

UNIWRYSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE W GDAŃSKU

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

mgr Magdalena Jaśkowska

Spis treści

1. CHOLESTEROL.....	2
2. HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA	2
2.1. LEKI STOSOWANE W HIPERCHOLESTEROLEMII.....	3
2.1.1. Statyny.....	3
2.1.2. Ezetymib	7
2.1.3. Inhibitory PCSK9 – alirokumab, ewolokumab	8
2.1.4. Żywice jonowymienne.....	9
2.1.5. Lomitapid.....	10
2.1.6. Inne metody obniżania poziomu cholesterolu – afereza	10
3. Suplementy diety obniżające poziom cholesterolu.....	11
3.1. Cynara scolymus – karczoch zwyczajny.....	11
3.2. Allium sativum – czosnek pospolity	12
3.3. Citrus bergamia Risso & Poiteau – Pomarańcza bergamota.....	12
3.4. Monakolina K – naturalna lowastatyna.....	13
3.5. Fitosterole	13
4. Podsumowanie	14

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

1. CHOLESTEROL

Cholesterol jest naturalnym składnikiem wszystkich organizmów żywych i pełni ważne funkcje:

- jest składnikiem błon komórkowych,
- jest składnikiem otoczki mielinowej w tkance nerwowej,
- bierze udział w produkcji hormonów, witaminy D i kwasów żółciowych.

Cholesterol endogeny pochodzi z biosyntezy, która zachodzi głównie w wątrobie, jelitach i skórze. Cholesterol egzogeny pochodzi z pożywienia, głównie pochodzenia zwierzęcego. Regulacja biosyntezy zachodzi po przez mechanizm sprzężenia zwrotnego na początkowych etapach produkcji – końcowy produkt, cholesterol, hamuje w wątrobie reduktazę HMG-CoA (reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A). Cholesterol jest nierozpuszczalny w wodzie, dlatego jego transport jest warunkowany przez połączenia z białkami (tzw. lipoproteinami). W zależności od gęstości lipoprotein wyróżnia się:

- chylomikrony,
 - VLDL (*ang. very low density lipoprotein*),
 - IDL (*ang. intermediate density lipoprotein*),
 - **LDL** (*ang. low density lipoprotein*),
 - HDL (*ang. high density lipoprotein*).
- } Główne nośniki cholesterolu

LDL dostarczają cholesterol do wnętrza komórek, a HDL warunkuje proces odwrotny – transport cholesterolu z komórek poza wątrobowych do wątroby.

LDL są niewielkie i dość łatwo przenikają przez śródbłonek naczyń krwionośnych, dlatego wysoki poziom prowadzi do odkładania się cholesterolu w ścianach naczyń krwionośnych, co w połączeniu z wolnymi rodnikami, zaburzeniami funkcji śródbłonna naczyniowego, wzmożoną aktywacją płytek krwi, zaburzonym procesem rozpuszczania skrzepu w naczyniach oraz uwalniania czynników prozapalnych jest przyczyną miażdżycy. Powikłaniami miażdżycy są choroba wieńcowa, zawał serca i udar mózgu.

2. HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Hipercholesterolemia rodzinna (*familial hypercholesterolemia* – FH) jest najczęstszą monogenetyczną chorobą, powodującą wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoproteiny o małej gęstości – LDL. Szacuje się, że w Polsce występuje u 1:250 osób w populacji.

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

Patogeneza hipercholesterolemii rodzinnej:

MUTACJA	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA
genu receptora LDL	95%
apolipoproteiny B *(loss of function)	4-5%
PCSK9 **(gain of function)	1%
LDLRAP1 (loss of function)	<1%

*białko odpowiedzialne za wychwyt LDL

**białko odpowiedzialne za rozkład receptora LDL

2.1. LEKI STOSOWANE W HIPERCHOLESTEROLEMII

W utrzymaniu właściwego poziomu cholesterolu istotne znaczenia ma dieta oraz aktywność fizyczna. Niestety, zwłaszcza w hipercholesterolemii rodzinnej, to często nie wystarcza. Konieczne jest włączenie skutecznej farmakoterapii. Leczenie dobiera się na podstawie poziomu cholesterolu LDL oraz ryzyka sercowo-naczyniowego, które ocenia się na podstawie systemu SCORE.

