

Aterogenna dyslipidemia — problem kliniczny

Atherogenic dyslipidemia — clinical problem

STRESZCZENIE

Złożone zaburzenia lipidowe, charakteryzujące się zwiększonym stężeniem triglicerydów, małym stężeniem cholesterolu frakcji HDL i obecnością małych gęstych lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), określa się mianem aterogennej dyslipidemii. Wyniki badań obserwacyjnych i klinicznych wykazały, że te nieprawidłowości ściśle łączą się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, nawet u pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL w następstwie terapii statyną. Aterogenna dyslipidemia może, przynajmniej częściowo, odpowiadać za ryzyko zwane rezydualnym.

W aterogennej dyslipidemii podstawą leczenia jest zmiana stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej i inne modyfikacje dietetyczne). Jednakże dla dobrej kontroli wszystkich zaburzeń lipidowych może być potrzebna farmakoterapia statynami, fibratami, kwasem nikotynowym lub olejami rybnymi w monoterapii bądź w skojarzeniu. Chociaż preferowane leczenie skojarzone znacznie poprawia profil lipidów, to czy zmniejsza ryzyko bardziej niż monoterapia — pozostaje do ustalenia. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 3, 141–148).

słowa kluczowe: aterogenna dyslipidemia, fibraty, kwas nikotynowy, terapia skojarzona, badania kliniczne

ABSTRACT

Combined lipid disorders, including increased plasma triglycerides levels, low HDL-C, and small dense LDL particles comprise atherogenic dyslipidemia. Observational and clinical studies have shown that these lipid abnormalities are strongly associated with increased cardiovascular risk even in patients with LDL-C level at a goal after statin therapy. Atherogenic dyslipidemia may be responsible at least partly for so called residual risk.

Lifestyle changes (weight reduction, increased physical activity, other dietary modifications) remain the cornerstone of therapy in atherogenic dyslipidemia. Pharmacological treatments, such as statins, fibrates, nicotinic acid, or fish oils alone or in combination may be required

Longina Kłosiewicz-Latoszek^{1, 2},
Barbara Cybulska^{1, 3}

¹Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

²Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Szkoła Zdrowia Publicznego,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Longina Kłosiewicz-
-Latoszek

Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych
z Poradnią Chorób Metabolicznych
Instytutu Żywności i Żywienia
ul. Powsińska 61/63, 02–903 Warszawa
tel.: (22) 550 97 85, faks: (22) 842 11 03
e-mail: l.klosiewicz@izz.waw.pl;
pchm@izz.waw.pl

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 2081–2450

to correct efficiently all lipid abnormalities. However preferable combination pharmacotherapy may significantly improve lipid profile it remains to be firmly established whether it decreases cardiovascular risk over monotherapy. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, nr 3, 141–148)

key words: atherogenic dyslipidemia, fibrates, nicotinic acid, omega-3 fatty acids, combined therapy, clinical studies

WSTĘP

Zaburzenia lipidowe odgrywają istotną rolę w rozwoju miażdżycy i związanych z tym powikłań. Za główny cel leczenia tych zaburzeń przyjęto redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein*), co prowadzi do zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [1, 2]. Z badań klinicznych ze statynami wynika, że spadkowi stężenia cholesterolu frakcji LDL o 30–40% towarzyszy redukcja incydentów sercowo-naczyniowych o około 30–35%, nawet po intensywnej terapii, czyli dużymi dawkami statyn, oraz po osiągnięciu docelowych stężeń dla cholesterolu frakcji LDL [3–5]. Pozostaje więc jeszcze duże ryzyko szacowane na 65–70%, które nazwano rezydualnym — łączy się z nim aterogenna dyslipidemia, na co wskazują efekty badań obserwacyjnych i klinicznych [6].

Aterogenna dyslipidemia charakteryzuje się złożonymi zaburzeniami lipidowymi, czyli podwyższonym stężeniem triglicerydów (TG, *triglycerides*), niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL (HDL, *high-density lipoprotein*), obecnością małych gęstych cząsteczek LDL i niekiedy podwyższeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL [7]. Zaburzenia te wiążą się z rozwojem miażdżycy i najczęściej występują w cukrzycy i zespole metabolicznym [8, 9]. Wyniki licznych badań epidemiologicznych i klinicznych wskazują, że podwyższone stężenie triglicerydów i/lub małe stężenie cholesterolu frakcji HDL zwiększają ryzyko incydentów sercowo-

-naczyniowych nawet u osób z docelowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL [10, 11].

