

## Aktualne uwarunkowania i możliwości terapii zaburzeń lipidowych

**Dr n. med. Rafał Dąbrowski**  
II Klinika Choroby Wieńcowej  
Instytut Kardiologii, Warszawa



### WSTĘP

Według wyników badania populacji polskiej NATPOL PLUS II hipercholesterolemią zagrożonych jest średnio 40% Polaków. Bezpośrednio związane ze stężeniem cholesterolu otyłość lub nadwaga występują u 53%, zespół metaboliczny u 20%, a cukrzyca u 5,6% polskiej populacji. Zaburzenia lipidowe odgrywają ważną rolę na każdym etapie rozwoju miażdżycy, z których najważniejsze to:

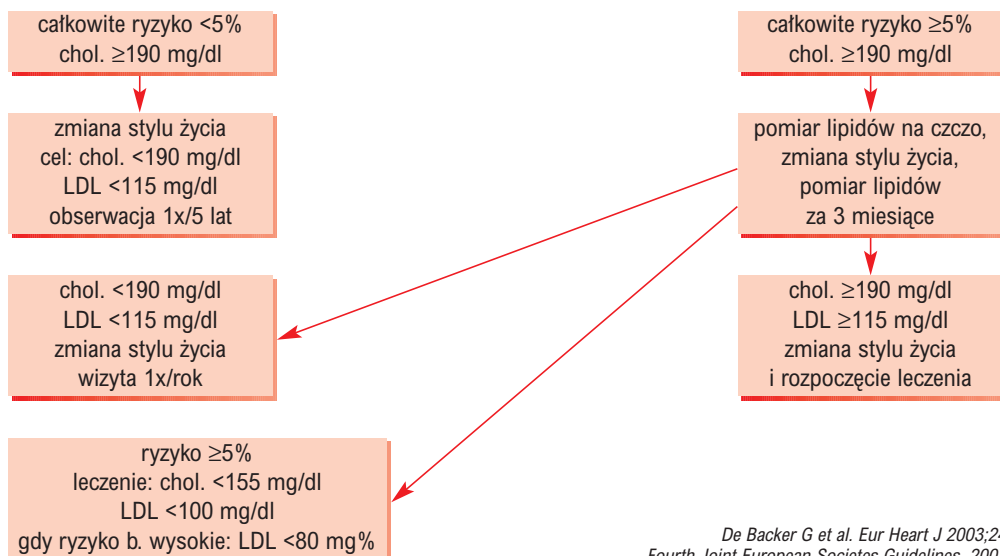
- dysfunkcja śródbłonna spowodowana m.in. przez zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, palenie papierosów i niekorzystne działanie wolnych rodników tlenowych,
- pojawienie się nacieczeń lipidowych składających się z makrofagów wypełnionych cholesterolem, pochodzącym z cząsteczek lipoprotein o niskiej gęstości (LDL),
- stadium trzecie (u młodych osób dorosłych) – powstanie włóknistych płytek miażdżycowych zawierających rdzeń utworzony przez cholesterol,
- stadium czwarte (w wieku dojrzałym i podeszłym) – jego klinicznym przejawem jest pękanie płytek miażdżycowych i następowe wydostanie się cholesterolowej treści do światła naczynia, z powstaniem zakrzepu.

**Cholesterol** jest składnikiem błon komórkowych, prekursorem kwasów żółciowych, hormonów steroidowych i witaminy D. Przenoszony jest w surowicy w formie lipoprotein o niskiej (LDL), bardzo małej (VLDL) i wysokiej (HDL) gęstości. Frakcja LDL jest najbardziej miażdżycorodną lipoproteiną, natomiast stężenie cholesterolu HDL jest odwrotnie skorelowane z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej. VLDL to lipoproteiny bogate w triglicerydy. Produkowane w wątrobie, są prekursorami dla LDL. Remnanty VLDL (lipoproteiny o pośredniej gęstości, IDL) mają działanie aterogenne i podobnie jak cząstki LDL, są bogate w estry cholesterolowe. Odmienną klasą lipoprotein są chylomikrony – bogate w triglicerydy. Wprowadzone zostało pojęcie „cholesterolu non-HDL”. Jest to część cholesterolu zawarta we wszystkich cząsteczkach aterogennych (miażdżycorodnych) lipoprotein: LDL, VLDL i lipoproteinach o pośredniej gęstości, zawierających apolipoproteinę B. Wartość tego wskaźnika ma niekorzystne znaczenie prognostyczne.