Celem terapii jest obniżenie poziomu cholesterolu. Poziom do jakiego dążymy uzależniony jest od czynników ryzyka u danego pacjenta:

Pacjenci	Poziomy cholesterolu
Bez czynników ryzyka	LDL < 155mg/dl Cholesterol całkowity < 215 mg/dl TG < 200 mg/dl
Z czynnikami ryzyka (bez ChNS)	LDL < 100mg/dl Cholesterol całkowity < 180mg/dl TG <150 mg/dl
Z bardzo wysokim czynnikiem ryzyka (z ChNS)	LDL <70 mg/dl

LDL – lipoproteiny o małej gęstości

TG – triglicerydy

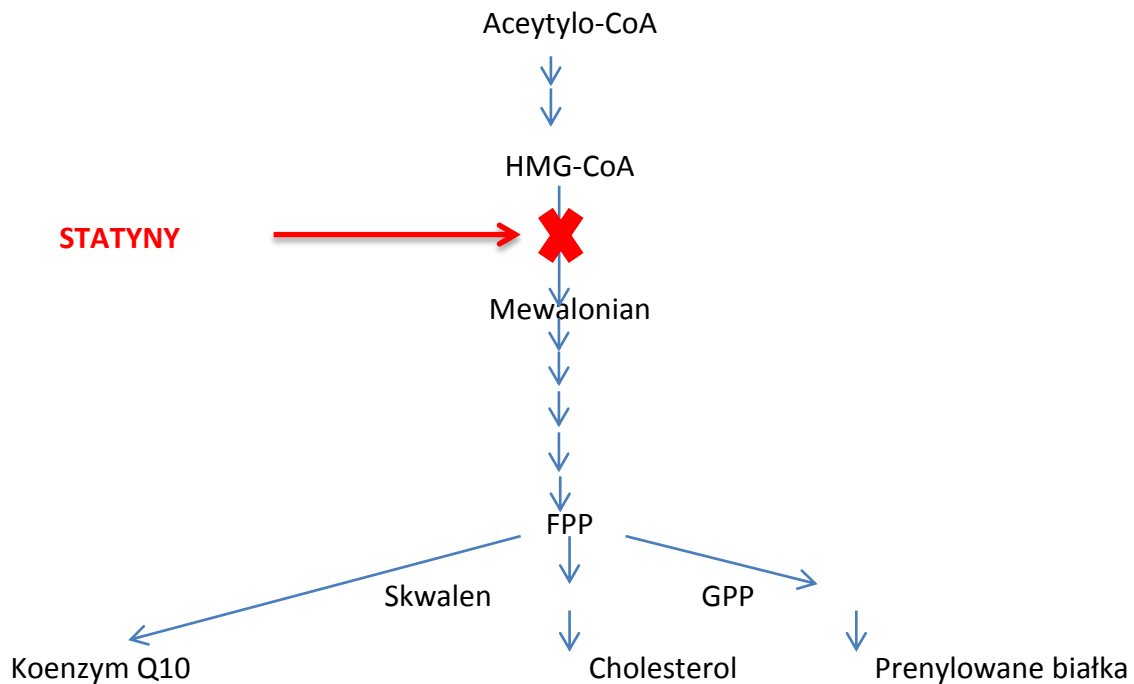
Najczęściej stosowanymi lekami są statyny, ezetymib oraz żywice jonowymienne. Do leczenia weszły również leki wpływające na PCSK9 – alirokumab i ewolokumab.

2.1.1. Statyny

Statyny to grupa leków blokująca reduktazę HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL z krwioobiegu. Udowodniono, że zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.¹



Rys. Szlak syntezy cholesterolu i miejsce działania statyn²

Poza obniżaniem cholesterolu statyny wykazują działania wielokierunkowe, nie związane z podstawowym mechanizmem działania, tzw. efekt plejotropowy, co sprawia, że są stosowane jako podstawowy lek w prewencji chorób sercowo – naczyniowych.