Na uwagę zasługują wyniki ostatnio opublikowanego prospektywnego badania *European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition* (EPIC) — Norfolk, którym objęto 21 448 osób bez cukrzycy i choroby wieńcowej w wieku 45–79 lat [11]. Obserwacja trwała 11 lat. Wykazano, że u osób z niskim stężeniem cholesterolu frakcji LDL (< 100 mg/dl) stężenie triglicerydów powyżej 150 mg/dl wiązało się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej (HR [*hazard ratio*]: 1,63; 95% CI [*confidence interval*]: 1,02–2,59) w porównaniu ze stężeniem triglicerydów poniżej 150 mg/dl. Ze zwiększonym ryzykiem wiązało się również zwiększone stężenie innych frakcji niż HDL większe niż 130 mg/dl (HR: 1,84; 95% CI: 1,12–3,04) i stosunek cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) do cholesterolu frakcji HDL powyżej 5 (HR: 2,9; 95% CI: 1,22–3,93). Rezultat tego badania potwierdził wyniki wcześniejszych badań epidemiologicznych wskazujących na aterogenną rolę podwyższonych stężeń triglicerydów i małych stężeń cholesterolu frakcji HDL [12, 13]. Także w badaniach klinicznych *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group* (4S), *The Heart Protection Study* (HPS) z zastosowaniem statyn stwierdzono, że pomimo redukcji cholesterolu frakcji LDL pacjenci ze zwiększonym stężeniem triglicerydów i/lub małym stężeniem cholesterolu frakcji HDL mieli znamienne więcej epizodów sercowo-naczyniowych niż pacjenci z ich prawidłowym stężeniem. Kolejne

►► Podwyższone stężenie triglicerydów i/lub małe stężenie cholesterolu frakcji HDL zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych ◀◀

badania wykazały, że nawet intensywna terapia statynami u chorych z nieprawidłowymi wartościami TG i/lub HDL-C wiąże się ze zwiększonym ryzykiem incydentów.

W badaniu klinicznym *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT-TIMI 22) wykazano, że u chorych z ostrym zespołem wieńcowym intensywnie leczonych atorwastatyną, którzy osiągnęli cholesterol frakcji LDL poniżej 70 mg/dl, ryzyko ponownego incydentu sercowo-naczyniowego wiązało się ze stężeniem triglicerydów [14]. U pacjentów ze stężeniem triglicerydów poniżej 150 mg/dl ryzyko ponownego incydentu wieńcowego było niższe o 28% (95% CI: 6–46) niż u osób ze stężeniem triglicerydów powyżej 150 mg/dl. Z kolei w badaniu *Treating to New Targets* (TNT), przeprowadzonym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, wykazano, że ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych wiązało się ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL [15]. U chorych, którzy osiągnęli w wyniku zastosowania dużej dawki statyny (atorwastatyna 80 mg) stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl, ryzyko było niższe o 39% w grupie osób ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL powyżej 55 mg/dl, w porównaniu ze stężeniem tego lipidu poniżej 37 mg/dl.

W ostatnich badaniach klinicznych potwierdzono rezultaty wcześniejszych prób epidemiologicznych, wskazując na związek stężenia triglicerydów i/lub cholesterolu frakcji HDL z ryzykiem choroby wieńcowej [16, 17]. Z metaanalizy 17 prospektywnych badań populacyjnych wynika, że wzrostowi stężenia triglicerydów o każdy 1 mmol/l (88,7 mg/dl) towarzyszy wzrost ryzyka epizodów wieńcowych o 32% u mężczyzn i 76% u kobiet [16]. W innej metaanalizie obejmującej 262 525 osób (29 badań) stwierdzono większe o 76% ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u osób z najwyższym (trzecim) tercylem stężenia triglicerydów (> 178 mg/dl) w porównaniu z pierwszym tercylem (< 115 mg/dl) [17].

