4. Dawki statyn i ich wpływ na redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL [50]**

Dawka [mg/d.]					Zmiana stężenia lipidów (%)			
Atorwastatyna	Simwastatyna	Lowastatyna	Prawastatyna	Fluwastatyna	TC	LDL	HDL	TG
5	10	20	20	40	-22	-27	4-8	-10-15
10	20	40	40	80	-27	-34	4-8	-10-20
20	40	80			-32	-41	4-8	-15-25
40	80				-37	-48	4-8	-20-30
80					-42	-55	4-8	-25-35

zmniejszają wątrobową syntezę apolipoproteiny B-100 i wydzielanie cholesterolu frakcji VLDL [32].

Statyny wpływają nie tylko na stężenia cholesterolu, ale wykazują również wiele dodatkowych, korzystnych działań, zwanych plejotropowymi. Wpływają stabilizująco na śródbłonek i blaszkę miażdżycową, spowalniają utlenianie cholesterolu frakcji LDL, hamują apoptozę i proliferację mięśniówki gładkiej naczyń (prowadzącą do restenozы naczyń) [33]. W prewencji ostrych zespołów wieńcowych szczególnie ważny jest fakt, że statyny działają przeciwkrzepliwie i przeciwzapalnie [34, 35].

Przeciwwskazania do terapii statynami obejmują ciężkie uszkodzenia wątroby, ciążę i okres laktacji. Do najczęstszych działań niepożądanych należą łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmęczenie, ból głowy i bezsenność. Statyny mogą zwiększać stężenia wątrobowych aminotransferaz. Przy jednokrotnym przekroczeniu normy stężenia aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej zaleca się odstawienie leku; objawy mijają po 2–3 miesiącach. Najistotniejszym działaniem niepożądanym stosowania statyn są miopatie. Obserwuje się osłabienie mięśniowe i bóle, które — jeśli się ich nie rozpozna — mogą doprowadzić do rhabdomyolizy i ostrej niewydolności nerek. Ryzyko wystąpienia miopatii jest niewielkie (0,1–0,2%); rośnie wraz ze zwiększeniem dawki leku oraz takimi czynnikami, jak podeszły wiek, niska masa ciała, niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy oraz inne choroby układowe. W celu uniknięcia miopatii zaleca się odstawienie statyn przy 10-krotnym przekroczeniu normy fosfokinazy kreatynowej.

Wskazania do stosowania statyn obejmują: pierwotną hipercholesterolemię, hiperlipidemię mieszaną (szczególnie, gdy TC > TG), dyslipidemię pozawałową i podarowę (nawet bez oczekiwania na efekt hipolipemizujący) oraz niestabilną chorobę wieńcową.

**Fibraty**, czyli pochodne kwasu fibrowego, to grupa leków wpływająca głównie na normalizację stężenia osoczowego TG i cholesterolu frakcji HDL. Preparaty te są agonistami receptorów jądrowych PPAR- $\alpha$  (receptory alfa aktywowane przez proliferatory peroksydomów) [36]. Fibraty poprzez PPAR- $\alpha$  intensyfikują ekspresję genu dla lipazy lipoproteinowej, a hamują dla apolipoproteiny CIII, nasilając rozpad VLDL i zmniejszając tym samym

stężenie TG we krwi o 20–60%. Zmiana aktywności lipazy lipoproteinowej zwiększa też katabolizm cholesterolu frakcji LDL, obniżając jego stężenie o 10–20%, a także zmniejszając aterogenność. Fibraty nasilają ekspresję genów dla apolipoproteiny A-I i A-II, co wpływa na wzrost syntezy i stężenia we krwi cholesterolu frakcji HDL o 10–25%.

Fibraty działają plejotropowo, w tym przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie, wpływając stabilizująco na blaszkę miażdżycową. Poprawiają także wrażliwość tkanek na insulinę [37, 38].