### Interpretacja zmian lipidogramu (rekomenacje Fourth Joint European Societes Guidelines 2007)

Już stężenie cholesterolu LDL powyżej 100 mg% uważane jest za potencjalnie aterogenne. Dla cholesterolu całkowitego stężenie pożądane u chorych z grupy niskiego ryzyka <5% (wg SCORE chart) nie powinno przekraczać 190 mg%, a LDL 115 mg% (Ryc. 1). Pożądane stężenie cholesterolu HDL powinno przekraczać 60 mg%. Niskie stężenie HDL (<40 mg% u mężczyzn i <45 mg% u kobiet) jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Prawidłowe stężenie triglicerydów nie powinno przekraczać 150 mg%, granicznie podwyższone to 150–199 mg%, wysokie: 200–499 mg%, a stężenie powyżej 500 mg% określane jest jako bardzo wysokie.

### Ryc. 1. Zalecenia leczenia hipolipemizującego u chorych bezobjawowych wg SCORE chart



W badaniach epidemiologicznych wykazano, że obniżone stężenie LDL korelowało z rzadszym występowaniem epizodów sercowo-naczyniowych (m.in. badania PROCAM, ARIC, Munster Study). Szacuje się, że obniżenie stężenia LDL o 1% powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia epizodów wieńcowych o 2%, w rzeczywistości korzyści te mogą być większe. Udowodniono, że obniżenie LDL w wieku 40 lat o 10% daje redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego o 50%, natomiast obniżenie o 10% w wieku 70 lat – tylko o 20%. W badaniach angiograficznych wykazano hamujący wpływ leczenia intensywnie obniżającego stężenie LDL na strukturę i zasięg zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (ESTABLISH, REVERSAL: atorwastatyna i ASTEROID: rosuwastatyna). Obniżenie frakcji HDL o 1% powoduje 2–3% wzrost ryzyka choroby wieńcowej.

### Podstawy i znaczenie leczenia zaburzeń lipidowych

Metaanaliza 38 badań leczenia zaburzeń lipidowych w prewencji pierwotnej i wtórnej wykazała, że obniżeniu cholesterolu o 10% towarzyszy zmniejszenie śmiertelności z powodu choroby wieńcowej o 15%, a śmiertelności całkowitej o 11%. Przy redukcji na poziomie 15–20% ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej ulega obniżeniu o 50–80%.

Podstawowa zasada prewencji to terapeutyczna modyfikacja stylu życia i skuteczne leczenie zmniejszające ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, które powinny być dopasowane do indywidualnego profilu ryzyka pacjenta w wieku powyżej 20 lat. W ocenie tego ryzyka należy uwzględnić płeć, wiek, wartości ciśnienia tętniczego, palenie papierosów, występowanie innych chorób – w tym cukrzycy, wywiad rodzinny, tryb życia oraz profil lipidowy. W kolejnej edycji dokumentu porządkującego wiedzę na temat znaczenia zaburzeń lipidowych: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel (ATP III), opublikowanego w 2002 roku wskazano na rodzaje groźnych zaburzeń lipidowych (Tab. 1.) oraz

**Tab. 1. Zaburzenia lipidowe zwiększające ryzyko wystąpienia zmian miażdżycowych tętnic**

- zwiększony stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do frakcji HDL (duże znaczenie prognostyczne)
- podwyższony poziom cholesterolu frakcji LDL
- niski poziom cholesterolu HDL
- podwyższony poziom triglicerydów
- podwyższony poziom cholesterolu we frakcjach innych niż HDL (non-HDL)
- podwyższone stężenie lipoproteiny (a)
- podwyższone stężenie apolipoproteiny B (część LDL)
- zmniejszone stężenie apolipoproteiny A-I (część HDL)

wg NCEP, Adult Treatment Panel III, *Circulation*, 2002

wprowadzono pojęcie ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu sercowo-naczyniowego równoważnego chorobie wieńcowej. Za takie stany chorobowe uznano miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych, miażdżycę tętnic mózgowych, tętniak aorty brzusznej oraz cukrzycę. Chorzy z tych grup mają takie samo ryzyko wystąpienia epizodów wieńcowych, jak chorzy z rozpoznaną chorobą wieńcową i należy ich leczyć równie agresywnie. Zespół metaboliczny stanowi szczególną konfigurację czynników ryzyka miażdżycy. Rozpoznanie ich umożliwia identyfikację chorych szczególnie zagrożonych (Tab. 2).