Zależność między małym stężeniem cholesterolu frakcji HDL a ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej wykazano w dużych prospektywnych badaniach populacyjnych (np. *PROspective Cardiovascular Münster study* [PROCAM] w Europie, *Framingham Heart Study* w Stanach Zjednoczonych) [12, 13]. Z kolei w metaanalizie 4 amerykańskich prospektywnych badań populacyjnych wykazano, że większe o 1 mg/dl (0,0026 mmol/l) stężenie cholesterolu frakcji HDL jest skojarzone z mniejszym o 2% ryzykiem u mężczyzn i 3% u kobiet [18].

W świetle dotychczasowych badań można zatem przyjąć, że zaburzenia charakterystyczne dla aterogennej dyslipidemii zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, a w konsekwencji wymagają leczenia.

Należy podkreślić, że w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych najważniejsze jest osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL w zależności od indywidualnego ryzyka, czyli albo poniżej 115 mg/dl albo poniżej 100 mg/dl bądź poniżej 80 mg/dl, jeżeli jest to możliwe, a nawet poniżej 70 mg/dl u chorych na cukrzycę [1, 2, 19]. Jeśli chodzi o stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL, to Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, mimo że za markery ryzyka uznaje stężenie triglicerydów co najmniej 150 mg/dl i cholesterolu frakcji HDL poniżej niż 40 mg/dl u mężczyzn, a poniżej 50 mg/dl u kobiet, nie ustaliło dla tych lipidów wartości docelowych. Natomiast Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, oprócz docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL na pierwszym miejscu, uznaje jako pożądane stężenie triglicerydów poniżej 150 mg/dl i cholesterolu frakcji HDL powyżej 40 mg/dl u mężczyzn, a powyżej 50 mg/dl u kobiet. Zalecenia te dotyczą chorych na cukrzycę, ale można je również przyjąć za pożądane dla chorych z zespołem metabolicznym.

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

W celu redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL należy ograniczyć spożycie nasyconych

► Wzrostowi stężenia triglicerydów o każdy 1 mmol/l (88,7 mg/dl) towarzyszy wzrost ryzyka epizodów wieńcowych o 32% u mężczyzn i 76% u kobiet ◀◀

► Głównymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń lipidowych są statyny ◀◀

► Fibraty wykazują największą korzyść u pacjentów z cechami aterogennej dyslipidemii, zespołu metabolicznego i/lub cukrzycy ◀◀

kwasów tłuszczowych (głównie tłuszczu pochodzenia zwierzęcego) i zminimalizować spożycie izomerów transnienasyconych kwasów tłuszczowych (np. żywność typu *fast food*, wypieki cukiernicze). W obniżaniu stężenia triglicerydów i podwyższaniu stężenia cholesterolu frakcji HDL istotne znaczenie u osób otyłych mają aktywność fizyczna i redukcja masy ciała. Ponadto ograniczeniu powinno ulec spożycie węglowodanów prostych i alkoholu, gdyż nasilają one hipertriglicerydemię.

FARMAKOTERAPIA

Głównymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń lipidowych są statyny [1, 2]. Duże, ale jednak ograniczone, korzyści kliniczne związane ze stosowaniem tej grupy leków mogą być spowodowane niewystarczającą korektą zaburzeń lipidowych, takich jak niskie stężenie cholesterolu HDL i wysokie stężenie triglicerydów oraz obecność małych gęstych cząsteczek LDL. W leczeniu tych złożonych zaburzeń można zastosować fibraty, kwas nikotynowy lub kwasy tłuszczowe omega-3. Leki te stosuje się w monoterapii bądź w skojarzeniu ze statynami [6, 20, 21]. W aterogennej dyslipidemii monoterapię wymienionymi lekami można zastosować przede wszystkim u osób, które mają pożądane stężenie cholesterolu frakcji LDL, czyli poniżej 115 mg/dl w prewencji pierwotnej bądź poniżej 100 mg/dl w prewencji wtórnej. Jednak ze względu na zwykle złożony charakter zaburzeń uzasadnione staje się stosowanie terapii skojarzonej.