Efekt plejotropowy statyn:

a) wpływ na śródbłonek:

- regulacja syntezy tlenku azotu skutkująca rozszerzeniem naczyń wieńcowych,
- ochronie na śródbłonek naczyniowy, pobudzając jego regenerację,
- antyoksydacyjnie;

b) działanie przeciwzapalne:

- ograniczenie liczby komórek zapalnych w obrębie blaszki miażdżycowej,
- hamowanie aktywacji makrofagów produkujących enzymy proteolityczne,
- obniżają stężenie białka C-reaktywnego (CRP, C-reactive protein) w surowicy, przez co zapobiegają rozwojowi miażdżycy, dysfunkcji śródbłonka oraz procesów prozakrzepowych;

c) działanie antykoagulacyjne:

- zmniejszają zależne od adenylozodifosforanu (ADP, adenosine diphosphate) wiązanie fibrynogenu z płytkami;

¹ CHPL atorwastatyna

² I. Broniarek, W. Jarmuszkiewicz „Statyny a mitochondria”, źródło:

(http://www.postepybiochemii.pl/pdf/2_2016/77-84.pdf z dnia 27.08.2019)

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

STATYNA	Forma leku	T 0,5	Biodostępność	Vd	Wiązanie z białkami	Metabolizm	Eliminacja	Dawkowanie
Lowastatyna	prolek		5% Przenika barierę krew mózg		>95%	CYP3A4	83% z kałem 10% nerki	20-80mg/dobę
Atonwastatyna	lek + aktywne metabolity	1-2h (metabolity 20-30h)	95-99% ??	381 L	>98%	CYP3A4	Z żółcią	10-80 mg/dobę
Fluwastatyna	lek	2-3h	24%	330 L	>98%	Kilka alternatywnych enzymów, hamuje CYP2C9 CYP3A4	93% z kałem 6% nerki	20-80 mg/dobę
Simwastatyna	lek	1,9h			>95%		60% z kałem 13% z moczem	5 – 80 mg/dobę 10-40 mg/dobę dzieci >10 r.ż
Prawastatyna	lek	1,5 - 2h	17%	0,5 L/kg	Ok 50%	Inne białka	70% z kałem 20% z moczem	10 – 40 mg/dobę 10 – 20 mg/dobę dzieci >8 r.ż
Rosuwastatyna	lek	19h	20%	134 L	90%	OATP1B1 oraz BCRP	90% z kałem 5% z moczem	5 – 40 mg/dobę dorośli 5 – 20 mg/dobę Dzieci Od 6 r.ż
Pitawastatyna	lek	5,7 - 8,9h	51%	43,3 L/h	99%	OATP1B1 OATP1B3 Nie jest substratem dla glikoproteiny P, w minimalnym stopniu metabolizowany przez CYP	Wydalana z żółcią	1– 4 mg/dobę dorośli 1 – 2 mg/dobę Od 6 r.ż -10r.ż

Tabela utworzona na podstawie CHPL

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

d) stabilizacja blaszki miażdżycowej:

- obniżając stężenie cholesterolu frakcji LDL, przyczyniają się do zmniejszenia zawartości lipidów w rdzeniu blaszki miażdżycowej,
- hamują oksydację LDL oraz powstawanie komórek piankowatych,
- zmniejszają produkcję metaloproteinaz (enzymów powodujących osłabienie i pękanie pokrywy blaszki miażdżycowej) przez makrofagi;

e) immunomodulacja:

- zmniejszają ekspresję antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II, major histocompatibility II) na komórkach śródbłonna i makrofagach, co może zmniejszać częstość odrzutów i obniżenie śmiertelności u chorych po transplantacji serca leczonych statynami;

f) hamowanie proliferacji mięśniówki lewej komory.

By osiągnąć cele terapeutyczne w hipercholesterolemii rodzinnej, często trzeba stosować duże dawki statyn. Statyny, jak każdy lek posiadają działania niepożądane. Im wyższa dawka, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Do uciążliwych należą:

- **cukrzyca** (w przypadku dodatkowych czynników ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze, podwyższony cukier na czczo, wysokie BMI, podwyższone stężenie TG),
- **bóle mięśni**, tkliwość, osłabienie, kurcze, w skrajnych przypadkach miopatia – zależna od dawki,
- uszkodzenie wątroby,
- Śródmiąższowe choroby płuc (zwłaszcza w czasie długiej terapii).

Najcięższa postać miopatii to rabdomioliza – ból mięśni, martwica mięśni, mioglobinuria, niewydolność nerek. Należy jednak zaznaczyć, że występuje rzadko.

Leczenie statynami należy przerwać, gdy:

- stężenie ALT przekroczy 3-krotną wartość uznaną za prawidłową i się utrzymuje,
- stężenie CK (kinazy kreatynowej) jest przekroczone 10-krotnie (nie zaleca się rutynowej kontroli poziomu CK, badanie zleca się w przypadku wystąpienia bóli mięśniowych; w przypadku 5-krotnego przekroczenia powtórzyć badanie i ewentualnie odstawić lek na jakiś czas),
- pacjentka zajdzie w ciążę, karmi piersią.