**Tab. 2. Zespół metaboliczny: szczególna konfiguracja czynników ryzyka miażdżycy (wg NCEP ATP III)**

- stężenie cholesterolu HDL: <40 mg/dl u mężczyzn; <50 mg/dl u kobiet
- stężenie triglicerydów: >150 mg/dl
- obwód w talii: >102 cm u mężczyzn lub >88 cm u kobiet, BMI >29 u mężczyzn i >27 u kobiet [kg/m<sup>2</sup>]
- ciśnienie tętnicze skurczowe: >130 mm Hg i/lub rozkurczowe >85 mm Hg
- glikemia na czczo >110 mg/dl

Gdy występuje kilka czynników ryzyka, sposób leczenia zależy od szacunku bezwzględnego ryzyka wieńcowego w ciągu najbliższych 10 lat ustalonego na podstawie wyników badania Framingham. Ryzyko na poziomie 20% w ciągu kolejnych 10 lat, wyliczone na podstawie istniejących licznych czynników ryzyka, wskazuje na konieczność traktowania tych chorych jak chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową. W zaleceniach europejskich ryzyko określane jest według tzw. SCORE chart w oparciu o płeć, palenie papierosów, ciśnienie skurczowe i poziom cholesterolu. Granicą jest ryzyko 5%, a ryzyko bardzo wysokie przekracza 15%.

## Cele leczenia

Aktualne cele leczenia hipolipemizującego zostały zdefiniowane jako modyfikacja zaleceń amerykańskich ATP III z roku 2004. U pacjentów wysokiego ryzyka należy dążyć do obniżenia stężenia cholesterolu LDL do 100 mg%, a u chorych należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka należy dążyć do redukcji na poziomie 70 mg%. W 2007 roku ukazały się wytyczne europejskie Fourth Joint European Societies Guidelines, które wskazują na docelowe stężenie całkowitego cholesterolu <175 mg%, LDL cholesterolu <100 mg% przy wysokim ryzyku oraz na stężenie <80 mg% u chorych bardzo wysokiego ryzyka. W zespole metabolicznym i cukrzycy cele leczenia to: stężenie całkowitego cholesterolu <155 mg%, LDL <100 mg% (a nawet 80 mg%). Wyniki programu POLKARD-SPOK (G. Opolski, K. Filipiak i wsp., 2006) wskazują, że w Polsce tylko u 17%

chorych po przebytych zawałach serca udaje się obniżyć stężenie cholesterolu LDL poniżej granicy 100 mg%, pomimo powszechnego stosowania leków z grupy statyn. Uzasadnione są poszukiwania nowych leków, które zwiększyłyby skuteczność interwencji hipolipemizujących. Obok korzyści płynących z pozalipidowych (pleotropowych) działań statyn i fibratów, podstawowym celem leczenia pozostaje redukcja stężenia cholesterolu niezależnie od wykorzystanego sposobu interwencji. Dobroczynne skutki tego leczenia występują już po 6–12 miesiącach terapii.

