

A diszlipidémia kezelése

A diszlipidemiára jellemző vérsíreltérések (emelkedett LDL-koleszterin és/vagy triglicerid, csökkent HDL-koleszterinszint) jelentős rizikótényezői az idő előtti és progrediáló ateroszklerózis kialakulásának.

Magyarországon a népesség több mint 50%-a a korai ateroszklerózis talaján kialakult valamilyen betegség következtében hal meg. Számos tanulmány bizonyítja, hogy a lipidstátus rendezésével kedvezően befolyásolható az érrendszer ateroszklerotikus károsodása, és ezáltal szignifikánsan csökkenthető az ISZB és az egyéb vaszkuláris-betegség okozta halálozás mind a primer, mind a szekunder megelőzés keretében.

MI IS AZ A DISZLIPIDÉMIA?

Alapvetően a vérben található zsírok mennyiségi és minőségi eltéréseit foglaljuk össze a diszlipidémia fogalmával. Elsőként tisztázandó, hogy primer (mono- vagy poligén), illetve szekunder vérsíreltérésről van-e szó. Amennyiben valamilyen egyéb kóros állapot, pl. diabetes mellitus, obezitás, tárolási betegségek, hypothyreosis, obstruktív máj- és/vagy vesebetegség, külső toxin (pl. alkohol, dioxin, nikotin) okozta diszlipidémia áll fenn, akkor értelemszerűen előbb a kiváltó tényező rendezése vagy eliminálása a feladat. A diabetes mellitus betegséget kivételként ki kell emelnünk a felsorolásból. A diabéteszes betegek vezető haláloka a koszorúér-betegség, amelynek megjelenési kockázata 2–4-szer magasabb. Kimutatták, hogy azoknál a cukorbetegéknél, akiknél korábban nem volt miokardiális infarktus, ugyanakkora a kockázat, mint azon nem diabéteszes egyéneknél, akiknél korábban már lezajlott egy miokardiális infarktus. A 2-es típusú diabéteszben már a betegség klinikai manifesztációja előtt jelen vannak mérhető lipideltérések. A diabéteszes diszlipidémia leggyakrabban emelkedett triglicerid-koncentrációval és csökkent HDL-koleszterinszinttel jár. Az LDL-koleszterin koncentrációja általában nem különbözik a normál populációtól. Ugyanakkor az LDL-részecskék aterogenitása a minőségi módosulások révén fokozódhat, ilyen pl. a kicsi, sűrű LDL (sdLDL) jelenléte, vagy a glikozilált, illetve oxidált LDL (oxLDL).

A primer diszlipidémiák közül a mindennapi gyakorlat számára az emelkedett LDL-

leszterin- és/vagy emelkedett triglicerid- és/vagy alacsony HDL-koleszterinszinteknek van jelentősége. Mindaddig, míg a direkt LDL-koleszterin mérés nem válik általánossá, az LDL-koleszterin-érték a Friedewald-képlettel számítható (amennyiben a trigliceridszint 4,5 mmol/l alatti): $LDL-C(mmol/l) = \text{össz-C} - (HDL-C + TG/2,2)$. Abban ma már mindenki egyetért, hogy fokozott vaszkuláris rizikót jelentenek a 2,5 mmol/l feletti LDL-koleszterin-, az 1,7 mmol/l feletti triglicerid-, illetve az 1,0 mmol/l alatti HDL-koleszterinszintek.

Nem szabad elfelejtenünk, hogy az emberek életük nagyobb részét posztprandiális állapotban töltik, mely az étel elfogyasztása és az azt követő 6–8 óra közötti időt jelenti (ez lehet napi 20–24 óra!). Zsíros étel elfogyasztása után a zsírsanyagcsere egyensúlyának fenntartását veszélyezteti az intesztinális kilomikronok beáramlása a keringésbe. A trigliceridtranszport zavara nem biztos, hogy éhgyomri állapotban is nyilvánvaló, amikor a lipidszállító rendszer még egyensúlyban van. Következésképpen, az éhgyomri állapotban mért trigliceridérték nem tükrözi pontosan az egyén metabolikus kapacitását. Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy az elhízódó és kifejezett posztprandiális lipémia közvetlen összefüggést mutat a fokozott ateroszklerózissal. Ezek alapján kijelenthető, hogy a posztprandiális triglicerid (étkezés utáni)-érték ismerete az éhgyomri trigliceridértéknél hasznosabb, és a szívkoszorúér-megbetegedés meglétének vagy hiányának előrejelzésében legalább olyan hatékony, mint a HDL-koleszterinszint. Reálisabb célnak tűnik, hogy a nap bármely szakában a triglicerid szintje 2,0 mmol/l alatti maradjon.

