

## Współczesne farmakologiczne możliwości zwiększania stężeń cholesterolu frakcji HDL

Przemysław Kosiński, Piotr Dobrowolski, Krzysztof J. Filipiak

Centralny Szpital Kliniczny, I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Miażdżyca i jej powikłania są podstawowym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz główną przyczyną zgonów w krajach ekonomicznie rozwiniętych, a kontrola profilu lipidowego i leczenie dyslipidemii stanowią podstawę prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Prawidłowe stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*, czyli cholesterolu frakcji HDL) znacznie zmniejsza ryzyko dalszego rozwoju miażdżycy oraz zapobiega wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, co wielokrotnie udowodniono w badaniach epidemiologicznych. Istnieją również dane wskazujące, że interwencja terapeutyczna zwiększająca stężenie cholesterolu frakcji HDL przekłada się na poprawę rokowania pacjentów z grup podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego (np. *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* [VA-HIT] z zastosowaniem gemfibrozilu). W niniejszym artykule podsumowano w zarysie obecną farmakoterapię zaburzeń lipidowych ze szczególnym zwróceniem uwagi na frakcję HDL cholesterolu jako główny cel terapeutyczny.

*Choroby Serca i Naczyń 2008, 5 (2), 87–92*

**Słowa kluczowe:** hiperlipidemia, cholesterol frakcji HDL, miażdżyca, leki hipolipemizujące

### ROLA CHOLESTEROLU FRAKCJI HDL ORAZ MECHANIZM JEGO DZIAŁANIA OCHRONNEGO

Miażdżyca jest ogólnoustrojową chorobą, która prowadzi do postępującego pogrubienia ściany tętnic i utraty ich elastyczności, a proces ten wiąże się z występowaniem zaburzeń lipidowych w surowicy. Na ogół przyjmuje się, że zaburzenia lipidowe należy rozpoznawać, gdy stężenie cholesterolu całkowitego jest większe niż 200 mg/dl (5,2 mmol/l), triglicerydów większe niż 180 mg/dl (2,0 mmol/l), cholesterolu frakcji LDL (lipoprotein o nis-

kiej gęstości — *low-density lipoprotein*) przekracza 130 mg/dl (3,4 mmol/l), a stężenie cholesterolu frakcji HDL jest mniejsze od 40 mg/dl (1,0 mmol/l). Rozwój aterosclerozy jest związany z odkładaniem się w ścianie naczyń lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i migracją monocytów. Polega na oksydacji LDL i tworzeniu się komórek piankowatych, a następnie formowaniu blaszki miażdżycowej. Wykazano, że wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL jest odwrotnie proporcjonalne do częstości incydentów sercowo-naczyniowych, a interwencja terapeutyczna powodująca wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Wnioski takie wysunięto z przeprowadzonego specjalnie w tym właśnie celu badania *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT) z zastosowaniem gemfibrozilu.

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak, prof. WUM  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny (WUM)  
Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
e-mail: kjfilip@amwaw.edu.pl

Lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) stanowią frakcję cholesterolu uzyskiwaną w wyniku ultrawierowienia lipoprotein surowicy. Wysoka gęstość HDL wiąże się ze znaczną zawartością apolipoprotein (stanowiącą aż 55% całej cząsteczki), w skład których wchodzi: apo A-I, apo A-II, apo C-III, apo C-I, apo D. Pozostała część cząsteczki HDL to lipidy (45%), w tym: 25% to fosfolipidy, 20% — cholesterol, a 5% — triglicerydy. Obecność wolnego cholesterolu w rdzeniu cząsteczek HDL zwiększa ich zdolność do wiązania cholesterolu z innych lipoprotein. Antyaterogenne działanie HDL przypisuje się przede wszystkim zwrotnemu transportowi cholesterolu z tkanek obwodowych głównie do wątroby. Ponadto uważa się, że HDL wykazują także działania przeciwzapalne, antyoksydacyjne, fibrynolityczne i przeciwzakrzepowe, co prawdopodobnie bezpośrednio przeciwdziała powikłaniom miażdżycy. Dzieje się tak między innymi dzięki antyoksydacyjnemu działaniu jednego ze składników HDL — apo A-I, które hamuje oksydacyjną modyfikację LDL w ścianie naczynia. Cholesterol frakcji HDL wykazuje zatem korzystne, wielokierunkowe działanie plejotropowe [1].

