

ÖSSZEÁLLÍTOTTA A MAGYAR ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG MUNKABIZOTTSÁGA

ROMICS LÁSZLÓ DR., SZOLLÁR LAJOS DR., KARÁDI ISTVÁN DR.,
PADOS GYULA DR. ÉS PARAGH GYÖRGY DR.

Szt. Imre Kórház, IV. Belgyógyászat Önálló Lipid Részleg, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS A HYPERLIPOPROTEINAEMIÁK KEZELÉSI IRÁNYELVEIRŐL

Magyar Atherosclerosis Társaság

Intervenció, illetve ún. regressziós (az atheroszklerotikus plakk visszafejlesztését mérő) vizsgálatok sora bizonyította, hogy a vérlipidszintek étrendi és gyógyszeres változtatásával a szekunder, sőt a primer prevenció során mind a kardiovaszkuláris eredetű, mind a teljes mortalitás is statisztikailag szignifikánsan csökkenthető.

Az „evidence based medicine” alapelvei szerint újra meghatározták a veszélyeztetettek körét, újrafoglalmazták a kezelési irányelveket, és pontosították a kezelés során elérendő célértékeket is. Ebben az Európai Atherosclerosis Társaság, illetve az amerikai NCEP (National Cholesterol Education Program) ismételt állásfoglalásai irányadónak tekinthetők, amelyeket az 1992-es I., illetve az 1997-es II. Magyar Lipid Konszenzus Konferenciákon hazai viszonyokra alkalmaztunk. Azóta két jelentős nemzetközi állásfoglalás született, 1998-ban az Európai Atherosclerosis, Hipertónia és Kardiológia Társaságok közös ajánlása és a harmadik amerikai állásfoglalás (Adult Treatment Panel: ATP III) 2001-ben.

Mindezek fényében szükségesnek látjuk közreadni a Magyar Atherosclerosis Társaságnak, mint a zsíranyagcsere-betegségek ellátásának irányításában, koordinálásában illetékes szakmai testületnek jelen állásfoglalását, a Belgyógyász Szakmai Kollégium jóváhagyásával, amelynek rövid, terápiára vonatkozó összegzését adjuk meg ehelyett.

A KOCKÁZAT FELMÉRÉSE

Az első lépés az adott egyén kockázatának becslése, a kockázati tényezők és klinikai állapot felmérése alapján. Ehhez a „lipidprofil” ismerete feltétel, amely ez esetben a szérum koleszterin (C), triglicerid, HDL-C és LDL-C érték mérését jelenti. Mindaddig, amíg az LDL-C mérése nem válik általánossá, a feltételek megléte esetén értéke az első három lipidparaméter ismeretében az ún. Friedewald-képlettel kiszámítható (valamennyi érték mM-ban):

$$\text{LDL-C} = \text{összc} - \text{C} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/2,2)$$

A primer prevenció során a kockázat becslésére két ajánlás közül is választhatunk. Az Európai Társaságok – a Framingham-tanulmány adataiból – koszorúér-betegség kockázati diagrammot (risk chart) szerkesztettek, amelyről az egyén kora, neme, dohányzási szokásai, vérnyomása és koleszterin adatai alapján a grafikus ábrából leolvasható a 10 éven belül várható koronária események százalékos valószínűsége. Nagy kockázatnak tekinthető, ha ez 20% felett van.

Az új amerikai ajánlás (ATP III) az ún. Framingham Score-t javasolja ugyanerre a célra. Ebben a ponttáblázatban az európai diagramm adatsora kiegészül a HDL-C értékkel. Az adatokhoz pontszámok tartoznak, ezek összegéből olvasható le a 10 éves kockázat százalékos esélye (ld. függelék). Az európai ajánlás külön elemezte a diabetes mellitusban szenvedők koc-

kázatát. E betegség fennállása kb. megkétszerezi a 10 éven belüli megbetegedés százalékos esélyét. Az amerikai ajánlás azonban – hiszen a diabetes mellitusról azóta bebizonyosodott, hogy jelenléte egy lezajlott infarktussal azonos kockázatot jelent – már az iszkémiás szívbetegség ekvivalensei közé sorolja.

Három kockázati kategóriát különíthetünk el.

I. NAGY KOCKÁZAT, FOKOZOTTAN VESZÉLYEZTETETT KATEGÓRIA

Ide tartoznak:

- az igazolt iszkémiás szívbetegség (ISZB),
- az ún. ISZB ekvivalens állapotok (perifériás verőérbetegség, hasi aorta-aneurysma, tüneteket okozó carotis atheroszklerózis),
- diabetes mellitus, valamint,
- ha a 10 éves megbetegedési esély nagyobb mint 20% (európai diagramm vagy Framingham Score).

