

*Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika (igazgató: Prof. Dr. Hunyadi János egyetemi tanár), a *Debreceni Orvostudományi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Prof. Dr. Leövey András egyetemi tanár) és Debreceni Orvostudományi Egyetem Központi Klinikai Kémiai Laboratórium (igazgató: Prof. Dr. Muszbek László egyetemi tanár) közleménye.*

Lipidanyagcsere vizsgálatok retinoid kezelés során

Examination of lipid metabolism during retinoid treatment

REMENYIK ÉVA DR., PARAGH GYÖRGY DR.*, HATVANI JUDIT DR.**,
YAGOUB TASTHER

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők 15 isotretinoinnal (Roaccutane) és 11 etretinattal (Tigason) kezelt beteg lipid paramétereit vizsgálták a terápia előtt, alatt és után. A kezelés során a szérum koleszterin és triglicerid szint emelkedését, valamint a high density lipoprotein koleszterin (HDL-C) szint csökkenését észlelték a kezelés során. A gyógyszer abbahagyása után 2 hónappal a szérum szintek a kiindulási értékre tértek vissza. Az irodalom tükrében elemzik e mellékhatás kialakulásának mechanizmusát, jelentőségét és megelőzésének, illetve kezelésének lehetőségeit.

Kulcsszavak:

isotretinoin – etretinat – koleszterin – triglicerid – HDL-C

SUMMARY

Levels of lipoproteines of 15 isotretinoin (Roaccutane) and 11 etretinat (Tigason) treated patients were determined before, during and after treatment. The levels of serum cholesterol and triglyceride were elevated and the levels of HDL-C were decreased during therapy. After 2 months withdrawal of the drug serum levels reverted to the starting levels. The mechanism, the importance and the prevention or treatments of these side effects were analysed and discussed.

Key words:

isotretinoin – etretinat – cholesterol – triglycerol – HDL-C

A táplálékkal bejutott zsírok a pankreasz lipáz hatására glicerolra és szabadzsírsavakra bomlanak. Így jutnak be a bélhámsejtekbe, ahol ismét trigliceridekké szintetizálódnak és foszfolipideket, koleszterinésztert apolipoproteineket tartalmazó kilomikronná formálódva a nyirokrendszeren át jutnak a keringésbe. Ott az erekben levő lipoprotein lipáz hatására veszáznak trigliceridjükből, az így maradt kilomikron remnant főleg a májban

metabolizálódik. A májban szintetizálódott endogén triglicerid VLDL formájában jut a keringésbe. Ez triglicerid tartalmának csökkenésével (lipoprotein lipáz hatás) apolipoproteinek felvételével IDL-en keresztül koleszterinben gazdag LDL-lé alakul, mely a perifériás sejtek számára az integritásuk fennmaradásában fontos koleszterin forrása. A máj által termelt másik lipoprotein a HDL az LDL-lel ellentétes irányú carrier funkciót is

képes ellátni és a perifériáról a májba szállítani a koleszterint, ami az egyedüli koleszterin kiválasztó szervünk.

A szérumból lipoprotein frakcióinak szintje az arterioszklerózis szempontjából jelentős. Bizonyított tény, hogy a VLDL, LDL szint emelkedés a HDL szint csökkenés fokozott arterioszklerózis rizikót (5, 14) jelent és az ischémiai szívbetegség rizikóját is fokozza (1, 2).

A sejtdifferenciálódást és proliferációt befolyásoló A-vitamin származékokat, a retinoidokat egyre szélesedő indikációs körben használják. Ismert mellékhatásuk a hiperlipidémia. A gyakorlatban alkalmazott isotretinoin (Roaccutane), etretinat (Tigason) és a Magyarországon még nem rendelhető acitretin (Etrelin) emeli a szérumból VLDL-triglicerid, az LDL-koleszterin és csökkenti a HDL-koleszterin szintet (4, 6, 19, 22). A különböző felmérések eredménye a tendenciában általában megegyezik, de az emelkedés mértéke és ennek súlya, az általa okozott rizikó megítélése különböző (3, 12, 20, 23). A szérumból lipid szintek területenként, a táplálkozási szokások és genetikai adottságok eltérő volta miatt különböző határok között ingadoznak (16), ezért érdekesnek tartottuk azt vizsgálni, hogy a Roaccutane illetve a Tigason hogyan befolyásolja a kezelt betegek lipidanyagcseréjét.

