

A dyslipidaemiák és az elhízás gyógyszeres kezelése

Kockázati kategóriák, célértékek

A betegek kezelésében két alapvető szempont, hogy mindenekelőtt határozzuk meg milyen kockázati kategóriába tartoznak és azokhoz milyen lipid célértékeket rendeltek.

A fókuszban az igen nagy és a nagy kockázat áll, amelyekben legnagyobb a veszélyeztetettség, de viszonylag itt lehet a legjobb eredményeket elérni. A nemzetközi és a hazai ajánlásokban az elmúlt évtizedekben folyamatos változásoknak vagyunk szemtanúi, a kockázatbesorolás és a célértékek szigorítása mellett. Jelen állapotban hazánkban az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (1) irányelvei az irányadók, melyben az igen nagy kockázatot nagy rizikójú betegségek társulása, illetve igen súlyos betegségek jelenléte tölti ki (1. táblázat). Az Európai Kardiológus és Atherosclerosis Társaság (ESC/EAS) (2) 2011-es megújított ajánlása nem a betegség-együttesek dupla rizikóján alapul, hanem a korábban nagy kockázatúnak jelzett betegségek áthelyezése, átnevezése a very high risk kategóriába (1. táblázat). A két besorolásban közös, hogy szigorodott az LDL-Ch célérték, <1,8 mmol/l (2. táblázat). 2013-ban aktuális a harmadik legszámottevőbb nemzetközi ajánlás (3), az ATP IV. állásfoglalásának közzététele, melynél hasonló célértékekre számíthatunk.

Az elsődleges terápiás cél

Az elmúlt évtizedekben statinokkal elért koleszterin (Ch), LDL-Ch szint csökkentés révén értek el eredményeket a cardiovascularis (CV) és részben az összhalálozás csökkentésében. Kevésbé volt ez egyértelmű az a fibrátokkal végzett, triglicerid (Tg) szintet csökkentő vizsgálatokban. Így jelenleg is a primer terápiás célnak az LDL-Ch-t tekintik, melyet ha >50%-kal és 2,0 mmol/l alá sikerült csökkenteni, akkor az atherosclerosis regresszióját is ki lehetett mutatni (REVERSAL (4) SATURN).

Ugyanakkor a koleszterinszint csökkentő kezelés mellett jelentős reziduális rizikó maradhat fenn, melyet a trigliceridszintre ható gyógyszerekkel lehet befolyásolni. Elsősorban a statinoknak, de a fibrátoknak is meglévő pleiotrop hatása plusz szerepet játszik a CV-rizikó csökkentésében.

A diétás kezelés szerepe

Dyslipidaemiáról beszélünk, ha bármely lipid paraméter – Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, Apo B, Apo A, Lp/a eltér a normálistól. Befolyásolásukban alapvető az életmód változtatás, a diéta, melyeknek végig kell kísérniük a gyógyszeres kezelést is.

Ha a hypercholesterinaemia dominál, mint a II/a és II/b típusban, ott a testsúlycsökkentés mellett a telített és transzszsírsv, valamint a koleszterin-bevitel korlátozása is szükséges. Ha elhízás és hypertriglyceridaemia is fennáll – mely sokszor szénhidrát indukált – ott a gyorsan felszívódó magas glikémiás indexű szénhidrátokat is meg kell szorítani (l. a Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság (MOMOT) ajánlását (5)).

A magas koleszterinszint kezelése

A vér koleszterinszintje nem annyira a táplálkozástól, hanem inkább a szervezet örökölt, vagy kialakult endogén Ch-szintézisétől függ. Így a diétától csak 5-10% Ch szint csökkenés várható, ezért gyógyszeres kezeléssel kell belépnünk familiáris esetekben, sőt az igen nagy kockázatú 3 betegségben (pl.: ACS) is maximális dózis indításával. A HmgCoA reduktáz gátló statinok az LDL-Ch szintet 30-40, a Ch szintet 25-30%-kal csökkenthetik. Hatáserősségű sorrend is fennáll (rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin sorrendben).