II. KÖZEPES KOCKÁZAT, VESZÉLYEZTETETT KATEGÓRIA

Ide tartoznak:

- akik legalább két kockázati tényezővel bírnak,
- de a 10 éves kockázatuk kisebb mint 20% (10-20% vagy <10%).

A számba veendő kockázati tényezők: dohányzás, hipertónia, alacsony HDL-C szint, hypertriglyceridaemia, ISZB

családi halmozódása, korai fellépésű ISZB a családban (elsőfokú férfi rokonoknál 55 év alatt, női ágon 65 év alatt), életkor (ffi>45 év, nő>55 év) és az abdominális típusú elhízás (BMI>30, vagy a haskörfogat értéke ffi>102 cm, nő>88 cm).

III. ALACSONY KOCKÁZAT KATEGÓRIA

Ide tartoznak:

- azok, akiknek nincs,
- vagy maximum 1 kockázati tényezőjük van.

Ezekhez a kategóriákhoz különböző LDL-C/koleszterin célértékek tartoznak és különböző LDL-C/koleszterin értékek mellett indokolt diétás, illetve gyógyszeres terápiát kezdeni.

A KEZELÉS CÉLÉRTÉKEI

Az Európai Társaságok ajánlása leegyszerűsítve és kerekítve 3 mM-os LDL-C és 5 mM-os szérumban C célértéket javasol, hozzátéve, hogy ha ezeket életmódváltoztatással nem lehet elérni, akkor gyógyszeres kezelés indokolt.

A gyakorlat számára javasolunk egy leegyszerűsített, könnyen megjegyezhető célérték sort a következőképpen (a mért értékek mM-ban):

- koleszterin <5
- aterogen index (C/HDL-C) <4
- LDL-C <3
- triglicerid <2
- HDL-C >1.

Az amerikai ajánlás csak LDL-C célértéket ad meg.

Figyelemreméltó, hogy az amerikai ajánlás ugyan osztályozza a lipidszinteket, annak nagysága szerint (1. táblázat), ezeket azonban nem tünteti fel a II. kategóriában felsorolt kockázati tényezők között. Ennek oka, hogy az adott kategóriához rendelt LDL-C értéket a kezelés céljaként határozza meg, amely célokat módosíthatja (azaz alacsonyabb értéket céloztat meg) az egyéb kockázati tényezők halmozott jelenléte.

Hazai viszonylatban sem az LDL-koleszterinszint meghatározás, sem az LDL-koleszterinszint ismerete széleskörűen még nem terjedt el. Mivel átlagos triglicerid- és HDL-koleszterinszintek mellett az LDL-koleszterin- és a koleszterinszint között kifejezett pozitív korreláció van, ezért az LDL célértékei

és kezelési határértékei mellett a gyakorlat számára indokoltnak tartjuk megadni a koleszterin-célértékeket is (megközelítő ekvivalenciák:

LDL-C 4,9=C 7,8;
LDL-C 4,1=C 6,5;
LDL-C 3,4=C 5,2 és
LDL-C 2,6-3,0=C 4, 0-4,5).

Különböző célértékek a három kockázati kategóriában, amelyek egyúttal a diétás kezelés, életmódváltozás elkezésének határértékei.

Kockázati kategória	Célérték (mM)	
	LDL-C	C
1. ISZB és ISZB ekvivalensek, kockázat >20%	2,6	4,0
2. 2 vagy több rizikófaktor, kockázat <20%	3,4	5,2
3. 0-1 kockázati tényező	4,1	6,5

A PRIMER HYPERLIPOPROTEINAEMIÁK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK IRÁNYELVEI

A kockázat, illetve a klinikai állapot alapján elkülönített három kockázati kategóriában különböző C, LDL-C érték mellett indokolt gyógyszeres kezelést kezdeni, ha életmód változtatással, diétával nem értük el a célértékeket. Minél nagyobb a kockázat (I>II>III), annál alacsonyabb C és LDL-C értéknél jön már szóba gyógyszeres kezelés. Világos, hogy az I. kategóriában lényegében már szekunder prevencióról beszélünk, ez is indokolhatja az alacsonyabb célértékeket.