Istnieje wiele czynników, które wpływają na stężenie HDL. Należą do nich: masa ciała, płeć, spożywanie alkoholu i stan hormonalny organizmu (tab. 1) [2].

### Niefarmakologiczne metody zwiększania stężeń cholesterolu frakcji HDL

Przystępując do leczenia pacjenta z zaburzeniami lipidowymi, zawsze należy brać pod uwagę metody niefarmakologiczne, zwłaszcza na początku terapii. W celu podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL trzeba przede wszystkim rozpocząć od zmiany nawyków pacjenta.

#### Ćwiczenia fizyczne

Regularne ćwiczenia fizyczne przynoszą efekt już po około 2 miesiącach, powodując około 5-procentowe pod-

wyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Aby osiągnąć taki wynik, należy wykonywać co najmniej 30-minutowy wysiłek fizyczny 5 razy w tygodniu, osiągając całkowity czas ćwiczeń fizycznych ponad 120 minut na tydzień.

#### Zaprzestanie palenia tytoniu

Palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem obniżającym stężenie cholesterolu frakcji HDL. Zaprzestanie tego nałogu przyczynia się do zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL o około 4 mg/dl, nie powodując znaczących zmian w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu całkowitego lub triglicerydów. Ponadto dym tytoniowy powoduje wystąpienie stresu oksydacyjnego, co może prowadzić do dysfunkcji HDL, należy zatem silnie promować zaprzestanie palenia — aktywne i pasywne (przebywanie wśród palących) u chorych z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL.

#### Normalizacja masy ciała

Otyłości towarzyszy nie tylko podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale także obniżenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości. Normalizacja masy ciała u pacjentów otyłych wywołuje wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o około 0,35 mg/dl na kilogram utraconej masy ciała. Celem powinno być uzyskanie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) poniżej 25 kg/m<sup>2</sup>, przy optymalnej utracie około 2 kg masy ciała w ciągu miesiąca.

#### Spożycie alkoholu

Umiarkowane spożycie alkoholu (30–40 g etanolu/d.) powoduje wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL w surowicy i zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Już po około 3 tygodniach od momentu spożycia 30–40 g alkoholu każdego dnia, stężenie cholesterolu frakcji HDL wzrasta o około 12%. Wartość ta jednak zależy także od rodzaju tego alkoholu. Mimo to nie powin-

Tabela 1. Czynniki wpływające na stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy [2]

Czynniki podwyższające stężenie cholesterolu frakcji HDL	Czynniki obniżające stężenie cholesterolu frakcji HDL
Płeć żeńska	Płeć męska
Mała masa ciała	Otyłość
Duża i umiarkowana aktywność fizyczna	Mała aktywność fizyczna
Alkohol w małych ilościach	Palenie tytoniu
Dieta wysokotłuszczowa	Dieta wysokowęglowodanowa
Estrogeny, glikokortykosteroidy	Androgeny, progestageny, insulina

HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

**Tabela 2. Wpływ modyfikacji stylu życia na stężenie cholesterolu frakcji HDL [3]**

Rodzaj wprowadzonego leczenia niefarmakologicznego	Średni wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL
Ćwiczenia aerobowe	5–10%
Zaprzestanie palenia tytoniu	5–10%
Normalizacja masy ciała	0,35 mg/dl na każdy utracony kg mc.
Umiarkowane spożycie alkoholu	5–15%
Zastosowanie diety	0–5%

HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

no się zachęcać niepijących pacjentów do spożywania alkoholu. Należy również pamiętać o bezwzględnym zakazie jego spożywania przez osoby z hipertriglicydemią.