KIT ÉS MIKOR KEZELJÜNK?

A diszlipidémia kezelése szempontjából tisztázandó az adott egyén teljes körű vaszkuláris veszélyeztetettsége (családi genetikus hajlam, meglévő érbetegség, hipertónia, diabetes mellitus, dohányzás, abdominális elhízás), valamint az alap lipidprofil jellemzője: – az LDL-koleszterinszintje emelkedett



Reiber István

Szent György Kórház, Székesfehérvár

- önmagában,
- a trigliceridszintje emelkedett önmagában,
- az LDL-koleszterin- és a trigliceridértékek együttesen emelkedettek,
- és/vagy a HDL-koleszterinszint csökkent.

A nagy kockázatú, fokozottan veszélyeztetett egyéneknél (igazolt érbetegség, diabetes mellitus, metabolikus szindróma, 10 éves Framingham-kockázat >20%) mindhárom lipidparaméter optimális szinten tartása elengedhetetlen. Ebben a csoportban nem elégedhetünk meg az összkoleszterinszint mérésével, illetve követésével. Ha a HDL-koleszterinérték meghatározása mégis nehézségbe ütközik, akkor a 4,0 mmol/l alatti összkoleszterin (ez felel meg a 2,5 mmol/l alatti LDL-koleszterinszintnek) és egyidejűleg az 1,7 mmol/l alatti trigliceridszint az elérendő cél. Az aktuális, átdolgozott nemzeti és nemzetközi

ajánlások alapján az igen nagy kockázatú egyéneknek (kimutatható érbetegség + egyéb rizikótényező) a kívánatos LDL-koleszterinszint 1,8 mmol/l alatt van. (1) A közepes kockázatú egyéneknek (legalább 2 klasszikus rizikótényező, 10 éves Framingham-kockázat 10–20% közötti) kórosnak kell tartanunk a 3,0 mmol/l feletti LDL-koleszterinkoncentrációt (5,0 mmol/l feletti összkoleszterin), az 1,7 mmol/l feletti éhomi triglicerid és/vagy az 1,0 mmol/l alatti HDL-koleszterinszinteket. Az alacsony kockázatú egyéneknek (Framingham-rizikó <10%) az optimális lipidszintek természetesen ugyanazok, mint az előző csoportban, de az esetleges terápiás teendők (életmódi változtatások, diéta, gyógyszerek) alkalmazásának elindításához több időnk és mérlegelési lehetőségünk van. (2) Persze nem szabad elfelejtenünk, hogy a 10 mmol/l feletti éhomi trigliceridszint önmagában fokozott pankreatitisz-veszélyt jelent, ezért ezt minél előbb hatásosan csökkenteni kell.

HOGYAN ÉS MIVEL KEZELJÜK A DISZLIPIDÉMIÁT?

Napjaink hatásos lipidcsökkentő gyógyszerei mellett is a diszlipidémiák kezelésének alapja a megfelelően zsírszegény, rostos, „mediterrán típusú” diéta és a rendszeres testmozgás.

Mindenkinek ajánlható a Szívbarát emblemmel ellátott ellenőrzött egészséges élelmiszerek fogyasztása. A napi táplálék tartalmazzon minél több egyszerű telítetlen zsírsavat, lehetőleg növényi olaj formájában. Mindenfajta vérszíreltérésnél, de különösképpen a hiperkoleszterinemiásoknál tartalmazzon az étkezés napi 10–20 g növényi, vízben oldódó rostot (pl. zab). Az alacsony HDL-koleszterinnel rendelkező, illetve hipertrigliceridemiára hajlamos egyéneknek ügyelni kell a túlzott szénhidrátbevitelre, de mindenképpen csak a komplex szénhidrátok fogyasztását javasoljuk. Hipertrigliceridemiás vagy komplex zsíreltéréssel rendelkező betegeknek ne „népszerűsítsük” az „érvédő” alkohol fogyasztását, inkább a természetes antioxidánsokban gazdag gyümölcsökből, zöldségekből álló, halat is rendszeresen tartalmazó étkezést ajánljuk. Természetesen nem lehet eléggé hangsúlyozni az optimális közlelítő testtömeg és haskörfogat elérését, megtartását, illetve a nikotinmentességet.