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się podczas stosowania statyn z lekami mogącymi zwiększać ich stężenie w osoczu, jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory białek transportujących. Ze względu na interakcje statyn nie należy łączyć z:

- Blokerami CYP3A4 (m.in. ketokonazolem, flukonazolem, klarytromycyną, erytromycyną,
- fibratami,
- Kwasem fusydowym (terapię statynami rozpocząć 7 dni od ostatniej dawki kwasu fusydowego) – wzrost ryzyka miopatii (mechanizm nie znany),
- Kolestyramina/kolestypol – zmniejszają biodostępność statyn o 40% (zachować odstęp czasu w trakcie przyjmowania),
- Cyklosporyna – wzrost stężenia statyn (zmniejszyć dawkę statyny).

2.1.2. Ezetymib

Ezetymib stosuje się z małą dawką statyny w przypadku, gdy duże dawki statyn są źle tolerowane lub w monoterapii przy całkowitej nietolerancji statyn. Mechanizm działania polega na wiązaniu się leku z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamowaniu wchłaniania steroli. Ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu i steroli roślinnych, nie ma zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, hormonów oraz witamin A i D.

Właściwości farmakokinetyczne:

LEK	C max	Wiązanie z białkami	T _{0,5}	Metabolizm	Eliminacja	Przyjmowanie
Ezetymib	1-2h dla glukuronianu ezetymibu	Ok 99%	22h	Sprzęganie z kwasem glukuronowym	78% z kałem 11% z moczem	Może być przyjmowany o każdej porze z jedzeniem i pić; Od 6 r.ż.

Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ezetrol

Specjalne grupy pacjentów:

- nie stosować < 6 r.ż.
- nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z chorobą nerek i osób starszych,
- nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby.

Działania niepożądane:

- ból brzucha,
- biegunka,

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

- wzdęcia,
- bóle głowy, zmęczenie,
- bóle mięśni,
- zwiększenie aktywności aminotransferaz AspAT i/lub AlAT.

Lek nie jest substratem dla grupy cytochromów P 450, ma mniejsze ryzyko interakcji niż statyny, niemniej interakcje występują z:

- fibratami – ryzyko kamicy żółciowej,
- cyklosporyną – wzrost stężenia cyklosporyny, należy monitorować jej stężenie,
- kolestyraminą – zmniejsza nawet o 51% AUC ezetymibu.

2.1.3. Inhibitory PCSK9 – alirokumab, ewolokumab

Alirokumab i ewolokumab to ludzkie przeciwciała monoklonalne (leki białkowe) podawane podskórnie w udo, ramię lub brzuch. Nie wchodzi w interakcję z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450.

Białko PCSK9 (ang. protein convertase subtilisin kexin type 9) powoduje rozkład receptora dla lipoproteiny o niskiej gęstości (LDLR). Mechanizm działania alirokumabu i ewolokumabu polega na wybiórczym wiązaniu się leków z białkiem PCSK9, a tym samym uniemożliwienie łączenia się go z LDLR. Wzrost ilości receptorów LDLR, powoduje zwiększenie wychwytu LDL z osocza.

Są to leki trzeciego rzutu, stosowane w skojarzeniu ze statynami i/lub innymi lekami hipolipemizującymi, lub w monoterapii przy nietolerancji lub przeciwwskazaniu statyn.

Porównanie leków:

LEK	Alirokumab (Praluent)	Ewolokumab (Repatha)
Rodzaj p/ciał	IgG1	IgG2
Rejestracja	≥ 18 r.ż.	≥ 12 r.ż. w <u>HoFH*</u>
Biodostępność	85%	72%
Vd	0,04 – 0,05 L/kg	3,3 L
T0,5	17 – 20 dni	11 – 17 dni
Metabolizm	Ulega rozkładowi na małe białka i poszczególne aminokwasy	Ulega rozkładowi na małe białka i poszczególne aminokwasy
Przechowywanie w temp. <25° C	24h	7 dni
Dawkowanie	75mg/2 tyg 150mg/2 tyg	140mg/2 tyg 420mg/miesiąc
Refundacja w Polsce	TAK	NIE

*homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

Częste działania niepożądane alirokumabu i ewolokumabu:

- objawy ze strony górnych dróg oddechowych, jak ból gardła, kichanie, katar, grypa,
- reakcje alergiczne w miejscu podania (rumień, zaczerwienienie, ból, świąd),
- nudności,
- bóle mięśni, pleców i stawów,
- podwyższenie ASPAT i ALAT 3-krotnie powyżej górnej granicy normy.