Fibraty zmniejszają stężenie triglicerydów o 30–50% oraz podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL o 5–10%. Ponadto zmniejszają pulę małych gęstych LDL i umiarkowanie redukują stężenie cholesterolu frakcji LDL. Ich skuteczność kliniczną oceniano w kilku większych badaniach, spośród których na uwagę zasługują: *Helsinki Heart Study* (HHS), *Bezafibrate Infarction Prevention Study* (BIP), *Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT) oraz *Fenofibrate Intervention*

and Event Lowering in Diabetes (FIELD) i *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Lipid* (ACCORD-Lipid). Wyniki tych badań wskazują, że w wyniku zastosowania fibratów zmniejsza się ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale nie wiąże się to ze spadkiem zgonów ogółem. Abourbih i wsp. [22], przeprowadzając metaanalizę 20 randomizowanych kontrolowanych badań z fibratami (4 z bezafibratem, 9 z fenofibratem, 7 z gemfibrozilem), opublikowanych do czerwca 2007 roku, w których uczestniczyło 25 655 pacjentów, wykazali, że leki te w porównaniu z placebo zmniejszają ryzyko zawału serca bez zgonu o 22% (95% CI: 0,69–0,89), bez wpływu na zgony ogółem (OR [odds ratio] = 1,05; 95% CI: 0,95–1,15) [22].

Kolejna metaanaliza opublikowana w bieżącym roku, obejmująca lata 1950–marzec 2010, zawierająca 18 badań, w których uczestniczyło 45 058 osób, wykazała, że terapia fibratami zmniejsza ryzyko głównych incydentów sercowo-naczyniowych o 10% (95% CI: 0–18) i o 13% incydentów wieńcowych (95% CI: 7–19). Nie stwierdzono natomiast wpływu na udary, zgony ogółem, zgony sercowo-naczyniowe i nagłe zgony [23].

Należy jednak podkreślić, że fibraty wykazują największą korzyść u pacjentów z cechami aterogennej dyslipidemii, zespołu metabolicznego i/lub cukrzycy. W analizie *post hoc* wyników badania prewencji pierwotnej, HHS, w którym zastosowano gemfibrozil, największą redukcję incydentów wieńcowych stwierdzono w grupie pacjentów ze stężeniem triglicerydów co najmniej 200 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL poniżej 40 mg/dl i wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 26 kg/m² [24]. Wynosiła ona 78% i była znamienna. Była to pierwsza obserwacja sugerująca, że fibraty mogą zmniejszać ryzyko w zespole metabolicznym. W okresie przedłużenia badania o 13 lat metodą otwartej próby stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości zgonów wieńcowych o 24%, jednak największy efekt zaobserwowano u pacjentów z nadwagą i wysokim wyjścio-

wym stężeniem triglicerydów lub niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Redukcja wynosiła 70% i była znamienna.

Z kolei w badaniu prewencji wtórnej VA-HIT, przeprowadzonym u pacjentów z małym wyjściowym stężeniem cholesterolu frakcji HDL (< 42 mg/dl) i stężeniem cholesterolu frakcji LDL poniżej 140 mg/dl, po 5 latach przyjmowania gemfibrozilu wystąpiła znamienna redukcja zawałów serca ze zgonem i bez zgonu o 22% i udarów mózgu o 31% w porównaniu z placebo [25]. Jednak największe korzyści uzyskali chorzy na cukrzycę (redukcja incydentów sercowo-naczyniowych o 32% v. 18% u chorych bez cukrzycy) oraz chorzy bez cukrzycy, ale z najwyższym stężeniem insuliny na czczo (redukcja o 35%).

Także w badaniu BIP stosowanie bezafibratu przez 5 lat u pacjentów z hipertriglicerydemią (triglicerydy > 200 mg/dl) wiązało się ze znamienną redukcją epizodów wieńcowych o 39,5%, a u chorych z zespołem metabolicznym — ze spadkiem o 56% zgonów sercowych [26]. Po przedłużeniu badania (mediana 15,7 roku) okazało się, że znamienna redukcja zgonów sercowych o 22% dotyczyła tylko chorych, u których najbardziej wzrosło stężenie cholesterolu frakcji HDL (8 mg/dl — najwyższy tercyl).