A diszlipidémiák nemzetközi és nemzeti gyógyszeres kezelési irányelvei sok változáson mentek át az elmúlt évtizedekben. A háttérben új, hatékony gyógyszerek megjelenése, illetve meghatározó konzekvenciákkal és evidenciákkal járó vizsgálatok eredményei állnak. A korábbi bonyolult terápiás kategóriák után ma letisztult látszanak a kezelési csoportok. Ha elsődleges célunk az LDL-koleszterinszintjének csökkentése (lehetőleg az előzőek-

ben vázolt célértékekre), akkor az első választandó leghatásosabb gyógyszer valamelyik sztatin-készítmény. Amennyiben célunk főként a triglicerid szintjének csökkentése és/vagy a HDL-koleszterinszint emelése, akkor elsőként a fibrátok csoportjából kell választanunk.

A két fő gyógyszercsoport mellett rendelkezésre állnak további, a lipidanyagcserét befolyásoló készítmények is (epesavkötőgyanták, nikotinsav-származékok, probucol), de ezek a mindennapi hazai gyakorlatban nem terjedtek el. Külön jelentőséggel bír viszont egy új lipidcsökkentő gyógyszercsoport első képviselőjének, a koleszterin felszívódást gátló ezetimibnek a megjelenése. Az ezetimib fő tulajdonsága, hogy bármilyen dózisu sztatinnal együtt adva a sztatin kedvező hatásait jelentősen fokozza.

A SZTATINOK

Magyarországon jelenleg e gyógyszercsoportból a lovastatin, a simvastatin, a pravastatin, valamint a szintetikus fluvastatin, az atorvastatin és a rosuvastatin hatóanyagú gyógyszerek vannak forgalomban originális, illetve generikus formában.

A sztatinok fő hatása, hogy a májban a koleszterinszintézis kulcsenzimének az aktivitását csökkentik, így a szérum LDL-koleszterinszintje akár 40–60%-kal is mérséklődhet. Az elmúlt évek bombasztikus vizsgálataiból megismertük, hogy ha sikerül 50%-kal vagy annál jobban csökkenteni az LDL-koleszterinszintet (amely megegyezik az 1,8 mmol/l alatti értékkel!), akkor az ereken belüli plakkok növekedése lelassulhat, sőt még le is állhat. (3,4) Ehhez azonban általában nagy dózisban (pl. 40 mg rosuvastatin vagy 80 mg atorvastatin) kell alkalmaznunk valamelyik sztatin. Ugyanakkor a nagyobb dózisok adásakor gondosabban kell ellenőrizni az esetleges májenzim-emelkedés megjelenését (GOT, GPT mérése kb. 6 hét múlva). Az izomzatra kifejtett káros hatások közül a legenyhébb forma a mialgia, toxicitási jel nélkül (CK-szint emelkedésének hiánya), amely a betegek kb. 5%-ánál lép fel. Sokkal ritkábban fordul elő a súlyosabb izomkárosodás, a miocitis (CK-emelkedés is) és a rhabdomyolízis. A sztatinok nagyjából azonos mértékben (5–10%-kal) emelik a HDL-koleszterinszintjét, és valamennyire csökkentik a trigliceridkoncentrációt is. Az atorvastatin és a rosuvastatin a többi sztatinhoz képest erősebben csökkentik az éhomi és a posztprandiális trigliceridértékeket is.

A sztatinoknak a koleszterinszintézis befolyásolása mellett úgynevezett egyéb (pleiotrop) hatásuk is ismert, azaz egyéb hatásmechanizmusok révén lassítják az érlemezésesezés folyamatát (gyulladáscsökkentő, antioxidáns, endotélsejt működésjavító hatások).