## Sposoby leczenia

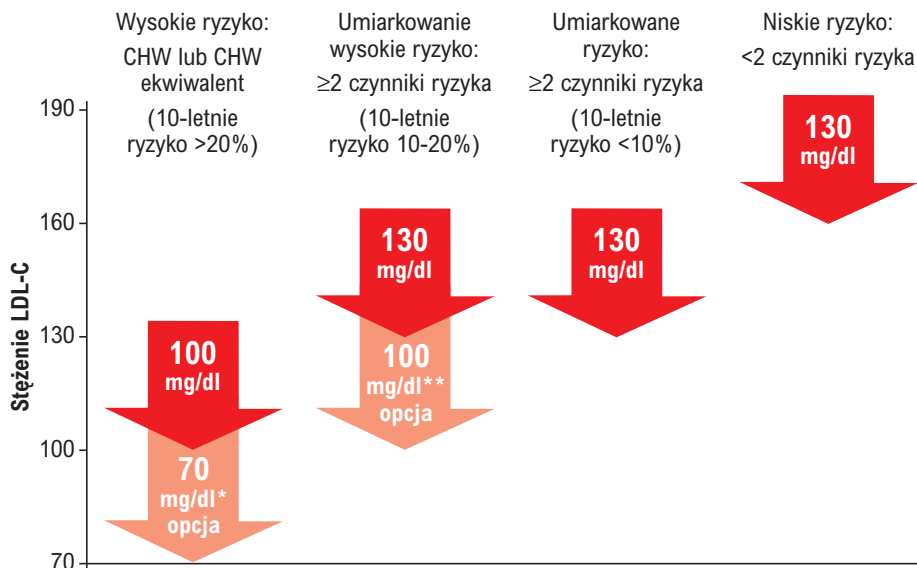
**Terapeutyczna modyfikacja stylu życia i leczenie wspomagające** obejmuje zastosowanie diety redukującej masę ciała oraz ilości spożywanego cholesterolu (<200 mg%) i tłuszczów nasyconych (<7% energii), diety wzbogaconej w stanole oraz oleje rybne (EPA-DHA). Zwiększenie aktywności fizycznej w aspekcie leczenia zaburzeń lipidowych prowadzi do redukcji masy ciała (a tym samym stężeń lipidów) oraz podwyższenia poziomu HDL.

**Sposób leczenia w prewencji pierwotnej** według zaleceń ATP III określa poziom ryzyka oparty na występowaniu: palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, stężenia HDL <40 mg%, przypadków choroby wieńcowej w bliskiej rodzinie u mężczyzn <55 lat, u kobiet <65 lat oraz wieku: dla mężczyzn >45 lat, dla kobiet >55 lat. Docelowa korekcja poziomów lipidów osocza zależy od indywidualnie ocenianego ryzyka chorego. W prewencji wtórnej według rekomendacji ekspertów wszyscy pacjenci z chorobą wieńcową powinni otrzymywać leki obniżające stężenie cholesterolu LDL docelowo do 100 mg% lub opcjonalnie do 70 mg%, gdy występują: cukrzyca, zespół metaboliczny lub inne silne czynniki ryzyka.

U pacjentów z chorobą wieńcową i stężeniem cholesterolu LDL w granicach 100–129 mg% należy rozważyć stosowanie leków obniżających cholesterol LDL, intensyfikację terapeutycznych zmian stylu życia, stosowanie leków obniżających stężenie triglicerydów i innych frakcji cholesterolu oraz eliminację pozostałych czynników ryzyka. We wszystkich przypadkach wskazana jest długoterminowa kontynuacja leczenia (Tab. 3, Ryc. 2).

**Tab. 3. Postępowanie zalecane w hiperlipidemii według Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III**

Ryzyko 10-letnie, niskie	zalecane stężenie chol. LDL <160 mg%. Gdy powyżej: modyfikacja diety i stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej), <b>gdy po 3 miesiącach brak skuteczności wskazane włączenie statyny.</b>
Ryzyko <10%, umiarkowane	zalecane stężenie chol. LDL <130 mg%. Gdy 130–160 mg%: modyfikacja diety i stylu życia, <b>gdy &gt;160 mg%, a modyfikacja diety nieskuteczna, po 3 miesiącach wskazane włączenie statyny, w dawce obniżającej stężenie LDL poniżej 130 mg%.</b>
Ryzyko 10–20%, wysokie	zalecane stężenie chol. LDL <130 mg%. Gdy LDL >130 mg%: modyfikacja diety i stylu życia, <b>gdy modyfikacja diety nieskuteczna, po 3 miesiącach wskazane włączenie statyny w dawce obniżającej LDL &lt;130 mg%.</b>
Ryzyko >20%, najwyższe	zalecane stężenie chol. LDL <100 mg%. Gdy LDL >100 mg% – modyfikacja diety i stylu życia, <b>gdy modyfikacja diety nieskuteczna i LDL &gt;130 mg% po 3 miesiącach wskazane włączenie statyny w dawce obniżającej LDL poniżej 100 mg% (do 70 mg%). Na podstawie indywidualnej oceny wskazane rozpoczęcie leczenia, gdy LDL wynosi 100–130 mg%.</b>

**Ryc. 2. NCEP ATP III: docelowe stężenia LDL-C**

\* Terapeutyczna opcja u chorych z wysokim ryzykiem i u chorych z wysokimi trójglicerydami, non-HDL-C<100 mg/dl;

\*\* Terapeutyczna opcja, 70 mg/dl=1,8 mmol/l, 100 mg/dl=2,6 mmol/l, 130 mg/dl=3,4 mmol/l, 160 mg/dl=4,1 mmol/l.