W badaniu FIELD, w którym uczestniczyło 9795 chorych na cukrzycę typu 2 (w tym 75% w prewencji pierwotnej), stwierdzono nieznamienny spadek o 11% incydentów sercowo-naczyniowych w grupie przyjmującej fenofibrat w dawce 200 mg w porównaniu z placebo [27]. Na uwagę zasługuje jednak działanie fibratu zapobiegające powikłaniom mikronaczyniowym (zahamowanie progresji albuminurii o 15% oraz potrzeby laseroterapii z powodu retinopatii o 30%) oraz skuteczność w redukcji epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów z aterogenną dyslipidemią (stężenie triglicerydów > 200 mg i cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl), co wyrażało się małą liczbą NNT (*number needed to treat*) (23

osoby) w porównaniu z całą grupą leczonych (NNT — 70 osób).

Przedstawione powyżej wyniki badań klinicznych z fibratami jednoznacznie wskazują, że są to leki korzystnie działające, zwłaszcza u chorych z aterogenną dyslipidemią, gdyż korygują nieprawidłowości w profilu lipidów i lipoprotein, a to z kolei wiąże się z redukcją incydentów sercowo-naczyniowych. Należy jednak podkreślić, że fibraty słabo wpływają na stężenie cholesterolu frakcji LDL, a zatem ich stosowanie w połączeniu z lekami silniej redukującymi stężenie tego lipidu wydaje się uzasadnione w złożonych zaburzeniach lipidowych. Zastosowanie statyny i fibratu umożliwia poprawę całego profilu lipoprotein, co wykazano między innymi w badaniach własnych oraz w badaniu *Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia* (SAFARI) [28, 29].

W badaniach własnych u chorych z mieszaną hiperlipidemią w wyniku podawania simwastatyny w dawce 20 mg uzyskano obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego o 28,1%, cholesterolu frakcji LDL o 38,3% i triglicerydów o 16,1% oraz podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Dodanie fenofibratu w dawce 200M spowodowało dodatkowe korzystne zmiany lipidów odpowiednio: $-15,5\%$, $-17,2\%$, $-42,3\%$ oraz $+11,2\%$.

W badaniu SAFARI simwastatyna w dawce 20 mg zmniejszyła stężenie triglicerydów o 20,1% i cholesterolu frakcji LDL o 25,8% oraz zwiększyła stężenie cholesterolu frakcji HDL o 9,7%. Po dodaniu fenofibratu w dawce 160 mg/dobę zmiany wynosiły odpowiednio: -43% i $-31,2\%$ oraz $+18,6\%$.

Dowodów na korzyści kliniczne stosowania terapii skojarzonej dostarczyły wyniki dwóch ostatnio opublikowanych badań: FIELD i ACCORD-Lipid [27, 30]. W pierwszym badaniu w podgrupie 944 chorych na cukrzycę pod wpływem niezamierzonego leczenia jednocześnie fenofibratem w dawce 200 mg i statyną (głównie simwastatyną) obserwowano znamienną redukcję incy-

►► Terapia statyną i fibratem u chorych na cukrzycę może przynieść większe korzyści kliniczne niż zastosowanie samego fibratu ◀◀

dentów wieńcowych o 49% i incydentów sercowo-naczyniowych o 26%, podczas gdy u chorych leczonych jedynie samym fibratem redukcja wynosiła odpowiednio 19% i 15%. Przeprowadzona terapia była nie tylko skuteczna, ale i bezpieczna. Wyniki tego badania sugerują, że terapia statyną i fibratem u chorych na cukrzycę może przynieść większe korzyści kliniczne niż zastosowanie samego fibratu. Zostało to potwierdzone w ACCORD-Lipid [30]. W tej próbie klinicznej, trwającej 4,5 roku, obejmującej 5518 pacjentów z cukrzycą, oceniano wpływ simwastatyny w dawce 20 mg/dobę w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg/dobę lub z placebo, na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu tym wykazano, że terapia skojarzona była skuteczna w podgrupie chorych na cukrzycę ($n = 485$) z aterogenną dyslipidemią (triglicerydy ≥ 204 mg/dl, cholesterol frakcji HDL ≤ 34 mg/dl), co wyrażało się w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych o 31% ($p = 0,057$), w porównaniu z grupą pacjentów leczoną samą statyną ($n = 456$).

W świetle dotychczasowych badań można zatem przyjąć, że w aterogennej dyslipidemii stosowanie fibratów w monoterapii bądź w skojarzeniu ze statynami jest uzasadnione klinicznie. Warto dodać, że 15 grudnia 2008 roku *Food and Drug Administration* zaaprobowwała stosowanie fenofibratu wolno uwalniającego się w terapii skojarzonej ze statyną (simwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna) w aterogennej dyslipidemii, której towarzyszy zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL.