Badanie III fazy GLASGOV opublikowane w 2016 r. wykazało, że stosowanie ewolokumabu wraz z optymalną dawką statyny, powodował znamienne zmniejszenie blaszki miażdżycowej u osób z chorobą wieńcową (u 60% badanych). Ewolokumab pozwolił na obniżenie początkowego poziomu cholesterolu nawet o 68% i utrzymanie średniego stężenia poniżej 70mg/dL, co jest zalecane osobom z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

2.1.4. Żywice jonowymienne

Do żywic jonowymiennych zaliczamy cholestyraminę (ID), kolestypol (ID) i kolesewelam. Wiążą one kwasy żółciowe w jelicie, co poprzez sprzężenie zwrotne powoduje przekształcanie cholesterolu wątrobowego w kwasy żółciowe. Zmniejszenie ilości cholesterolu w hepatocytach powoduje ekspresję receptorów LDL-R i wychwyt LDL obniżając jego stężenie we krwi.

Leki same nie ulegają wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Stosowane są w monoterapii lub skojarzeniu ze statynami oraz ezetymibem. W Polsce zarejestrowany jest jedynie kolesewelam. Obniżają poziom cholesterolu o 12 – 16 %.

Ze względu na bezpieczeństwo stosowania można rozważyć u dzieci i kobiet planujących ciążę.

Działania niepożądane:

- często powodują wzdęcia, zaparcia i nudności,
- bóle głowy,
- zmniejszają przyswajanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach,
- wpływają na biodostępność innych leków (inne leki należy przyjmować 1 h przed lub 4h po przyjęciu żywicy jonowymiennej),
- wzrost poziomu TG.

Istotne interakcje:

- leki przeciwzakrzepowe – ze względu na zaburzenia poziomu witaminy K,
- leki antykoncepcyjne,
- cyklosporyna,

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

- lewotyroksyna,
- metformina – wzrost stężenia.

2.1.5. Lomitapid

Lomitapid jest lekiem sierocym zarejestrowanym w leczeniu **homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej**. Blokuje mikrosomalne białko transportujące triglicerydy (MTP inhibitor), co prowadzi do zmniejszenia syntezy lipoprotein i triglicerydów.

Lek jest słabo wchłaniany z przewodu pokarmowego (7%) i metabolizowany głównie przez CYP3A4, co wskazuje na możliwość wystąpienia wielu interakcji, zwłaszcza z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami oraz induktorami CYP3A4.

Najczęstsze działania niepożądane:

- dolegliwości żołądkowo – jelitowe (nudności, biegunka, wzdęcia, zaparcia),
- gromadzenie się tłuszczu w wątrobie, mogące prowadzić do jej stłuszczenia,
- wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych,
- bóle, zawroty głowy, zmęczenie,
- zmniejszenie apetytu,
- wykwity skórne, rumień,
- może wpływać na wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

2.1.6. Inne metody obniżania poziomu cholesterolu – afereza

Afereza LDL to mechaniczna metoda usuwania LDL z surowicy. Krew jest pobierana od pacjenta i rozdzielana w separatorze na osocze i elementy morfotyczne. Osocze przechodzi do zestawu filtrów, gdzie oddzielane jest LDL, a także VLDL, fibrynogen, Lp(a), a-2-makroglobulina, czynniki krzepnięcia, co poprawia właściwości reologiczne krwi i dodatkowo modyfikuje ryzyko serowo-naczyniowe. Po przefiltrowaniu osocze i składniki morfotyczne są z powrotem przetaczane pacjentowi. Procedura trwa 2-4h, redukuje LDL-C o 60-80%. Należy ją powtarzać co 1-2 tygodnie, by utrzymać prawidłowe stężenie LDL-C w osoczu.

Aferezę LDL rozważa się u pacjentów głównie z homozygotyczną FH, u których nie ma dostatecznej odpowiedzi na farmakoterapię oraz u pacjentów z chorobą wieńcową. Jest bezpieczną metodą leczenia u kobiet w ciąży.