### Zastosowanie diety

Dieta hipolipemizująca polega na ograniczeniu przyjmowania cholesterolu w pokarmie do 300 mg na dobę, zmniejszeniu wartości energetycznej posiłków, zastąpieniu tłuszczów zwierzęcych tłuszczami roślinnymi oraz wprowadzeniu do diety błonnika i węglowodanów złożonych. Modyfikacja diety może przynieść efekt w zakresie podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL o 5% w porównaniu ze stanem wyjściowym (tab. 2).

### Farmakologiczne metody zwiększania stężeń cholesterolu frakcji HDL

Do grupy leków stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych należą:

- statyny;
- żywice jonowymienne;
- pochodne kwasu fibrowego;
- kwas nikotynowy;
- ezetimib.

### Statyny

Statyny są inhibitorami reduktazy 3-dydrokso-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) — enzymu kontrolującego biosyntezę cholesterolu. W wyniku zahamowania aktywności tego enzymu dochodzi do zmniejszenia puli cholesterolu wewnątrz komórek. Powoduje to zwiększoną biosyntezę receptorów LDL, czego skutkiem jest zwiększone usuwanie LDL z krwiobiegu i zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy.

Uważa się, że statyny stosowane w rutynowych dawkach obniżają stężenie cholesterolu całkowitego średnio o 15–30%, cholesterolu frakcji LDL — o 20–40% oraz podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL o 5–16%. Sta-

tyny działają także plejotropowo, przyczyniając się do poprawy czynności śródbłonna i stabilizacji blaszki miażdżycowej. Wykazują również działania przeciwzakrzepowe i fibrynolityczne. W wielu badaniach klinicznych wykazano ponadto zmniejszenie liczby zawałów serca oraz zgonów. Udowodniono także skuteczność kliniczną statyn w prewencji choroby niedokrwiennej serca. Działanie to prawdopodobnie jest spowodowane przez modyfikację czynności śródbłonna, osłabienie reakcji zapalnej oraz upośledzenie agregacji płytek w wyniku obniżenia zawartości cholesterolu w błonach płytek.

Do niepożądanych efektów działania statyn zalicza się między innymi możliwość rabdomiolizy oraz wzrost aktywności transaminaz wątrobowych i kinazy kreatyninowej, dlatego po około 4 tygodniach terapii zaleca się kontrolę aktywności transaminaz i rozważenie przerwania leczenia, gdy zaobserwuje się ponad 3-krotny wzrost ich aktywności powyżej górnej granicy normy.

Działanie statyn na podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL jest — jak wspomniano — słabe; istnieją przesłanki, aby preferować przy tym słabsze, naturalne statyny (simwastatyna, prawastatyna) niż duże dawki statyn silnie działających (atorwastatyna) jako leczenie wspomagające zwiększanie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Jednak, z uwagi na silne działanie hipolipemizujące, statyny istotnie poprawiają wskaźnik cholesterolu frakcji nie-HDL (różnica między stężeniami cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji HDL), którego stężenie u osób zagrożonych dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych nie powinno przekraczać 130 mg/dl.

### Żywice jonowymienne

Żywice jonowymienne są związkami nierozpuszczalnymi w wodzie, które nie ulegają wchłanianiu w przewodzie pokarmowym. Mechanizm działania tych leków polega na hamowaniu wchłaniania kwasów żółciowych w świetle jelit i nasileniu ich wydalania z kałem. Utrata

kwasów żółciowych z organizmu powoduje mobilizację cholesterolu endogennego i jego przemianę do kwasów żółciowych, a w efekcie — zmniejszenie jego stężenia w surowicy. Żywice jonowymiennie wykazują słabe działanie na triglicerydy, choć w niektórych przypadkach mogą spowodować zwiększenie ich stężenia. Dlatego hipertriglicerydemia stanowi przeciwwskazanie do stosowania żywic jonowymiennych. Zatem jest to istotne ograniczenie szerokiego stosowania tej grupy leków u osób, u których zespół niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL często towarzyszy hipertriglicerydemii. Efekt działania leku pojawia się po około miesiącu od zastosowania i w takim samym czasie po przerwaniu leczenia zanika.