Anyag és módszer

1 nő és 14 férfit (átlagéletkor: 19,7 év) kezeltünk súlyos akne miatt isotretinoinnal (Roaccutane) átlag 4,2 hónapig (I. betegcsoport). A kezdeti dózis 1 mg/tskg volt, amelyet egyénileg csökkentettünk. Az átlagos total dózis 89,6 mg/tskg volt.

A szérumból lipid frakciókat kezelés előtt, majd 2 hét múlva a későbbiekben 4 hetente és a gyógyszer kihagyása után 2 hónappal határoztuk meg.

2 nő (1 psoriasis pustulosa, 1 pityriasis rubra pilaris) és 9 férfi (8 erythrodermia psoriatica és 1 pityriasis rubra pilaris) (átlagéletkor: 53,6 év) volt etretinattal (Tigason) kezelve (II. betegcsoport). A kezdő dózis 0,5–1 mg/tskg Tigason volt, későbbiekben a tünetektől függően ezt redukáltuk. A kezelési ill. megfigyelési idő 2–24 hónap.

A betegek egyeb a szérumból lipidekre ható gyógyszert nem szedtek, a vérvételek 12 órás éhezés után történtek.

A szérumból lipid paramétereit a kezelés előtt,

majd 1., 2., 6., 12. hónapban és a gyógyszer kihagyása után 4 hónappal határoztuk meg.

A triglicerid meghatározás enzimatisz kolorimetriás módszerrel történt (Instrumentation Laboratory Test 181709-00).

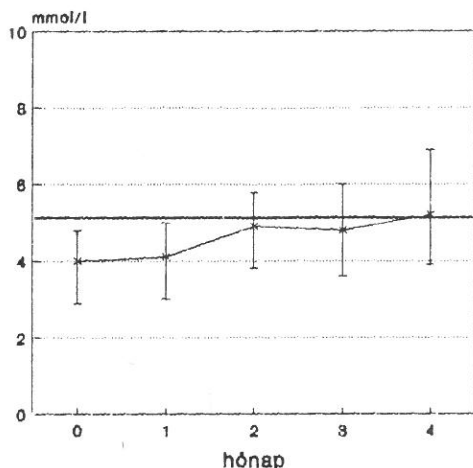
A koleszterint, az eszterifikációt és az oxidációt egyesítő enzimatisz módszer a Tri-STAT Cholesterol-ES Reagent (Beckman) segítségével határoztuk meg, a HDL-C-t foszfowolframat-magnezium precipitáció után mértük. C/HDL-C-t számoltunk, az LDL-C-t a Friedewald formula (össz-C – triglicerid/2 – HDL-C) alapján kalkuláltuk.

Az I. betegcsoportból 8, a II. betegcsoportból 5 esetben végeztünk apolipoprotein A-I és B meghatározást. Az apoA-I (HDL alkotórésze) Turbox Apolipoprotein A-I és az apoB (LDL fő komponense) Turbox Apolipoprotein B (Orion Diagnostica) meghatározás folyékony fázis immunprecipitációs assay nefelometriás kiértékelésével történt.

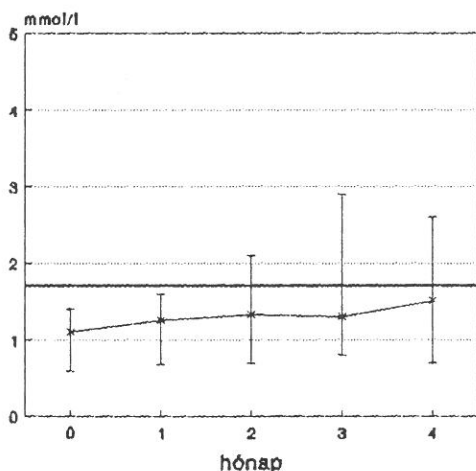
Eredmények

Minden aknés beteg a Roaccutane kezelés előtt normolipémiás volt. Az értékek az első kontrollok alkalmával nem mutattak eltérést (1. ábra). A második hónapban észlelhető volt a koleszterin és a triglicerid szint emelkedése, az átlag értékek az emelkedő tendencia ellenére a normál tartományba estek, de a maximális értékek a második hónaptól meghaladták a normál szintet (triglicerid 2. hónap 2,1 mmol/l, 3. hónap 2,9 mmol/l 4. hónap 2,6 mmol/l; koleszterin 2. hónap 5,8 mmol/l, 3. hónap 6,0 mmol/l, 4. hónap 6,9 mmol/l). A gyógyszer kihagyása után végzett kontroll vizsgálat a kezelés előtti viszonyokat mutatta (átlagértékek: koleszterin: 3,8 mmol/l, triglicerid: 1,3 mmol/l, HDL-C: 1,4 mmol/l). A kezelés utolsó hónapjában a HDL-C csökkenés detektálható volt. Az apoA-I két esetben volt kevéssel a normál érték alatt (1. táblázat), az apoB, valamint a kettő hányadosa minden esetben normál értéket adott.