Pacjenci przygotowujący się do aferezy, na 4 dni przed zabiegiem powinni zaprzestać stosowania doustnych antykoagulantów i przejść na heparynę drobnocząsteczkową.

3. Suplementy diety obniżające poziom cholesterolu

Na rynku dostępnych jest wiele preparatów obniżających cholesterol dostępnych bez recepty, w większości to suplementy diety.

Suplement diety jest środkiem spożywczym, którego **celem jest uzupełnienie normalnej diety**, będącym skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych, wprowadzanym do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie. W przeciwieństwie do leku, nie wymagają przeprowadzenia wieloletnich badań dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Produkt leczniczy to substancja lub mieszanina substancji, posiadająca właściwości, dzięki którym może być zastosowana **w celu zapobiegania chorobom, leczenia chorób** występujących u ludzi lub zwierząt, podawana w celu postawienia diagnozy, przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne. Wśród produktów leczniczych wyróżnia się produkt leczniczy roślinny – jest produkt leczniczy zawierający jako składniki czynne jedną lub więcej substancji roślinnych lub przetworów roślinnych.

Coraz więcej leków otrzymuje status dostępnych bez recepty (OTC – ang. Over-the-counter drug), warto zwrócić na to uwagę sięgając po preparat, gdyż lek ma udowodnioną skuteczności działania.

Często wśród suplementów diety znajdziemy preparaty zawierające surowce roślinne. Do surowców roślinnych, którym wykazano naukowo działanie hipolipemizujące należą:

3.1. Cynara scolymus – karczoch zwyczajny

a) Surowiec:

Do celów leczniczych wykorzystuje się liście lub liście z todygami.

b) Związki czynne:

Głównym składnikiem jest cynaryna, kwasy polifenolowe, kwasy organiczne, terpeny, flawonoidy i sole mineralne.

c) Działanie:

- żółciopędne i żółciotwórcze,
- moczopędne,
- **p/miażdżycowo**,
- przeczyszczająco,
- ochronnie na wątrobę i rozkurczowo,
- pomaga obniżyć poziom cukru we krwi.

Wyciąg z liści karczocha jest inhibitorem HMG-CoA, czyli działa podobnie jak statyny. Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania statyn, gdyż mogą nasilić się działania niepożądane.

3.2. *Allium sativum* – czosnek pospolity

a) Surowiec:

Świeże cebule.

b) Związki czynne:

Allicyna, cukry, fitosterole, flawonoidy, śluzy, pektyny, witaminy, sole mineralne.

c) Działanie:

- bakteriobójcze, niszczy grzyby, wirusy, drożdże,
- zwiększa wydzielanie soków trawiennych, żółci,
- zabija pasożyty (glisty, owsiki, obozwardnia tasience),
- zmniejsza skurcze i stan zapalny dróg oddechowych, ułatwia odksztuszanie,
- **obniża ciśnienie krwi**,
- **obniża poziom cholesterolu i kwasów tłuszczowych we krwi**,
- działanie przeciwcukrzycowe,
- działanie przeciwreumatyczne,
- moczopędny,
- poprawia odporność organizmu.

3.3. *Citrus bergamia* Risso & Poiteau – Pomarańcza bergamota

a) Surowiec:

Skórka owocu.

b) Związki czynne:

Zawiera największe stężenia flawanonów: neoericytryny, naringiny, neohesperydiny, **melitydiny i brutierydiny**, a także największą zawartość niektórych flawonów: rhoifoliny, neodiosminy, ponciriny i rutyny

- c) Działanie:
- hipolipemizujące,
 - hipoglikemizujące,
 - antyoksydacyjne.

Prawdopodobny mechanizm działania opiera się na aktywacji kinazy białkowej aktywowanej przez adenosynomonofosforan (AMPK). Jest ona kluczowym regulatorem metabolizmu glukozy i lipidów we wszystkich tkankach organizmu.

Z przeprowadzonych badań klinicznych wynika, że standaryzowane BPF (ang. Bergamot Polyphenolic Fraction – kompozycja polifenoli z Bergamoty) wywierają działanie podobne do małych dawek silnych statyn, nie dając przy tym działań niepożądanych. W jednym z badań podawano BPF razem z małą dawką rosuwastatyny. Poziom cholesterolu obniżył się a pacjenci nie zgłaszali działań niepożądanych.