Kwas nikotynowy podobnie do fibratów obniża stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL, ale silniej zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL (20–25%) [6, 7, 20, 21]. Z tego względu może być stosowany w aterogennej dyslipidemii zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu ze statyną. Skuteczność kliniczną wykazano w badaniach prewencji pierwotnej i wtórnej, między innymi: *Coronary Drug Project* (CDP), *Familial*

Atherosclerosis Treatment Study (FATS), *the HDL-Atherosclerosis Treatment Study* (HATS), *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol* (ARBITER 2, ARBITER 3) i *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies In Atherosclerosis* (ARBITER 6-HALTS). W wyniku stosowania tego leku stwierdzono redukcję incydentów wieńcowych, mózgowych oraz zgonów ogółem, a także zmniejszenie progresji bądź regresję zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych oraz w tętnicach szyjnych. Obrazuje to ostatnio opublikowana metaanaliza uwzględniająca 11 randomizowanych kontrolowanych badań, w których uczestniczyło 2682 chorych leczonych, a 3934 osoby stanowiły grupę kontrolną [31]. Stwierdzono, że kwas nikotynowy redukuje główne incydenty wieńcowe o 25% (95% CI: 13–35), udary o 26% (95% CI: 8–41) i jakiegokolwiek incydenty sercowo-naczyniowe o 27% (95% CI: 15–97). Ponadto w grupie leczonej kwasem nikotynowym więcej pacjentów miało regresję zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych (relatywny wzrost = 92%, 95% CI: 39–67) i więcej zahamowanie progresji o 41% (95% CI: 25–53). Podobne korzystne zmiany dotyczyły naczyń mózgowych [grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (CIMT, *carotid intima-media thickness*): $-17 \mu\text{m/rok}$].

Pomimo dużej skuteczności kwas nikotynowy jest niechętnie stosowany ze względu na nieprzyjemne objawy uboczne wynikające z rozszerzenia naczyń skóry. Aby je ograniczyć, wyprodukowano cząsteczkę o przedłużonym uwalnianiu, a niedawno połączono kwas nikotynowy z laropiprantem, który jest wysoce selektywnym antagonistą receptora 1 prostaglandyny D2 (receptor DP1) [32]. Ten nowy preparat znacznie ogranicza objawy skórne, ale ich nie likwiduje całkowicie. Lek został dopuszczony przez Komisję Europejską do sprzedaży w krajach Europy, ze

wskazaniem do leczenia mieszanej hiperlipidemii i pierwotnej hipercholesterolemii.

Badania skuteczności klinicznej kwasu nikotynowego o przedłużonym działaniu ze statyną są nadal prowadzone. W badaniu *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH) są porównywane efekty takiego leczenia z monoterapią statyną u 3300 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i aterogenną dyslipidemią. Natomiast w badaniu *Heart Protection Study 2 — Treatment of High density lipoprotein to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS2-THRIVE) ocenia się skuteczność tej postaci kwasu nikotynowego w połączeniu z laropiprantem w stosunku do placebo u 20 000 pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową z optymalnymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL w następstwie leczenia statyną.

W złożonych zaburzeniach lipidowych, gdy są przeciwwskazania do stosowania fibratów bądź kwasu nikotynowego, można dodać do statyny kwasy tłuszczowe omega-3, które zmniejszają stężenie triglicerydów poprzez hamowanie ich syntezy w wątrobie oraz podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL. Korzystny wpływ na lipidy w wyniku stosowania simwastatyny w dawce 40 mg w połączeniu z kwasami omega-3 w dawce 4 g dziennie wykazano w badaniu *the COMBination of Prescription Omega-3 with Simvastation Study* (COMBOS) [33]. Z kolei wyniki badania *Japan EPA Lipid Intervention Study* (JELIS) dostarczyły dowodów, że taka terapia skojarzona redukuje ryzyko głównych incydentów sercowych o 19% w porównaniu z samą statyną [34]. Pomimo obiecujących wyników tych badań niezbędne są dalsze wieloletnie, randomizowane, kontrolowane badania nad skutecznością i bezpieczeństwem tej terapii.