1. TÁBLÁZAT: A KOLESZTERIN, LDL-C ÉS HDL-C ÉRTÉKEINEK OSZTÁLYOZÁSA AZ ATP III AJÁNLÁSA ALAPJÁN

ÖSSZKOLESZTERIN	
<5,2 mM (<200 MG/DL)	KÍVÁNTOS
5,2-6,2 mM (200-240 MG/DL)	HATÁRÉRTÉK
≥6,2 mM (≥240 MG/DL)	EMELKEDETT
LDL-C	
<2,6 mM (100 MG/DL)	OPTIMÁLIS
2,6-3,3 mM (100-129 MG/DL)	OPTIMÁLIS
3,4-4,1 mM (130-159 MG/DL)	FELETT
4,2-4,9 mM (160-189 MG/DL)	HATÁRÉRTÉK
≥4,9 mM (≥190 MG/DL)	EMELKEDETT
HDL-C	
<1,0 mM (40 MG/DL)	ALACSONY
≥1,6 mM (≥60 MG/DL)	EMELKEDETT

A 2. táblázatban a gyógyszeres kezelés megkezdésének egy lehetséges ajánlását foglaltuk össze, az LDL-C szintek mellett feltüntetve a szérumban C értékhatárokat is. Szekunder hyperlipaemiák esetén az alapbetegség kezelése alapvető (diabétesz, hypothyreosis, obstrukciós májbetegség, krónikus renális elégtelenség, gyógyszerek indukálta hyperlipidaemia, stb.). Az irányelvek a 20 év feletti lakosságra vonatkoznak.

A 2. táblázatban szereplő ajánlott értékek szinte kötelezőnek, a mérlegelések fakultatívnak értelmezendők. A gyógyszeres kezelés halasztása, vagy egy kategóriával nagyobb célérték mellett szólhatnak olyan tényezők, mint pl. a vesebetegség, 65 év feletti

2. TÁBLÁZAT: AZ ANTILIPÉMIÁS GYÓGYSZERES KEZELÉS INDÍTÁSÁHOZ AJÁNLT KOLESZTERIN ÉS LDL-C SZINTEK ÉLETMÓD VÁLTOZTATÁS UTÁN A KÜLÖNBÖZŐ KOCKÁZATI KATEGÓRIÁKBAN

KOCKÁZATI KATEGÓRIA	A KEZELÉS MEGKEZDÉSÉHEZ AJÁNLT	
	C SZINT	LDL-C SZINT
➤ ISZB ÉS ISZB EKVIVALENSEK, DIABETES MELLITUS, METABOLIKUS SZINDRÓMA, 10 ÉVES KOCKÁZAT >20%	≥5,2 mM (MÉRLEGELENDŐ 4,5-5,2 KÖZÖTT)	≥3,4 mM (MÉRLEGELENDŐ 2,6-3,4 KÖZÖTT)
➤ 2 VAGY TÖBB RF ÉS 10 ÉVES KOCKÁZAT <10%	≥6,5 mM (MÉRLEGELENDŐ >5,2 mM, HA A KOCKÁZAT 10-20%)	≥4,1 mM (ILLETVE ≥3,4 mM)
➤ 0-1 RF	≥7,8 (MÉRLEGELENDŐ 6,5-7,8 KÖZÖTT, PL. FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINÁMIÁBAN)	≥4,9 mM (ILLETVE 4,1-4,9 KÖZÖTT)

ISZB ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG, RF RIZIKÓFAKTOR

kor, nagy lipidcsökkentő dózis vagy kombinációs terápia szükségessége, amelyek a kezelés biztonságát veszélyeztethetik (pl. a cerivastatinnál megismert mellékhatások tapasztalatai alapján).

HYPERTRIGLYCERIDAEMIA, ALACSONY HDL-C SZINT (ATHEROGÉN DYSLIPIDAEMIA) KEZELÉSI IRÁNYELVEIRŐL

Közismert, hogy ISZB gyakran lép fel normális, vagy ahhoz közeleső lipid-szintek esetében. Ezen kórképek hátterében az esetek mintegy 20-30%-ában a vélhetően inzulinrezisztencia talaján kialakuló metabolikus szindróma állhat, amelynek egyik részlete az ún. atherogen dyslipidaemia: magas trigliceridszint; alacsony HDL-C szint; borderline C szint kisméretű, nagysűrűségű „small-dense” LDL, amely oxidációra hajlamos, valamint posztprandiálisan trigliceriddús lipoprotein-remnantok nagy koncentrációja.