A statin terápiát kezdő vagy közepes dózissal kezdjük, ez a hatás 70%-át hozza, mely duplázással csak 6-6%-kal növelhető. Így, ha közepes dózisú statinnal, 40 mg atorvastatinnal, vagy 20 mg rosuvastatinnal nem érjük el a célértéket, akkor inkább kombináció javasolható, mégpedig a statinok mellékhatásaival (myopathia, májenzim emelkedés, 9-12%-ban, diabetogén hatás) nem terhelt ezetimibbel. Statin myopathia

az esetek 10%-ában előfordulhat (6), mely Q10 adásával részben mérsékelhető (7). Az ezetimib hozzáadása nem növeli a mellékhatásokat, ellentétben a statin–fibrát kombinációtól. Emellett plusz 20-25% LDL-Ch szint csökkenést hozzáad a terápiához, melynek végeredménye rosuvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg kombinációval 70%-os LDL-Ch szint csökkenéshez vezet (8). Az ezetimibbel evidence based értékű vizsgálatok folyamatban vannak, eddig a SHARP vizsgálatban volt kimutatható CV rizikó csökkenés (9).

Statin-fibrát kombináció csak II/b típusú hyperlipaemiában jön szóba. Itt, ha a statinnal elértük az LDL-Ch célértéket, de a triglicerid (Tg) szint magasabb (> 2,3 mmol/l) marad, fenofibrát hozzáadása jön szóba.

A sok reményt ígérő statin-nikotinsav kombináció nem vált be, mert a kipirulástól védő laropipránttal adott niacin két új vizsgálatban (AIM-HIGH, APS-II) sem növelte a CV hatást, miközben a mellékhatásokat súlyosbította, ezért tovább nem szorgalmazzák.

Hypertriglyceridaemia és elhízás gyógyszeres kezelése

A hypertriglyceridaemia kezelésében az első választandó szerek IV. és V. típusban az elsődlegesen PPAR-alfa-t aktiváló fibrátok. Elsősorban a gyorsított felszívódású mikronizált fenofibrát (Lipidil) javasolt. A gemfibrozil mellékhatások miatt kompromittálódott. A fenofibrát a Tg szintet 30-50%-kal csökkentheti, a HDL-Ch szintet 5-6%-kal emelheti, pleiotrop hatások mellett. A Ch szintre nincs egyértelmű hatása. Miután az inzulinérzékenységet javítja, így az atherogen dyslipidaemia, a metabolikus szindróma és a diabéteszes dyslipidaemia kezelésében is fontos szerepet kaphat. Ezekben az esetekben legtöbbször elhízás az alapbetegség, atherogen dyslipidaemiával és következményeivel.

A hypertriglyceridaemia kezelésében nagyobb szerepe van a fibrátoknak az extrém értékekkel jellemezhető V. típusban, mely pancreatitishez vezethet. Ennek megelőzésére omega-3 zsírsavval történő kombinációja is szóba jön. Tudni kell, hogy V. típusban statinnal általában feleslegesen próbálkozunk, mert a fibrát révén a

magas trigliceridszint csökkentése magával húzza, normalizálhatja az ilyenkor akár 10 mmol/l fölé is emelkedett Ch szintet, anélkül, hogy statinnal kellene kombinálni.

Sajnos az elhízás gyógyszeres kezelésével évek óta, mindezidáig híján voltunk. A legtöbb gyógyszer a központi idegrendszert irritáló, a CV kockázatot növelő hatása miatt kivonásra került. 2012-ben a FOOD and Drug Administration két új gyógyszer forgalmazását hagyta jóvá az Egyesült Államokban, az étvágycsökkentő hatású lorcaserin (Belviq) (10), valamint a topiramát és fentermin kombinációt (Qnexa). Európai engedélyezésük eddig nem sikerült. Az előzmények alapján a lorcaserin bizonyulhat biztonságosabbnak és hatékonyabbnak az étvágy és a nassolás csökkentésében.

A célértékek elérése

Figyelembe véve azt az elvet, hogy minden irányelv elsősorban annyit ér, amennyit megvalósítanak belőle, a CÉL, REALITY, MULTI GAP vizsgálatokban (11) 2004 és 2011 között vizsgálatokban követtük az intervenciókban bekövetkezett változásokat, a célérték elérését.

Az LDL-Ch célérték elérése 2004-ben 14,7%, 2005-ben 22%, 2006-ban 30%, 2011-ben 39,9%, 2012-ben pedig 44% volt. Ez már megfelel az általános európai átlagoknak. Az LDL-Ch szint átlag 3,8-ről 2,87 mmol/l-re csökkent, a kezelt betegek száma többszörösére nőtt, de a compliance hiánya, a gyógyszer indokolatlan abbahagyása még sok problémát okozott.