AZ EZETIMIB

Az elmúlt évek forradalmian új tulajdonságú lipidcsökkentője, a bélhámsejtek szelektív koleszterin-felvételét gátló gyógyszer az ezetimib, amely a diéta (külső) és az epével ürülő (endogén) koleszterin felszívódását is gátolja anélkül, hogy a zsírban oldódó vitaminok felszívódását kedvezőtlenül befolyásolná. Az ezetimib fő hatását a koleszterin felszívódásért felelős fő fehérjének az ún. Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) proteinnak a gátlásával fejt ki. Az enterohepatikus körforgás miatti hosszú féléletidő (24 óra) lehetővé teszi a napi egyszeri adását. Felszívódás gátló hatása (-54%) az étkezéstől függetlenül jelentkezik. A megkezdett sztatinkezeléshez adva az ezetimib további 20–30% körüli LDL-koleszterincsökkenést eredményezhet a betegnek. (5) Több placebo-kontrollált vizsgálatból tudjuk, hogy a 10 mg ezetimib és a közepes dózisu sztatin együttes LDL-koleszterincsökkentő hatása megegyezik a legnagyobb dózisban adott sztatin monoterápiával elérhető hatásával (simvastatin: -44%, atorvastatin: -51%, rosuvastatin: -60%). Ugyanakkor az ezetimib hozzáadása a sztatinterápiához átlagosan további 2–4%-os HDL-koleszterin-emelkedést és további 10% körüli triglicerid-csökkenést eredményezhet. Talán a legfontosabb, hangsúlyozandó előnye az ezetimib és sztatin együttes alkalmazásának, hogy a kiindulási dózissal az esetek többségében maximális hatást lehet elérni, így nincs szükség a további titrációnak (dózisemelés) folyamatra, amely persze általában el is marad, mint az a mindennapi gyakorlatból ismert. Ugyanakkor

Gondot okoz a vényfelírási jelentés?
Használjon vonalkódot!



**Gyors...
 Megbízható...
 Költséghatékony...**

Vonalkód Rendszerház Kft.

**1143 Budapest,
 Hungária krt. 64.
 Telefon: 061 436-7575
 info@vonalkod.hu
 www.vonalkod.hu**

**VONALKÓD
 RENDSZERHÁZ
 VRH**

a két nem nagy dózisu lipidesökkentő alkalmazásával úgy érhetjük el a legagresszívabb célértékeket, hogy közben minimálisra csökkenthető az esetleges mellékhatások megjelenésének gyakorisága, illetve súlyossága.

A FIBRÁTOK

Amennyiben elsődleges célunk a triglicerid csökkentése és/vagy a HDL-koleszterin emelése, választandó gyógyszer-csoport a fibrátok. Jelenleg forgalomba lévő képviselők: fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, illetve gemfibrozil. Az elmúlt években igazolást nyert, hogy a fibrátok fő hatásait egy magreceptoron (PPAR) keresztül fejtik ki, és ezáltal csökkentik a trigliceridben gazdag részecskék szintézisét, az apolipoprotein CIII-szintjét, illetve fokozzák a lipázok aktivitását és emelik a HDL-koleszterinszintet. Újabb vizsgálatok azt találták, hogy a fibrátok is rendelkeznek pleiotrop hatással, így csökkentik az érfal gyulladását is.

A retard, elhúzódó hatású fibrátok szedését általában reggel javasoljuk, míg a kifejezettebb (10 mmol/l feletti) hipertrigliceridémia esetén adott gemfibrozil-származékokat napi 2-3-szori adagban (max. 1800 mg/nap) tanácsoljuk. Súlyos trigliceridemelkedés esetén (pankreatitisz-veszély!) 2 hét múlva, egyébként itt is kb. 6 hét múlva végezzük az első laborkontrollt (lipidértékek, CK, CN, GOT, GPT).

A trigliceridcsökkentő gyógyszerek palettája hamarosan egy új, kevesebb mellékhatással bíró nikotinsav-származékkal fog bővülni hazánkban is.