A 3. táblázat szerint valószínűsíthető a metabolikus szindróma jelenléte, amely az LDL-C (illetve az össz-C) csökkentése, mint cél mellett felveti az elhízás, a cukoranyagcsere lehetséges zavarainak, a hipertónia kezelésének szükségességét, oly módon, hogy külön kezelendő az atherogen dyslipidaemia.

A trigliceridszintek osztályozása:

- <1,7 mM kívánatos,
- 1,7-2,3 mM határérték,
- >2,3 mM emelkedett szint.

Az 1,7 mM feletti triglicerid értéknél jelentősen nő a „small dense” LDL aránya, ez is szükségessé teszi a hypertriglyceridaemia minél előbbi kezelését.

3. TÁBLÁZAT: A METABOLIKUS SZINDRÓMA VALÓSZÍNŰSÍTHETŐ, HA A FELSOROLTAKBÓL HÁROM, VAGY TÖBB JELEN VAN

	HATÁRÉRTÉK
CENTRÁLIS (ABDOMINÁLIS) ELHÍZÁS (HASKÖRFOGAT)	
➤ FÉRFI	>102 CM
➤ NŐ	>88 CM
TRIGLICERIDSZINT	≥1,7 mM (≥150 MG/DL)
HDL-C SZINT	
➤ FÉRFI	>1,0 mM (40 MG/DL)
➤ NŐ	>1,3 mM (50 MG/DL)
VÉRNYOMÁS	≥130/≥85 HGMM
ÉHOMI VÉRCUKORSZINT	≥6,1 mM (≥110 MG/DL)

A hypertriglyceridaemia étrendi úton jobban befolyásolható, mint az LDL-C szint, így gyakrabban és könnyebben elérhető az 1,7 mM-es célérték. Ha még sem, akkor az I. rizikó kategóriában 1,7 mM, a II. kategóriában 2,3 mM, a III. kategóriában 4,5 mM felett megfontolható a kiegészítő gyógyszeres kezelés. A kockázattól függetlenül gyógyszeres kezelés indokolt viszont 11 mM-es triglicerid érték felett pancreatitis megelőzésére.

A HDL-C értéke módosító tényezőként szerepelhet a különböző kockázati kategóriákban.

Izolált, alacsony HDL-C szint mellett optimális/vagy kívánatos tartományban is a LDL-C, illetve az összkoleszterinszint gyógyszeres csökkentése ISZB vagy ISZB ekvivalensek jelenléte esetén mérlegelendő. Izolált alacsony HDL-C szint gyógyszeres kezelés esetén csak az I. rizikó kategóriában jöhet szóba. Ha a hypertriglyceridaemia hypercholesterinaemiával együtt és II/B típusú hyperlipoproteinaemia fenotípus képében jelenik meg, akkor az LDL-C szint kezelésére vonatkozó

irányelvek szerint kell eljárni. Utóbbi csökkentésére elsősorban a statinok alkalmasak. Ha a kezelés során a trigliceridszint magas marad, akkor óvatos statin-fibrát kombináció szóba jöhet. Azokban a nem gyakori esetekben, amikor II/B típusban az LDL-C szint normális (<3,2-3,4 mM), akkor kezdetjük fibráttal a kezelést.

MELLÉKLET

A hazánkban forgalomban levő lipid-szint csökkentő – különböző kiserelésű – gyógyszerek listáját mellékelten közöljük.

STATINOK (HMG-Co-A REDUKTÁZ GÁTLÓK)

- Lescol® (fluvastatin) 20, 40 mg
Lescol® XL
- Mevacor® (lovastatin) 20, 40 mg
- Sortis® (atorvastatin) 10, 20 mg
- Zocor® (simvastatin) 10, 20, 40 mg

IONCSERÉLŐ GYANTÁK

- Colestid® por (colestipol) á 5 g
- Questran® por (colestyramin) á 5 g

FIBRINSÁV-SZÁRMAZÉKO K (FIBRÁTO K)

- Bezalip® retard (bezafibrát) 400 mg
- Fenobrá® retard (mikronizált fenofibrát) 250 mg
- Gevilon® (gemfibrozil) 450 mg
- Innogem® (gemfibrozil) 300, 600 mg
- Lipanor® (ciprofibrát) 100 mg
- Lipidil® (mikronizált fenofibrát) 200 mg
- Lipanthyl® (fenofibrát) 100 mg
- Minilip® (gemfibrozil) 600 mg

ANTI OXIDÁNSOK

- Alcolex® (probucol) 500 mg

NIKOTINSÁV SZÁRMAZÉKO K

- Olbetam® (acipimox) 250 mg