3.4. Monakolina K – naturalna lowastatyna

- a) Surowiec:
Występuje w czerwonym ryżu drożdżowym wykorzystywanym jako barwnik lub przyprawa w kuchni wschodniej; powstaje w procesie fermentacji grzyba *Monascus purpureus* na ziarnach wypolerowanego ryżu.
- b) Związki czynne:
monakolina K, inaczej lowastatyna
- c) Działanie:
Inhibitor HMG – CoA

Dostępne dane naukowe potwierdzają działanie hipolipemizujące monakoliny K oraz dobry profil bezpieczeństwa, niemniej w połączeniu ze statyną, będzie nasilać jej działanie, co może prowadzić do działań niepożądanych w tym miopatii.

3.5. Fitosterole

- a) Surowiec:
Występują w roślinach strączkowych, pestkach dyni, słonecznika, rzepaku, soi, nasionach lnu, a także w pomarańczy.
- b) Związki czynne:
Sterole i stanole roślinne
- c) Działanie:
zmniejszają wchłanianie cholesterolu poprzez wypychanie go z micelli transportujących (cholesterol) do krwi; większość cholesterolu wydalana jest

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

wówczas z kałem. Dodatkowo zauważono zwiększone wydzielanie cholesterolu do światła jelita, co korzystnie wpływa na obniżenie jego poziomu.

Badania wykazują, że stanole mogą obniżyć LDL o 10 – 15 %, nie wpływają na poziom HDL i TG. By sterole roślinne działały, należy spożywać ich aż 2 g dziennie.

Regularne spożywanie stanoli/steroli zaleca się pacjentom z hipercholesterolemią, ze zmianami miażdżycowymi, z chorobami układu krążenia, pacjentom z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL, aby dodatkowo obniżyć cholesterol frakcji LDL, oraz dzieciom z rodzinnym obciążeniem hipercholesterolemią.

Stosowanie stanoli z ezetymibem nie zwiększa obniżania poziomu cholesterolu, gdyż ezetymib hamuje wchłanianie również steroli roślinnych.

4. Podsumowanie

W leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej podstawą jest stosowanie diety z niską zawartością tłuszczu zwierzęcych oraz wdrożenie regularnej aktywności fizycznej. Przy niezadawalających efektach działań nefarmakologicznych, należy włączyć odpowiednie leczenie.

Lekami pierwszego rzutu są statyny w monoterapii w maksymalnej tolerowanej dawce, dla utrzymania odpowiedniego poziomu cholesterolu we krwi. Przy złym tolerowaniu wysokich dawek statyn do terapii dodaje się ezetymib. W przypadku całkowitej nietolerancji statyn ezetymib można zastosować w monoterapii.

Jeśli połączenie statyny z ezetymibem nie daje zadawalających poziomów cholesterolu, należy włączyć alirokumab lub ewolukumab. Obecnie alirokumab jest w programie lekowym dla chorych z hipercholesterolemią rodzinną. Ewolukumab nie posiada refundacji.

W szczególnych przypadkach wykonuje się aferezę – kobiety w ciąży, chorzy nie tolerujący statyn, z niewydolnością nerek i/lub wątroby, gdy stosowanie innych leków jest niemożliwe.

Można zastosować żywice jonowymienne, jednakże ich skuteczność nie jest tak dobra, a konieczność zastosowania odstępu przy przyjmowaniu innych leków nastręcza dodatkowe ograniczenia.

Przy rozpoczęciu leczenia statynami, należy uczulić pacjenta na konieczność zgłaszania pojawienia się bólów mięśniowych, by w porę zareagować dostosowaniem dawki statyny. Bóle mięśniowe są najczęstszą przyczyną rezygnacji pacjenta z terapii statynami, a ze względu na ich skuteczność w zapobieganiu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zaleca się ich stosowanie.

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

W Polsce wielu pacjentów stosuje samoleczenie. Problemem są leki OTC często brane na własną rękę i nieinformowanie o nich lekarza. Włączając statyny warto dopytać pacjenta, czy nie stosuje omeprazolu, niacyny (wit B3, PP) w dużych dawkach, ziela dziurawca, jeżówki purpurowej, gdyż te preparaty będą zwiększały stężenie statyn w osoczu, a więc zwiększały ryzyko miopatii i rhabdomyolizy.