A Tg és HDL-Ch célértékek (<1,7 mmol/l, illetve > 1/1,3 mmol/l) elérése sajnos nem változott szignifikánsan. Ezért a jövőben még nagyobb gondot kell fordítanunk az atherogen dyslipidaemia kezelésére is.

Ugyanakkor a lipidek vonatkozásában elégedettek lehetünk azzal, hogy a major rizikófaktorok közül az obezitás 20-ról 28,5%-ra, a hyperglycaemia 5,0%-ról 7,5%-ra emelkedett, a hypertonia gyakorisága nem csökkent, miközben – elsősorban a gyógyszerek segítségével – a dyslipidaemia, ezen belül a hypercholesterinaemia területén értük el a legjobb eredményeket.

Irodalomjegyzék:

1. V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2011.nov.25. Metabolizmus Suppl. Különszám 2012.febr.1-81.
2. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul; 32 (14): 1769-818.
3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C. et al: Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110(2): 227-.
4. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P.; REVERSAL Investigators et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial, JAMA 291 2004 1071-1080
5. Pados Gy., Simonyi G., Bedros J. R.: A MOMOT diétás irányelvei. Az új trend, a low-calorie – low-carb – high-protein diéta helye az ajánlásunkban. MOMOT VIII. Kongresszusa 2012.március 23-24. Budapest. Cardiometabolica Hungarica 2012/1.
6. Bruckert E et al.: Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients. The PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005; 19: 403-14
7. Alehagen U., Johansson P., Björnstedt M. et al.: Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. Int. J. Cardiol. 2012.
8. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. EXPLORER Study Investigators: Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am J Cardiol. 2007 ;99(5):673-80.
9. Baigent C., Martin J., Landray MJ. et al.:The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377,9784, 2181 – 2192.
10. Smith, Steven R.; Neil J. Weissman, Christen M. Anderson et al: Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management". N Engl J Med 2010;(363): 245–256
11. Reiber I., Paragh Gy., Márk L., Pados Gy., Karádi I.: Tükör által eredményesebben – a magyar MULTI GAP 2011 eredményei. Metabolizmus. 2012. X/1.: 2-7.

1. táblázat

KOCKÁZATBESOROLÁS

1. Igen nagy kockázatú kategória

Koronáriabetegség + diabetes mellitus – 2-es típus, vagy 1-es típus
mikro-, vagy makroalbuminuriával, vagy
+ metabolikus szindróma, vagy
+ erős dohányzás, vagy
+ krónikus vesebetegség, vagy
+ perifériás érbetegség

Akut koronária szindróma*

Iszkémiás stroke*

Kritikus végtag iszkémia*

* Ch értéktől függetlenül intenzív statinkezelés javasolt

2. Nagy kockázatú kategória

1. ateroszklerotikus eredetű koronária, vagy cerebrovaszkuláris, vagy perifériás érbetegségek*
2. diabetes mellitus 2-es típus, vagy 1-es típusú mikro- vagy makroalbuminuriával
3. krónikus vesebetegség

* lásd a kivételeket az igen nagy és a tünetmentes nagy kockázatban

2. táblázat		CÉLÉRTÉKEK LIPIDANYAGCSERÉBEN			
Igen nagy kockázatú állapot* (lásd kockázat-besorolást)		Nagy kockázatú állapot • egyéb koronária, cerebrovaszkuláris és perifériás érbetegségek • diabetes mellitus • krónikus vesebetegség		Kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú állapot (lásd kockázat-besorolást)	
Koleszterin (Ch)	<3,5 mmol/l	Ch	<4,5 mmol/l	Ch	<5,0 mmol/l
LDL-Ch	<1,8 mmol/l	LDL-Ch	<2,5 mmol/l	LDL-Ch	<3,0 mmol/l
		Triglicerid**	<1,7 mmol/l	Triglicerid	<1,7 mmol/l
		HDL-Ch**	>1,0 mmol/l (férfi) >1,3 mmol/l (nő)	HDL-Ch	>1,0 mmol/l (férfi) >1,3 mmol/l (nő)
* Akut koronária szindróma, iszkémiás stroke és kritikus végtag iszkémia esetén a Ch értéktől függetlenül intenzív statin kezelés javasolt		** Non-HDL másodlagos cél, ha a Tg >2,3 mmol/l. Célértéke 0,8 mmol/l-el nagyobb mint az LDL-célérték.			