Grundy SM et al. *Circulation*, 2004;110:227-239.

**Terapia farmakologiczna****Statyny**

Leki te są selektywnymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, na wczesnym etapie powstawania cholesterolu. Powodują redukcję jego syntezy oraz zmniejszenie stężenia w komórkach wątroby, zwiększenie ekspresji i aktywności receptorów LDL na błonie komórkowej hepatocytów, zwiększone usuwanie cząsteczek LDL i VLDL z osocza, redukcję poziomu triglicerydów, zmniejszenie syntezy szkodliwej apolipoproteiny apoB. Za skutki kliniczne ich działania odpowiadają także efekty pozalipidowe (pleotropowe): poprawa funkcji śródbłonka, działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwpłytkowe, przeciwzakrzepowe, hamujące proliferację komórek mięśni gładkich. W efekcie stabilizują i hamują progresję płytki miażdżycowej.

Statyny są jedyną grupą leków, dla których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności ogólnej w prewencji pierwotnej i wtórnej. Bezsprorna jest korzyść lecznicza u chorych z udowodnioną miażdżycą naczyń. Obecnie stosowane są lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna i rosuwastatyna (w kolejności chronologicznej). Lek z grupy statyn należy podawać raz na dobę, po ostatnim wieczornym posiłku. Pełny efekt występuje po 4–6 tygodniach. Kontrola lipidogramu wskazana jest po 4–6 tygodniach z rozważeniem zwiększenia dawki. W prewencji pierwotnej z leczenia najbardziej korzystają chorzy z licznymi czynnikami ryzyka. Skuteczność terapii u chorych wysokiego ryzyka, z nadciśnieniem i cukrzycą potwierdziły badania ASCOT i CARDS (atorwastatyna). Ważne badania statyn w prewencji wtórnej to CARE (prawastatyna), LIPID (prawastatyna) i 4S (simwastatyna), a w prewencji pierwotnej i wtórnej badanie simwastatyny – HPS.

W badaniu MRFIT wykazano związek pomiędzy stężeniem cholesterolu, a zgonem z powodu udaru niedokrwinnego ( $p=0,0007$ ). Zastosowanie statyn spowodowało istotną redukcję wystąpienia pierwszego (4S, CARE, LIPID, MIRACL, ASCOT-LLA, TNT) i kolejnego udaru ośrodkowego układu nerwowego (HPS, SPARCL). Według European Stroke Initiative Recommendations For Stroke Management stosowanie statyn przed lub po udarze niedokrwinnym poprawia rokowanie i stan ogólny chorych.

### Wysokie dawki statyn

Ważną kwestią była odpowiedź na pytanie, czy zastosowanie wysokich dawek statyn (80 mg atorwastatyny, 40–80 mg simwastatyny) będzie miało przewagę nad dawkami konwencjonalnymi innych statyn w aspekcie stopnia redukcji cholesterolu, i czy przełoży się to na korzyści kliniczne, bez zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W kontrolowanych badaniach wykazano skuteczność dużych dawek atorwastatyny (80 mg) w zakresie redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w różnych populacjach chorych: PROVE-IT (o 16%), MIRACL (o 26%), TNT (o 22%), IDEAL (o 16%), ALLIANCE (o 16%), SAGE, 'A to Z'. Dlatego też w ostrych zespołach wieńcowych zaleca się stosowanie wysokich dawek statyn (atorwastatyna 80 mg, klasa zaleceń 1 A), u chorych wysokiego ryzyka należy dążyć do stężenia LDL 70 mg% (klasa 2 B). Według zaleceń amerykańskich ('Up To Date', 2008) nie sugeruje się dodania drugiego leku do maksymalnej dawki statyny w przypadku niemożności docelowej redukcji LDL (klasa 2 B). W stabilnej chorobie wieńcowej należy dążyć do uzyskania stężenia LDL 100 mg%, przy najmniejszej skutecznej dawce statyny (klasa 2 B). W przypadku nietolerancji statyny należy ją zastąpić innym lekiem (klasa 2 B), natomiast nie sugeruje się dodawania drugiego leku, przy trudnościach z osiągnięciem stężenia 100 mg% (klasa 2 B). Poważna miopatia manifestująca się bólami mięśni i podwyższoną aktywnością kinazy kreatyninowej występowała u 1/250 chorych leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg. Działania niepożądane występują także przy wyższych dawkach simwastatyny. Problemem jest kontynuacja leczenia. W warunkach codziennej opieki medycznej ponad 50% chorych rezygnuje z leczenia po okresie 2 lat, pomimo uzyskiwania refundacji leków (Waters, 2005). W sytuacji nietolerancji statyn, zaleca się zamianę na prawastatynę (inny szlak metabolizmu), ezetymib, fenofibrat lub pochodne kwasu nikotynowego.