Żywice jonowymiennie mogą powodować interakcje z innymi lekami lub niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz kwasu foliowego, dlatego preparaty żywic jonowymiennych należy stosować godzinę przed podaniem lub 4 godziny po podaniu innych leków.

Najczęstsze działania niepożądane to: zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, choroba wrzodowa, kamica pęcherzyka żółciowego. Na rynkach farmaceutycznych różnych krajów dostępne są następujące żywice jonowymiennie: cholestyramina, kolesewelan i kolestipol.

### Pochodne kwasu fibrowego

Obecnie pochodne kwasu fibrowego to podstawowa grupa leków przeznaczonych do farmakologicznego zwiększania stężenia cholesterolu frakcji HDL. Działanie tej grupy leków jest związane z przyłączeniem się pochodnych kwasu fibrowego do receptorów jądrowych PPAR- $\alpha$  (*peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$* ), co prowadzi do nasilenia lub hamowania aktywności genów odpowiedzialnych za metabolizm lipoprotein. Wspomniane receptory to białka pełniące funkcję receptorów i jednocześnie czynników transkrypcyjnych działających bezpośrednio na kwasy nukleinowe. W wyniku ich aktywacji fibraty zmniejszają stężenia triglicerydów i cholesterolu związanego z lipoproteinami o bardzo małej gęstości (VLDL, *very-low density lipoprotein*) i LDL oraz zwiększają stężenie cholesterolu frakcji HDL. Fibraty nasilają także transport zwrotny cholesterolu z tkanek do wątroby, zmniejszają stężenie fibrynogenu i hamują agregację płytek. Wykazują także działanie przeciwzapalne. Ponadto aktywacja receptora PPAR- $\alpha$  powoduje zahamowanie syntezy apolipoproteiny CIII, co prowadzi do normalizacji wielkości i składu VLDL produkowanych przez wąt-

roby. Zmniejsza się zatem pula tak zwanych małych, gęstych LDL o bardzo silnych właściwościach aterogennych.

Pochodne kwasu fibrowego obniżają stężenie triglicerydów o około 50% i zwiększają stężenie cholesterolu frakcji HDL o około 10–20%. W czasie leczenia pochodnymi kwasu fibrowego należy okresowo kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Do działań niepożądanych zalicza się: dolegliwości w zakresie przewodu pokarmowego, pokrzywkę, bóle głowy, miopatię, zaburzenia potencji. Fibraty należy ostrożnie łączyć ze statynami, pamiętając o sytuacjach wymagających dużej ostrożności w przypadku stosowania takiej terapii skojarzonej, ponieważ to połączenie znacznie nasila ryzyko uszkodzenia mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomiolizy). Uważa się, że fibratem z wyboru w zakresie najmniejszego ryzyka rabdomiolizy przy łączeniu ze statynami jest fenofibrat. Wśród innych zarejestrowanych fibratów (bezafibrat, ciprofibrat, gemfibrozil) stał się on praktycznie najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym lekiem z tej grupy.

### Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy i jego analogi skutecznie zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów. Ich działanie polega na hamowaniu lipolizy tkanki tłuszczowej, co powoduje obniżenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, z których w wątrobie powstają triglicerydy. Powodują także zmniejszenie produkcji apolipoproteiny B.