Przeciwwskazaniami do zastosowania terapii pochodnymi kwasu fibrowego są choroby dróg żółciowych, wątroby i nerek oraz okres ciąży i karmienia. Działania niepożądane, występujące rzadko, obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pokrzywkę, bóle mięśni i obniżenie potencji. Łączne stosowanie fibratów (szczególnie gemfibrozilu) i statyn zwiększa ryzyko miopatii, choć w najnowszych badaniach wykazano, że istnieją różnice w działaniu poszczególnych preparatów w tym zakresie (fenofibrat w połączeniu ze statyną powoduje najmniejsze ryzyko miopatii) [39]. Ryzyko rhabdomyolizy można zminimalizować, podając fibrat rano, a statynę wieczorem.

Wskazania do stosowania fibratów obejmują hipertriglicydemię, hiperlipidemię mieszaną oporną na leczenie dietetyczne i antyoksydacyjne, hipercholesterolemię przy nietolerancji bądź złej odpowiedzi na statyny, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz dyslipidemię z towarzyszącymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów.

**Żywice** to leki hamujące wchłanianie cholesterolu poprzez wiązanie kwasów żółciowych w jelitach. Powoduje to wzrost liczby receptorów LDL na błonie komórkowej hepatocytów i w efekcie obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (10–20%). Nieznacznie rośnie też stężenie cholesterolu frakcji HDL (4–6%) oraz TG (10–15%).

Żywice nie przenikają do krwi, więc są lekami bezpiecznymi, powodują jednak uciążliwe dla pacjenta objawy uboczne. Przeciwwskazane są w chorobach wątroby, niedrożności dróg żółciowych i zaparciach. Do ich działań niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. wzdęcia), nieprzyjemny smak w ustach, zaczerwienienie i świąd skóry, kwasica hiperchloremiczna (u osób

z niewydolnością nerek). Żywnice zaburzają wchłanianie się leków z przewodu pokarmowego, dlatego należy je podawać po 1–3 godzin od zastosowania innych preparatów. Długotrwałe przyjmowanie żywic może wywołać hipowitaminozę ze względu na zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K).

Wskazania do stosowania żywic obejmują hipercholesterolemię oporne na leczenie dietetyczne, nefropatię cukrzycową, hiperbilirubinemię, po zabiegach lub radioterapii jelit i po wagotomii. Leki z tej grupy stosuje się najczęściej w terapii skojarzonej (ze statynami) [40].

**Kwas nikotynowy** (niacyna), czyli witamina PP, podawany w dużych dawkach (1–6 g/d.) wpływa korzystnie na dyslipidemię, zwłaszcza na stężenie cholesterolu frakcji HDL. Niacyna zmienia stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, zmniejszając je w naczyniach obwodowych, a zwiększając w wątrobie. Powoduje to spadek syntezy TG i tym samym wydzielania w wątrobie VLDL, co obniża stężenie TG we krwi o 20–50%. Kwas nikotynowy wpływa też na konwersję VLDL do LDL, redukując stężenia LDL w osoczu o 20–33%. U osób stosujących niacynę obserwuje się wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL nawet o 30% [3].

Przeciwwskazania do stosowania kwasu nikotynowego w celu leczenia dyslipidemii obejmują ostry zawał serca, zrekompensowaną niewydolność serca, chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, niewydolność wątroby, cukrzycę i dnę moczanową. Do głównych działań niepożądanych należą zaburzenia dermatologiczne, hipotensja, uderzenia gorąca, zaburzenia rytmu serca, wzrost stężenia kwasu moczowego, glukozy i aminotransferaz oraz zaostrzenie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Niacyna, gdyby nie liczne przeciwwskazania i objawy uboczne terapii, byłaby jednym z najefektywniejszych preparatów w leczeniu dyslipidemii [41, 42]. Wskazania do jej stosowania obejmują hiperlipidemie mieszane, hipertriglicydemie, zwłaszcza przy podwyższonym stężeniu cholesterolu frakcji HDL, chorobę Ménière'a i pelagré.