PODSUMOWANIE

Wyniki badań epidemiologicznych i klinicznych dowodzą, że zaburzenia lipidowe charak-

terystyczne dla aterogennej dyslipidemii (podwyższone stężenie triglicerydów i zmniejszone stężenie cholesterolu frakcji HDL) zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od stężenia cholesterolu frakcji LDL. Podstawą postępowania w leczeniu aterogennej dyslipidemii jest modyfikacja stylu życia oraz fibraty bądź kwas nikotynowy. Leki te najczęściej stosuje się w połączeniu ze statyną, co pozwala maksymalnie skorygować nieprawidłowy profil lipidowy występujący w aterogennej dyslipidemii.

PIŚMIENNICTWO

1. Grundy S.M., Cleeman J.L., Bairey Merz C.N. i wsp. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 116: 227–239.
2. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2412.
3. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. i wsp. for the Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
4. Deedwania P., Barter P., Carmena R. i wsp. for the Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. Analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919–928.
5. Fazio S. Management of mixed dyslipidemia in patients with or at risk for cardiovascular disease. A role for combination fibrate therapy. *Clin. Ther.* 2008; 30: 294–306.
6. Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. i wsp. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (supl.): 1K–34K.
7. Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. Aterogenna dyslipidemia jako czynnik rezydualnego ryzyka po optymalnym leczeniu hipercholesterolemii. W: Mamcarz A. (red.). *Terapia skojarzona*. Medical Education, Warszawa 2009; 107–124.
8. Krauss R.M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496–504.

9. Dunn F.L. Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2010; 11: 41–51.
10. Alagona P. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *Am. J. Manag. Care* 2009; 15: S65–S73.
11. Arsenault B.J., Rana J.S., Stroes E.S.G. i wsp. Beyond low-density lipoprotein cholesterol. Retrospective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 35–41.
12. Wison P.W., Larson M.G., Castelli W.P. Triglycerides, HDL cholesterol and coronary artery disease: a Framingham update on their interrelations. *Can. J. Cardiol.* 1994; (10 suppl.): 5b–9b.
13. Assmann G., Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 733–737.
14. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. i wsp. for the PROVE-IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 724–730.
15. Barter P., Gotto A.M., La Rosa J.C. i wsp. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1301–1310.
16. Morrison A., Hokauston J.E. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; 5: 89–95.
17. Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G. i wsp. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident causes among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
18. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. i wsp. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care on diabetes — 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (supl. 1): S11–S61.
20. Chapman M.J., Redfern J.S., McGovern M.E., Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol. Therap.* 2010; 12: 314–345.
21. Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. Farmakoterapia aterogennej dyslipidemii i zespołu chylomikronemii — skuteczność i bezpieczeństwo. W: Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. (red.). Zaburzenia lipidowe. Termedia 2010; 105–126.
22. Abourbih S., Filion K.B., Joseph L. i wsp. Effects of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am. J. Med.* 2009; 122 (10): 962, e 1–8.
23. Jun M., Foote C., Lu J. i wsp. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.
24. Tenkanen L., Mantari M., Kovanen P.T. i wsp. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18 year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 743–748.
25. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial. (VA-HIT). *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2597–2604.
26. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z. i wsp. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1154–1160.
27. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. i wsp. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular risk in 9795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.
28. Kłosiewicz-Latoszek L., Szostak W.B., Grzybowska B. i wsp. Hiperlipidemia mieszana. Terapia skojarzona fenofibratem mikronizowanym z simwastatyną a monoterapią. *Kardiologia Polska* 2004; 6: 573–577.
29. 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.
30. Effect of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. The ACCORD Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574.
31. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210: 353–361n.
32. Gleim G., Ballantyne C.M., Liu N. i wsp. Efficacy and safety profile of co-administered ER niacin/ /laropiprant and simvastatin in dyslipidemia. *Br. J. Cardiol.* 2009; 16: 90–97.
33. Davidson M.Y., Stein E.A., Bays H.E. i wsp. The lipid and lipoprotein effects of adding prescription omega-3 fatty acids to a statin in hypertriglyceridemic subjects — the COMBOS trial. *Clin. Ther.* 2007; 29: 1354–1367.
34. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. i wsp. Effects of eicosapentaenic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open label, blinded end-point analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098.