SZTATIN-FIBRÁT KOMBINÁCIÓ

Az LDL-koleszterin és a triglicerid egyidejű emelkedése esetén (kombinált hiperlipidémia, diszmetabolikus szindróma, diabetes mellitus) gyakran nem sikerül a monoterápiával a kívánt célértékeket elérni. Ilyenkor kézenfekvő megoldásnak tűnik egy sztatin és egy fibrát együttes adása, hiszen ezzel hatásosan csökkenthető az LDL-koleszterin- és a trigliceridszintek, és ugyanakkor kifejezettebb HDL-koleszterinemelkedés is elérhető. A fő gátja az optimális lipidesökkentő kezelésnek a miopátia megjelenésének fokozott kockázata volt, amely inkább a nem megfelelő gyógyszerek nem megfelelő módon alkalmazott kombinációjából adódott. Az elmúlt évek számtalan klinikai vizsgálata alapján az újabb generációs fibrátok (mikronizált fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát) és sztatinek (fluvastatin, atorvastatin) körültekintő együttes adása nem fokozza a mellékhatások megjelenését. A sztatin-fibrát kombinációs kezelés nem kívánatos mellékhatá-

sainak minimalizálásához javasolt a lehető legalacsonyabb hatásos sztatin-, illetve fibrát-dózist alkalmazni. Továbbá kerülni kell a kombinációs kezelést vesekárosodásnál, valamint fokozott kontroll szükséges 70 év feletti betegeknel és nőknél. Különösen figyelni kell az egyéb gyógyszerekre (citokrom P450 3A4 metabolizmus), és izompanaszok mellett megjelenő CK-emelkedés esetén (normál felső határ 10-szeresénél nagyobb) a terápiát le kell állítani. Lehetőleg a fibrátot reggel és a sztatin este szedjük, és a biztonsági laborparamétereket a kombinációs kezelés elindítása után 5-6 héttel ellenőrizzük.

A vaszkuláris rizikófaktorok mindegyikének mielőbbi és erőteljes kezelésére való törekvés figyelhető meg világszerte (tenzióértékek, vércukorszintek, BMI). Ennek köszönhetően a kardiovaszkuláris megbetegedés és halálozás csökkenése mellett az összhálozás is jelentősen csökkent bizonyos országokban. Így mindenképpen szükség van egy adekvátabb,

körültekintőbb, talán agresszívabb antilipidémias kezelésre, amely minőségibb kihívást jelent minden gyakorló orvos számára.

IRODALOM

1. Grundy S.M., Cleeman J. I., Merz C. N. et al.: National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
2. Pados Gy.: A kardiovaszkuláris veszélyeztetettség kockázati kategóriái. *Metabolizmus*. 2006;(Suppl. A):20-23.
3. Nissen S. E.: Halting the progression of atherosclerosis with intensive lipid lowering results from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am. J. Med.* 2005;118,Suppl.12A:22-27.
4. Nissen S. E., Nicholls S. J., Sipahi I. et al.: Effects of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-1565.
5. Farnier M., Volpe M., Massaad R.: Effect of co-administering ezetimibe with ongoing simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2005;102:327-332.

Helyreigazítás

Tisztelt Olvasóink! Novemberi számunk 29-30. oldalán megjelent „A krónikus betegséghez társult vérszegénység” c. cikk ábrái kimaradtak, azokat ezúttal közöljük. Tévedésünk miatt az érintettek elnézését kérjük.

2. TÁBLÁZAT. A VASHIÁNY ÉS A DISSZIDERÓZIS DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA

	Vashiány	Dissziderózis
SeFe	csökken	csökken
Se TVK	nő	normális/csökken
Ferritin	csökken	normális/nő
Vasfeszívódás	nő	csökken

1. TÁBLÁZAT. A HEPCIDIN ANTIMIKROBIÁLIS PEPTID (HAMP) FUNKCIÓI

A HAMP-szint növekszik	A vasfeszívódás csökken
A HAMP-szint csökken	A vasfeszívódás nő
A HAMP-szint növekszik	A plazma-vasklirensz megnő
A HAMP-szint növekszik	Az RHR vasfelvétele nő
A HAMP-szint növekszik	Az RHR vaskibocsátása csökken
A HAMP-szint növekszik	A hemoglobin-szintézis csökken