Ekspertcy podkreślają, że korzyści kliniczne ze stosowania statyn w prewencji pierwotnej u kobiet oraz u ludzi w podeszłym wieku (>69 lat) nie zostały udowodnione. W grupie mężczyzn wysokiego ryzyka (w wieku 30–69 lat), 50 pacjentów powinno być leczonych przez 5 lat, aby uniknąć jednego epizodu (Abramson, Wright, Lancet, 2007). Należy zaznaczyć, że od 2005 roku, pomimo wyników nowych badań, nie ukazały się oficjalne amerykańskie rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych.

### Fibraty

Leki z tej grupy redukują stężenie triglicerydów o 30–50% i cholesterolu o 5–20%, zwiększając stężenie HDL o 10–20%. W badaniu chorych z chorobą wieńcową i niskim stężeniem HDL (VA-HIT) wykazano 22% redukcję zgonów wieńcowych i zawałów serca po leczeniu gemfibrozylem. Nie udowodniono jednak skuteczności obniżania triglicerydów w aspekcie prewencji miażdżycy. U chorych z hiperlipoproteinemią mieszaną (15% chorych z przedwczesną chorobą wieńcową) z wysokimi stężeniami LDL cholesterolu i triglicerydów, leczenie skojarzone lekami obniżającymi poziom LDL i triglicerydów poprawia profil lipidowy. Fibraty powinny być stosowane łącznie ze statynami u chorych z chorobą wieńcową, wysokimi stężeniami cholesterolu LDL, niskimi HDL i podwyższonymi stężeniami aterogennych lipoprotein. Bezpieczeństwo terapii skojarzonej fenofibratu z simwastatyną lub atorwastatyną potwierdziły liczne badania. Jednakże podkreśla się, że ryzyko wystąpienia miopatii może być wyższe, zwłaszcza dla innych fibratów (gemfibrozil). Wskazuje się na działania pleotropowe fibratów. U chorych z bardzo wysokimi stężeniami triglicerydów leczenie fibratami ma na celu profilaktykę ostrego zapalenia trzustki. Nie przedstawiono jednak dotąd wyników badań porównujących leczenie statynami z leczeniem statynami i fibratami, na przebiegu choroby wieńcowej.

**Praktyczne zalecenia terapeutyczne w zależności od stężenia triglicerydów:**

- stężenie triglicerydów 150–199 mg%: cel leczenia to osiągnięcie zalecanych stężeń LDL poprzez terapeutyczne zmiany stylu życia, leki na tym etapie nie są zalecane;
- stężenie triglicerydów 200–499 mg%: celem jest osiągnięcie zalecanych stężeń LDL, non-HDL powinny być wyższe od LDL o 30 mg%, metoda: terapeutyczne zmiany stylu życia, leki (jako leczenie drugiego rzutu) statyny – fibraty – kwas nikotynowy, ewentualnie wysokie dawki statyn lub leczenie skojarzone statynami i fibratami;
- stężenie TGC >500 mg%: celem leczenia jest zapobieganie zapaleniu trzustki i chorobie wieńcowej. Wskazana bardzo restrykcyjna dieta niskotłuszczowa, terapeutyczne zmiany stylu życia oraz leki: fibraty, kwas nikotynowy – najbardziej skuteczne.

Leczenie izolowanej hipertriglicydemii powinno być prowadzone u chorych z chorobą wieńcową, obciążonych wywiadem rodzinnym i mnogimi czynnikami ryzyka.