**Ezetimib** jest lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu we krwi poprzez redukcję wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim. Jego działanie polega na blokowaniu wchłaniania przez mikrokosmki enterocytów cholesterolu pochodzącego z pokarmu i żółci. Stosuje się go jako środek uzupełniający odpowiednią dietę w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej), w skojarzeniu ze statyną, kiedy stosowanie samej statyny nie wystarcza lub w przypadkach, gdy leczenie statyną nie jest odpowiednie albo nie jest tolerowane, hiperlipidemii mieszanej w skojarzeniu z fenofibratem, homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w skojarzeniu ze statyną lub w połączeniu z innymi lekami oraz w homozygotycznej sitosterolemii.

Jako uzupełnienie farmakoterapii u osób z hiperlipidemią można stosować **oleje rybne** oraz niektóre **oleje roślinne**. Oleje rybne zmniejszają stężenie triglicerydów i VLDL, zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL. Dodatkowo wpływają korzystnie na układ krzepnięcia, działają przeciwzapalnie i naczyniorozkurczowo. Zaleca się je jako suplement diety w hipertriglicydemii i hiperlipidemii mieszanej. Pomocniczo są stosowane u osób z chorobą wieńcową. Zapobiegają też restenoze u pacjentów po zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Przeciwwskazaniem do ich podawania są skazy krwotoczne, a działania niepożądane obejmują upośledzenie tolerancji glukozy i nasilenie oddziaływania doustnych leków przeciwzakrzepowych. Różne preparaty roślinne mogą hamować lipolizę, zwiększać szybkość utleniania kwasów tłuszczowych, pełnić rolę „wymiataczy” wolnych rodników tlenowych, a także korzystnie wpływać na układ krzepnięcia krwi.

## WYTYCZNE FARMAKOTERAPII W LECZENIU HIPERLIPIDEMII

Cytowane już wytyczne, zamieszczone w Narodowym Programie Edukacji Cholesterolowej, a opracowane przez *Adult Treatment Panel III* (ATP III) na temat właściwego rozpoznawania, oceny i leczenia wysokich stężeń cholesterolu we krwi u dorosłych pacjentów (wraz z późniejszymi aktualizacjami) [3, 4] obejmują także zalecenia farmakoterapii u osób z hiperlipidemią, skupiając się na obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL. Wytyczne obejmują rozpoczęcie terapii statyną (w wypadku nietolerancji żywności lub kwasu nikotynowego) w średniej dawce. Jeśli po 6 tygodniach nie udaje się osiągnąć pożądanego stężenia cholesterolu frakcji LDL, należy zintensyfikować leczenie statyną lub dołączyć żywicę bądź kwas nikotynowy. Jeśli po kolejnych 6 tygodniach takiej farmakoterapii nie osiągnie się spodziewanego efektu, należy dalej zwiększać dawki lub skierować pacjenta do ośrodka referencyjnego.

## TERAPIA SKOJARZONA W HIPERLIPIDEMII

Włączenie terapii skojarzonej do leczenia dyslipidemii należy rozważyć, gdy zawiodą inne sposoby (zmiana stylu życia, farmakoterapia jednym lekiem) normalizacji lipidogramu u pacjentów z dużym ryzykiem choroby wieńcowej (wg wytycznych amerykańskich [4]). Prowadząc terapię skojarzoną, należy kierować się zarówno docelowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL, jak i frakcji HDL oraz TG, do osiągnięcia prawidłowych poziomów wszystkich wymienionych frakcji lipidów.

Najbardziej popularną terapią skojarzoną, będącą przedmiotem badań, jest połączenie statyny i fibratu, które istotnie wpływa na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, TG oraz wzrost stężenia cholesterolu frak-

cji HDL, a także zmniejszenie aterogenności LDL. Terapia ta wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza miopatii [39].