A Tigasonnal kezelt csoportban a szérumból koleszterin szint átlaga a kezelés előtt a normál tartományba esett, két beteg értéke volt enyhén emelkedett. Az első hónaptól a normál érték fölé emelkedett, majd a második hónaptól a 6 mmol/l értéken stagnált. Két beteg esetében a saját kezelés előtti koleszterin szintjük (4,9; 3,8 mmol/l) kétszeresét (9,7; 7,9 mmol/l) mértük a 12. hónapban. Az egyik



KOLESZTERIN

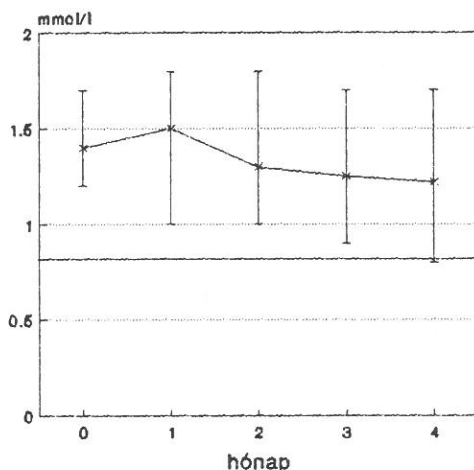


TRIGLICERID

hipertóniás a másik obes volt. A kezelés során a triglicerid szint lassú, de fokozatos emelkedő tendenciát mutatott, a 12. hónapi átlag meghaladta a normál értéket (2. ábra). A HDL koleszterin 10–20%-os csökkenése a 6. hónaptól volt megfigyelhető, de nem süllyedt a normál érték alsó határa alá, csak megközelítette azt. A C/HDL-C 3 esetben emelkedett értéket mutatott (2. táblázat).

Megbeszélés

Humán és állatkísérletes adatok alapján az isotretinoin jelentősebb mértékben emeli a triglicerid szintet (10, 11, 22), az etretinat lipidmetabolizmusra gyakorolt hatása kevésbé markáns (13, 20). Az általunk vizsgált beteg-



HDL-C

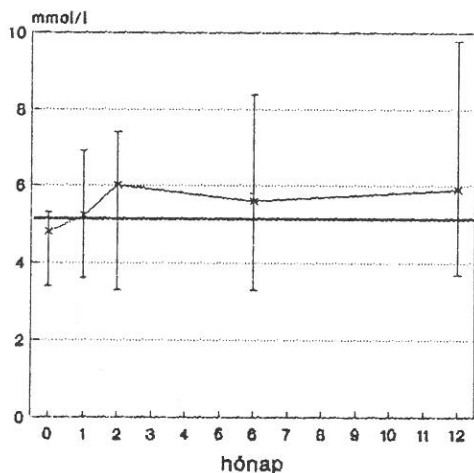
1. ábra:

Roaccutane-val kezelt beteg szérumban lipid értékei a kezelés alatt.

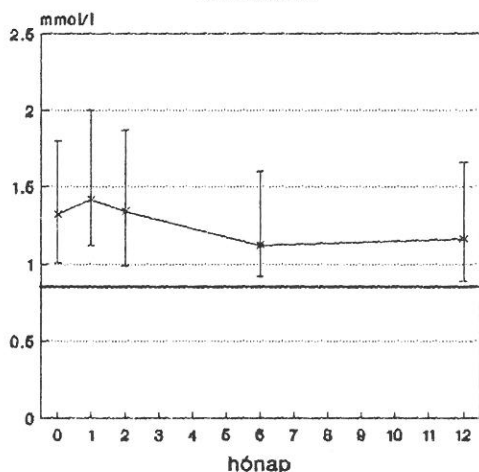
1. táblázat:

Apolipoprotein A-I (apoA-I) és B (apoB) értékek a Roaccutane kezelés 4. hetében.