Niewątpliwą wadą, ograniczającą stosowanie tego skutecznego leku (tab. 3), jest wiele przykrych działań niepożądanych, do których należy zaliczyć: nagłe zaczerwienienie skóry wkrótce po zażyciu preparatu, uczucie gorąca, hipotonię, kołatania serca, a ponadto uszkodzenie wątroby, wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy, obrzęk płamki żółtej. Na rynku farmaceutycznym w niedalekiej przyszłości ma się pojawić preparat złożo-

Tabela 3. Wpływ poszczególnych grup leków na stężenie cholesterolu frakcji HDL

Grupa leków	Wpływ na stężenie cholesterolu frakcji HDL
Statyny	↑ 5–16%
Żywice jonowymiennie	↑ 3–5%
Fibraty	↑ 10–20%
Kwas nikotynowy	↑ 15–35%
Ezetimib	↑ 2–5%

HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

ny z kwasem nikotynowym i substancją ograniczającą część tych działań niepożądanych.

### Ezetimib

Ezetimib wiąże się z rąbkiem szczotczkowatym jelita cienkiego i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli w jelitach, zmniejszając tym samym ilość cholesterolu transportowanego do wątroby. Może również obniżać stężenie remnantów chylomikronów. Preparat ten znamienne zmniejsza stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz apolipoproteiny B i triglicerydów. Zwiększa natomiast stężenie cholesterolu frakcji HDL (o ok. 5%). Niewątpliwą zaletą leku jest brak jego wpływu na stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i wytwarzanie hormonów steroidowych przez korę nadnerczy. Preparat można stosować w monoterapii, jako leczenie wspomagające dietę (głównie u osób, u których statyny są przeciwwskazane) lub w połączeniu ze statyną. Amerykańska Agencja ds. Rejestracji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała również możliwość łącznego podawania ezetimibu i fenofibratu. Istnieją również pojedyncze doniesienia o stosowaniu potrójnej terapii hipolipemizującej: statyna + fenofibrat + ezetimib. Choć u części pacjentów taka opcja leczenia wydaje się interesująca, należy podchodzić do niej bardzo ostrożnie, ponieważ zwiększa ryzyko rabdomiolizy.

Do działań niepożądanych ezetimibu stosowanego w monoterapii należą: bóle głowy, bóle brzucha i biegunka.

### Badane leki — perspektywy

Ogromne nadzieje pokładane w **inhibitorach CEPT** (*cholesteryl ester transfer protein* — białka przenoszące estry cholesterolu) rozwiały się z chwilą przerwania badania ILLUMINATE, w którym wśród pacjentów leczonych połączeniem inhibitora CEPT i statyny (torcetrapib + atorwa-

statyna) stwierdzono większą śmiertelność niż wśród osób otrzymujących tylko statynę. Torcetrapib (Pfizer®) był pierwszym szeroko badanym inhibitorem CEPT — glikoproteiny dostarczającej estry cholesterolu frakcji HDL do lipoprotein zawierających apolipoproteinę B. W dawce 2 razy 120 mg na dobę powodował wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 100% — był najskuteczniejszym z dotąd badanych lekiem podwyższającym stężenie tej frakcji lipoprotein. Aktualne dane dotyczące przyczyn wzrostu śmiertelności w grupie pacjentów stosujących torcetrapib w badaniu ILLUMINATE wskazują, że lek ten mógł nasilać aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (wzrost ciśnienia tętniczego, zaburzenia elektrolitowe, wzrost stężenia aldosteronu). Co więcej, wtórna analiza wyników badania ILLUMINATE wskazuje, że mimo pogorszenia rokowania w stosunku do monoterapii statyną, istniała prosta liniowa zależność między podwyższaniem stężenia cholesterolu frakcji HDL w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną i torcetrapibem a obniżaniem ryzyka zgonu z powodu choroby wieńcowej i/lub zawału serca niezakończonym zgonem (tab. 4). Okazało się zatem, że w badaniu ILLUMINATE paradoksalnie potwierdzono potencjalne korzyści z podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Kolejny lek z tej grupy — anacetrapib (MSD®) — w porównaniu z torcetrapibem nie wydaje się wywoływać wzrostu stężeń aldosteronu i kortykosteroidów w modelach eksperymentalnych. Trzecim pod względem kolejności zaawansowania badań klinicznych jest obecnie inny inhibitor CEPT, znany pod nazwą R-1658 (Roche®). Lek ten odkupiono od japońskiej firmy *Tobacco*, w której był badany pod nazwą JTT-705.