Ostatnio coraz więcej jest pozytywnych doniesień na temat terapii skojarzonej, łączącej statynę z fibratem. U osób z dyslipidemią mieszaną jest ona skuteczniejsza zarówno od statyny, jak i fibratu stosowanych w monoterapii [43, 44].

W wytycznych amerykańskich dopuszcza się również stosowanie innych leków w terapii skojarzonej. Statynę (lub fibrat, w zależności od celu terapii: obniżenia LDL lub normalizacji TG/HDL) łączy się z żywicą bądź pochodną kwasu nikotynowego.

## PODSUMOWANIE

Właściwe leczenie zaburzeń lipidowych ma podstawowe znaczenie w osiągnięciu poprawy zdrowia pacjenta oraz zmniejszeniu ryzyka zgonu lub wystąpieniu zaburzeń sercowo-naczyniowych. Docelowe normy lipidogramu są wciąż zaostrzane; w niektórych przypadkach (ostry zespół wieńcowy) zaleca się wręcz terapię hipolipemizującą bez względu na wartość stężenia cholesterolu w surowicy krwi. Perspektywę poprawy skuteczności leczenia zaburzeń lipidowych wiąże się z nowymi lekami (np. LTP, *lipid transfer proteins*, ezetimib), będącymi w ostatnich fazach badań klinicznych [45, 46]. Wskazuje się również na nowe właściwości znanych już preparatów, takich jak statyny, które w odpowiednio wysokich dawkach mogą przyczynić się do zatrzymania postępu, a nawet regresji zmian miażdżycowych [47]. Mimo ogromnych możliwości farmakoterapii, należy pamiętać, że podstawowym sposobem leczenia dyslipidemii jest modyfikacja trybu życia, ponieważ rzucenie palenia tytoniu czy właściwa dieta poprawiają wartości stężeń lipidów oraz przeżywalność ogólną lepiej niż jakikolwiek lek.

---

**Dyslipidemie sprzyjają postępowi miażdżycy oraz związanych z nią powikłań, takich jak choroba wieńcowa czy choroby naczyń obwodowych. W nowych doniesieniach naukowych wskazuje się, że bardzo intensywna terapia hipolipemizująca może korzystnie wpływać na pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Odpowiednio zaplanowane i prowadzone leczenie, polegające zarówno na zmianie trybu życia pacjenta, jak i metod farmakologicznych powinno pozwolić osiągnąć nowe, coraz ambitniejsze cele w zakresie profilu lipidowego u wybranych chorych.**

**Słowa kluczowe:** *dyslipidemia, hipercholesterolemia, leczenie*

## PIŚMIENNICTWO

1. Huxley R., Lewington S., Clarke R. Cholesterol, coronary heart disease and stroke: a review of published evidence from

- observational studies and randomized controlled trials. *Semin. Vasc. Med.* 2002; 2: 315–323.
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. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601–1610.
  3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
  4. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. i wsp. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239 (erratum in: *Circulation* 2004; 110: 763).
  5. Ryden L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
  6. Hooper L., Griffiths E., Abrahams B. i wsp. UK Heart Health and Thoracic Dietitians Specialist Group of the British Dietetic Association. Dietetic guidelines: diet in secondary prevention of cardiovascular disease (first update, June 2003). *J. Hum. Nutr. Diet.* 2004; 17: 337–349.
  7. Kuller L.H. Nutrition, lipids, and cardiovascular disease. *Nutr. Rev.* 2006; 64 (2 część 2): S15–S26.
  8. Wilke M.S., Clandinin M.T. Influence of dietary saturated fatty acids on the regulation of plasma cholesterol concentration. *Lipids* 2005; 40: 1207–1213.
  9. De Vries R., Beusekamp B.J., Kerstens M.N. i wsp. A low-saturated-fat, low-cholesterol diet decreases plasma CETP activity and pre beta-HDL formation but does not affect cellular cholesterol efflux to plasma from type 1 diabetic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005; 65: 729–737.
  10. Sacks F.M., Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2002; 113 (supl. 9B): 13S–24S.
  11. de Lorgeril M., Salen P. The mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutr.* 2006; 9 (1A): 118–123.
  12. 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.
  13. Simon J.A. Review: n-3 polyunsaturated fatty acids reduce fatal MI, sudden death, and overall mortality in coronary heart disease. *ACP J. Club* 2002; 137: 49.
  14. Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., 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.
  15. Siri P.W., Krauss R.M. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005; 7: 455–459.
  16. Mozaffarian D. Effects of dietary fats versus carbohydrates on coronary heart disease: a review of the evidence. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005; 7: 435–445.
  17. Pereira M.A., O'Reilly E., Augustsson K. i wsp. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 370–376.
  18. Valenzuela A., Sanhueza J., Nieto S. Cholesterol oxidation: health hazard and the role of antioxidants in prevention. *Biol. Res.* 2003; 36: 291–302.