	kívánatos érték	G. J.	Sz. Zs.	A. T.	L. A.	Sz. L.	H. T.	H. A.	H. Á.
apoA-I g/l	>1,15	1,52	0,96	1,22	1,26	1,22	1,13	0,84	1,11
apoB g/l	<1,0	0,94	0,50	0,89	0,69	0,61	0,53	0,56	0,45
apoB / apoA-I	<1,0	0,61	0,52	0,72	0,54	0,50	0,47	0,66	0,41



KOLESZTERIN



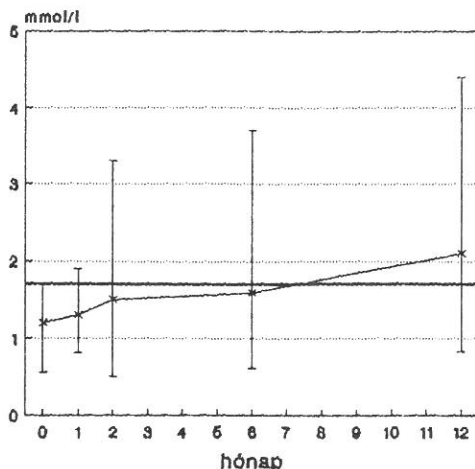
HDL-C

2. ábra:

Tigasonnal kezelt betegek szérum lipid értékei a kezelés alatt.

csoportban ezek a különbségek nem fedezhetők föl, sőt a Roaccutanet szedő csoportban a koleszterin átlagértéke kórosan emelkedett. Az eltérés feltételezhető oka az, hogy a két gyógyszert eltérő korcsoportban alkalmaztuk.

Tigasonnal kezelt csoportunknál nyert eredményeink hasonlóak mások által észleltekhöz (24), miszerint a koleszterin szint az isotretinoin kezelés első hat hetében emelkedik, később stagnál, míg a triglicerid szintek fokozatos emelkedést mutatnak a kezelés



TRIGLICERID

2. táblázat:

A három legsúlyosabb hyperlipidémiát mutató Tigasonnal kezelt beteg lipid értékei a kezelés 12. hónapjában

	kívánatos értékek	P. L.	V. I.	Sz. L.
Triglicerid mmol/l	<1,7	4,3	3,6	2,2
Koleszterin mmol/l	<5,2	9,72	8,54	5,33
HDL-C mmol/l	>0,8	1,28	1,23	0,86
LDL-C mmol/l	<4,2	6,29	5,51	3,37
C/HDL-C	<5	7,57	6,89	6,19
apoA-I g/l	>1,15	1,32	1,36	1,15
apoB g/l	<1,0	1,61	1,49	0,98
apoB/A	<1,0	1,22	1,09	0,85

alatt. A kezelés előtti lipidszintekből nem jósolható meg az emelkedés mértéke.

Nem ismert, hogy a retinoidok milyen hatásmechanizmus révén befolyásolják a lipid anyagcserét. Elvileg a fokozott abszorpció, termelődés, a csökkent lebontás és a megváltozott eloszlás okozhat hiperlipidémiát.

A retinoidok nem valószínű, hogy fokozzák a lipidek abszorpcióját, mivel alkalmazásuk során a kilomikron szint nem változik (7). Valquist és mksinak állatkísérletben sikerült kimutatni a máj megnövekedett de no-

vo lipid szintézisét (21), de ellentétes adatok is vannak (9).

Emberben nincs direkt bizonyíték arra nézve, hogy a hepatikus lipid szintézis fokozódása lenne az elsődleges oka a retinoid okozta hiperlipidémiának (8).

A retinoid terápia alatti lipoprotein megoszlásra és lebontásra vonatkozóan kevés adattal rendelkezünk és ezek is általában ellentmondóak, pl. különböző szövetek lipoprotein lipáz aktivitásának változása (9, 18, 21).

A retinoid hiperlipidémia pontos jelentősége nem ismert. Az akut mellékhatásként jelentkező akut pancreatitis kivételével következményei nehezen mérhetők és általában távlati hatásokkal kell számolnunk. Az isotretinoin esetében mivel rövidebb ideig alkalmazzuk, kisebb a mellékhatás jelentősége, különösen, ha a fiatal életkort is figyelembe vesszük. Ezzel ellentétben a Tigasont általában idősebb betegek, hosszabb ideig kapják és nagyobb a valószínűsége, hogy obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus és más, az arterioszklerózis szempontjából komoly rizikó faktor is jelen van (3, 12, 17).