**Inne interwencje lipidowe**

Stosowaniu statyn, pomimo ich wysokiej skuteczności klinicznej (działania pleotropowe) towarzyszą pewne ograniczenia. Według ekspertów wynika to ze złożonych mechanizmów odpowiadających za powstanie wysokiego stężenia LDL, efektu odbicia polegającego na wzmożonej absorpcji cholesterolu w sytuacji hamowania jego syntezy w wątrobie czy występowaniu działań niepożądanych statyn, zależnych także od ich dawki. Podwojenie dawki statyny powoduje redukcję stężenia cholesterolu o dalsze 6%. Taka skuteczność nie odpowiada w szerokim zakresie na coraz ostrzejsze kryteria leczenia (do 70 mg% stężenia LDL), dlatego konieczne są nowe rozwiązania. Skutecznym sposobem redukcji stężenia cholesterolu LDL (o 18–25%) jest dodanie do statyny ezetymibu.

**Ezetymib** – silny inhibitor białka NPC1L1, biorącego udział w procesie wchłaniania zwrotnego cholesterolu z jelit. Ezetymib bezpośrednio hamuje wchłanianie cholesterolu egzogenego i endogennego. Dochodzi do następczej aktywacji syntezy receptorów apo B/E dla LDL w wątrobie. Mechanizmy te powodują zmniejszenie stężenia osocznego LDL o 14–25%. Dzięki terapii skojarzonej ponad dwukrotnie więcej pacjentów może osiągnąć cele leczenia oraz jednocześnie uniknąć stosowania wysokich dawek statyn, z potencjalnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Lek jest już dostępny w Polsce i dla części najbardziej zagrożonych chorych podlega refundacji. Tolerancja preparatu jest dobra, nie obserwowano dotąd istotnych działań niepożądanych. W toku są badania skuteczności klinicznej tego leku.

**Stanole** są estrami roślinnymi występującymi w niewielkich ilościach w kukurydzy i pszenicy. Powodują one hamowanie wchłaniania cholesterolu dostarczanego z pożywieniem oraz wytwarzanego przez wątrobę. Już dodanie 2 g stanoli do codziennej diety w postaci margaryn powoduje znaczące obniżenie wchłaniania cholesterolu.

**Żywiec wiążące kwasy żółciowe:** cholestyramina, kolestipol i kolesewelam (nie jest jeszcze dostępny w Polsce) zmniejszają stężenie LDL o 10–24%, zależnie od dawki. Problemem jest ich zła tolerancja: objawy ze strony przewodu pokarmowego i wzrost enzymów wątrobowych.

Stężenie cholesterolu HDL w surowicy zwiększają pochodne kwasu nikotynowego, fibraty, statyny oraz torce-trapib – bloker CEPT (CEPT – Cholesteryl Ester Transfer Protein).

**Kwas nikotynowy** (jedna z form niacyny) hamuje wątrobową produkcję VLDL i produkcję LDL. Zwiększa stężenie HDL nawet o 30–35%. Problemem jest występowanie bólów głowy i zaczerwienienia twarzy oraz niekorzystne skutki metaboliczne podczas stosowania preparatów kwasu nikotynowego. Dlatego stworzono preparaty o przedłużonym działaniu oraz preparaty złożone z inhibitorem prostaglandyny PGD<sub>2</sub> (laropipran-tem), hamującym efekty rozszerzania naczyń. Jednak FDA nie zarejestrowała leku głównie z powodu braku wystarczających danych na temat bezpieczeństwa inhibitora PGD<sub>2</sub>. Dostępne są preparaty złożone z lowastatyną.

Inne leki podwyższające stężenie cholesterolu HDL to **blokey CEPT**, znajdujące się w fazie badań klinicznych. Pierwszy z nich – torcetrapib (badania RADIANCE, ILLUMINATE, ILLUSTRATE) – pomimo podwyższenia cholesterolu HDL zwiększał ciśnienie krwi i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nieskuteczność torcetrapibu w hamowaniu progresji miażdżycy może wynikać z aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron: wzrostu ciśnienia tętniczego, stężenia aldosteronu, sodu i dwuwęglanów oraz obniżania stężenia potasu. Postuluje się też tworzenie odmiennej formy HDL, o zmienionym działaniu. Prowadzone są badania innych inhibitorów CEPT, pozbawionych tych niekorzystnych działań.