19. Chen J.T. i wsp. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol. *Pharmacotherapy* 2005; 2: 171–183.
20. De Oliveira E., Silva E.R., Foster D. i wsp. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 2000; 102: 2347–2352.
21. Sesso H., Paffenbarger R., Lee I.M. Physical activity and coronary heart disease in men. *The Harvard Alumni Health Study*. *Circulation* 2000; 102: 975.
22. Tsiara S., Elisaf M., Mikhailidis D.P. Influence of smoking on predictors of vascular disease. *Angiology* 2003; 54: 507–530.
23. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
24. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
25. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators*. *N. Engl. J. Med.* 1996; 14: 1001–1009.
26. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998; 20: 1615–1622.
27. Stancu C., Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J. Cell. Mol. Med.* 2001; 5: 378–387.
28. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
29. Tunon J., Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., Egido J. Intensive treatment with statins and the progression of cardiovascular diseases: the beginning of a new era? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2696–2699.
30. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
31. Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 582–587.
32. Forster L.F., Stewart G., Bedford D. i wsp. Influence of atorvastatin and simvastatin on apolipoprotein B metabolism in moderate combined hyperlipidemic subjects with low VLDL and LDL fractional clearance rates. *Atherosclerosis* 2002; 164: 129–145.
33. Balk E.M., Lau J., Goudas L.C. i wsp. Effects of statins on non-lipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 670–682.
34. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (23 supl. 1): III39–III43.
35. Garcia P.J. Pleiotropic effects of statins: moving beyond cholesterol control. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005; 7: 34–39.
36. Staels B., Dallongeville J., Auwerx J. i wsp. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088–2093.
37. Keech A., Simes R.J., Barter P. i wsp. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
38. Chapman M.J. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171: 1–13.
39. Jones P.H., Davidson M.H. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 120–122.
40. Knapp H.H., Schrott H., Ma P. i wsp. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Med.* 2001; 110: 352–360.
41. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. i wsp. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1583–1592.
42. Vega G.L. Management of atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome: evolving rationale for combined drug therapy. *Endocrinol. Metabol. Clin.* 2004; 3: 525–544.
43. Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z. i wsp. Effectiveness and Tolerability of Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (The SAFARI Trial). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 462–468.
44. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. i wsp. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1649–1653.
45. Gagne C., Gaudet D., Bruckert E. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 21: 2469–2475.
46. Stein O., Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 2: 217–230.
47. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
48. Gotto A.M. Jr, Pownall H. *Manual of lipid disorders: reducing the risk of coronary hart disease*. Williams & Wilkins, Baltimore 1999.
49. Schaefer E.J. *Diagnosis and management of lipoprotein disorders*. W: Rifkind B.M. (red.). *Drug treatment of hyperlipidemia*. Dekker, New York 1991; 17–52.
50. Bednarska-Makaruk M., Pasiński T. *Statyny*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000; 122.