A retinoidok hiperlipidémiát okozó hatása tény. Amíg a kutatások nem eredményeznek kevesebb mellékhatással rendelkező készítményt, a pontos monitorozásra és időben történő beavatkozásra van módunk. Mivel a hiperlipidémia reverzibilis és dózisfüggő (8, 11), a gyógyszer adagjának csökkentése, súlyos esetben a kihagyása jön szóba, de első lépésként a koleszterin és zsírbevitel megszorítása, a fizikai aktivitás fokozása, halolaj fogyasztása javasolható (24.). Amennyiben ez nem elegendő, antilipémiás szerek adása is megkísérélhető, melyek széles skálája közül a triglicerid szintet is jelentősen csökkentő Olbetam (acipimox) ajánlható, mivel a glükóz toleranciára is kedvező a hatása.

A fejlett országokhoz hasonlóan hazánkban is a kardiovaszkularis halálozás a vezető halálok (16), melynek egyik fontos rizikótényezője a hiperlipidémia. Minden olyan tényező amely fokozza, vagy csökkenti a rizikót, nagy jelentőséggel bír. A retinoidok irodalmi adatokkal megegyezve saját vizsgálataink szerint is kedvezőtlenül befolyásolják a lipidanyagcserét. A hiperlipidémia és az

egyéb mellékhatások (teratogenitás, hepatotoxicitás, csont radiológiai eltérések, stb.) ismeretében a pontos indikáció felállításával, a beteg szoros követésével (fizikális és laboratóriumi vizsgálatok) a mellékhatások időben történő felismerésével és azok kezelésével a bőrgyógyászati terápiát forradalmasító retinoidok, biztonságosan adagolható hatásos gyógyszerek.

IRODALOM:

1. Benfante, R., Reed, D.: JAMA 263, 393 (1990)
2. Castelli, W.P.: Am. Heart. J. 112, 432 (1986)
3. Golnick, H., Tsambaos, D., Orfanos, C. E.: Arch. Dermatol. Res. 271, 196 (1981)
4. Gollnick, H. mtsi: Retinoids: new trend in research and therapy, Ed. J. H. Saurat. Basle: Karger (1985) 445. oldal
5. Kannel, W. B., Costelli, W. P., Gordon, T. L.: Amer. J. Int. Med. 90, 85 (1979)
6. Lanker, M. F., Green, C., Bhuiyan, J. A.: Br. J. Dermatol. 117, 203 (1987)
7. Lyons, F., Laker, M. F., Mardsen, J. R., Manuel, R., Shuster, S.: Br. J. Dermatol. 107, 591 (1982)
8. Marsden, J. R.: Lipid metabolism and retinoid therapy. Pharmac. Ther. 40, 55 (1989)
9. McMaster, J., Perenna, R. M., Sherratt, H., S., A., Shuster, S: Arch. Dermatol. Res. 281, 116 (1989)
10. Melnik, B. C., Bros, U., Plewig, G.: Dermatologica. 175, suppl. 1, 158 (1987)
11. Melnik, B. C., Plewig, G.: Hautarz 37, 304 (1986)
12. Melnik, B. C., Bros, U., Plewig, G.: J. Invest. Dermatol. 88, 395 (1987)
13. Michaelsson, G., mtsi: Br. J. Dermatol. 105, 201 (1981)
14. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: JAMA 1465 (1982)
15. Pell, S., Fayerweather, W. E.: N. Engl. J. Med. 312, 1005 (1985)
16. Romics, L.: Magyar Belo. Arch. 41, 241 (1988)
17. Soós, Gy., mtsi: Bőrgyógy. Vener. Szle. 63, 33 (1987)
18. van der Schroeff, J. G., Jansen, H.: New trends in Research and Therapy, Saured Karger, Basel (1985) 466. oldal
19. Vahlquist, A., Rollman, O.: Dermatologica 175, suppl 1 20 (1987)
20. Vahlquist, C., mtsi.: Br. J. Dermatol. 122, 69 (1985)
21. Vahlquist, C. mtsi.: Acta Dermatovener. (Stokh) 67, 139 (1987)
22. Vahlquist, C., Selinus, I., Vessby, B.: Acta Dermatovener. 68, 300 (1988)
23. Vozmediano, J. M. F., Martinez, J. G., Gomez, V. E. C., in: Retinoids Ed Hoffman-La Roche Ltd, Basel (1991) 73. oldal
24. Walker, B. R., Rona M. MacKie: Br. J. Dermatol. 122, 531 (1990)

Érkezett: 1992.08.16. Közlésre elfogadva 1993 dec. 17.