Duże nadzieje pokłada się też w **inhibitorach MTP** (*microsomal triglyceride transfer protein* — białka przenoszące triglicerydy na apolipoproteinę B w siateczce retikulum endoplazmatycznego). Jeden z tych związków, znany z lite-

**Tabela 4. Współczynniki ryzyka (HR, hazard ratios) dla zgonu z powodu choroby wieńcowej i dla zawału serca niezakończonym zgonem w poszczególnych kwintylach stężeń cholesterolu frakcji HDL po 3 miesiącach stosowania terapii skojarzonej atorwastatyną i torcetrapibem; wyniki analizy skorygowane względem wieku chorych, płci i wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji HDL. Zmodyfikowano na podstawie Brookes [4]**

Parametr	Kwintyle stężeń cholesterolu frakcji HDL [mg/dl] po 3 miesiącach leczenia				
	< 60	60–71	71–80	81–93	> 93
HR dla zgonu z powodu choroby wieńcowej i zawału serca niezakończonym zgonem	1,00	0,67	0,47	0,57	0,43
Poziom istotności statystycznej w porównaniu z grupą najniższego kwintyla		NS	< 0,05	< 0,05	< 0,05

NS — nieistotne statystycznie

ratury pod tymczasową nazwą AEGR-733, powoduje wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL, a przede wszystkim szczególnie silnie obniża stężenia apoB i cholesterolu frakcji LDL. Trwają pierwsze badania kliniczne II fazy nad tym lekiem stosowanym w monoterapii oraz w połączeniach AEGR-733 z ezetimibem.

Dostępne są również dane wskazujące, że szczególnie korzystne w zakresie podwyższania stężenia cholesterolu frakcji HDL może być zastosowanie **leków selektywnie antagonizujących receptory PPAR- $\delta$**  [5]. Badane są również nowe **leki z grupy antagonistów PPAR- $\alpha$**  niebędące pochodnymi kwasu fibrowego.

Pojawienie się któregośkolwiek z wymienionych wyżej leków na rynku farmaceutycznym będzie jednak wymagało zarówno potwierdzenia aktualnych korzystnych wyników badań eksperymentalnych i przedklinicznych, jak i jeszcze wielu lat badań przedklinicznych i klinicznych.

## PODSUMOWANIE

Obecnie farmakologiczne metody zwiększania stężenia cholesterolu frakcji HDL są nadal niezadowalająco skuteczne i ograniczone. U chorych z niskim stężeniem cholesterolu tej frakcji zastosowanie farmakoterapii po-

winno być zawsze połączone (poprzedzone) wdrożeniem odpowiednich zaleceń behawioralnych i nefarmakologicznych, omówionych w niniejszym artykule.

Lekiem z wyboru w terapii niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL pozostają fibraty, a można ją optymalizować, dołączając statynę, zaś w niektórych przypadkach — ezetimib. Fibratem z wyboru w terapii skojarzonej powinien być zawsze fenofibrat. Oczekuje się opracowania nowych preparatów powodujących wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL, wśród których pojawi się niebawem na rynku, zmodyfikowany i pozbawiony wielu dotychczasowych działań niepożądanych, kwas nikotynowy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Shah P.K., Kaul S., Nilsson J., Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001; 104: 2376–2383.
2. Kashyap M.L. Mechanistic studies of high-density lipoproteins. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 42–48.
3. Singh I., Shishehbor M., Ansell B. High-density lipoprotein as a therapeutic target — a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 786–798.
4. Brookes L. The failure of torcetrapib — the search for the reason why. On-line: <http://www.medscape.com/viewarticle/569609>
5. Barish G.D., Atkins A.R., Downes M. PPARdelta regulates multiple proinflammatory pathways to suppress atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 4271–4276.