Z preparatów roślinnych obniżających cholesterol największą skuteczność i bezpieczeństwo wykazano dla polifenoli Bergamoty, nawet w połączeniu z rosuwastatyną. Skuteczność polifenoli Bergamoty sięga skuteczności leków syntetycznych, przy mniejszej częstotliwości działań niepożądanych. Niemniej obserwacja i kontrola tego połączenia terapii jest konieczna.

Największą wadą czosnku jest jego nieprzyjemny zapach, a niestety im intensywniejszy, tym lepsza jego skuteczność.

Z cynaryną, a zwłaszcza z monokaliną K należy uważać łącząc ze statynami, gdyż będą potęgowały ich działanie, co zwiększa ryzyko miopatii.

Leki i suplementy diety w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

Bibliografia:

1. A. Ożarowski, W. Jaroniewski, Rośliny lecznicze i ich praktyczne zastosowanie, Warszawa 1987.
2. M. Gąsior, A.D. Czekaj, K. Przybylska, Plejotropowe działanie statyn, W: red. działu K.J. Filipiak, Farmakoterapia chorób układu krążenia, Choroby serca i naczyń 2008, tom 5, nr3, 141-145.
3. D. Włodarek, Stanole – znaczenie w leczeniu hipercholesterolemii, W: Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 2, s. 31-34, ISSN 1734-3321.
4. M. Brylski i in., Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo – Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące miejsca standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty w terapii dyslipidemii oraz jej innego potencjalnego zastosowania w praktyce klinicznej, W: Folia Cardiologica 2018, tom 13, nr 3, s.222-235, ISSN 2353-7752.
5. A. Mannucci, M. Navarra, F. Calapai, Clinical Pharmacology of Citrus bergamia: A systematic Review, Phytotfe. Res. 31: 27-39 (2017), Published online 17 OCT 2016 in wileyonlinelibrary.com DOI:10.1002/ptr5734
6. B. Wider, M.H. Pittler, J. Thompson-Coon, E. Ernest, Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolemia, Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3, Art No:CD00333
7. Medycyna Praktyczna: K. Ludwikowska, Hipercholesterolemia rodzinna, [dostęp 27-08-2019]
Dostępny w internecie:
<https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/140975,hipercholesterolemia-rodzinna>
8. Medycyna Praktyczna: B. Cybulska, Hipercholesterolemia rodzinna i inne hiperlipidemie – leczenie według aktualnych wytycznych (wykład, interna 2017 – XVI Krajowa Konferencja Szkoleniowa TIP „Postępy w chorobach wewnętrznych” [dostęp 27-08-2019]
Dostępny w inetrnecie:
<https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/esc/prewencja-chorob-sercowo-naczyniowych/show.html?id=167510>
9. Polok K., Leśniak W.: Klinicznie istotne interakcje statyn z innymi lekami stosowanymi w chorobach sercowo-naczyniowych. Podsumowanie stanowiska American Heart Association 2016. Med. Prakt., 2017; 3: 14–21 [dostęp 06-09-2019]
Dostępny w internecie:
<https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/inne-wytyczne/160169,interakcje-statyn-z-innymi-lekami-stosowanymi-w-chorobach-sercowo-naczyniowych>
10. Mechaniczna metoda usuwania LDL z surowicy,[online], [dostęp 17-09-2019],
Dostęp w internecie:
http://hipercholesterolemia.com.pl/LDL_afereza,20,57.html
11. B. Wożakowska-Kapłon, P. Salwa, Monakolina — pomost między prozdrowotną modyfikacją diety a farmakoterapią hipercholesterolemii, Folia Cardiologica 2016; 11, 4: 318–326 [dostęp online: 15-09-2019]
Dostęp w internecie:
https://journals.viamedica.pl/fovia_cardiologica/article/view/FC.2016.0044/37772

12. M.Younes, P.Aggett, F. Aguilar, Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice, EFSA Journal 2018;16(8):5368 [dostęp 22-08-2019]

Dostępny w internecie:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5368>

13. M.Bryl, REPATHA® (EWOLOKUMAB) powoduje regresję blaszki miażdżycowej u pacjentów z chorobą wieńcową, 16.02.2017, [online] [dostęp 11-09-2019]

Dostępny w internecie:

<https://www.termedia.pl/poz/REPATHA-EWOLOKUMAB-powoduje-regresje-blaszki-miazdzycowej-u-pacjentow-z-choroba-wiencowa,25115.html>