

# A DYSLIPIDAEMIA KEZELÉSÉNEK ÚJ LEHETŐSÉGEI

**Harangi Mariann dr.,  
Juhász Lilla dr.,  
Paragh György dr.**

*Debreceni Egyetem ÁOK,  
Belgyógyászati Intézet,  
Anyagcsere Betegségek Tanszék,  
Debrecen*



A cikk online változata  
megtalálható a  
[www.olo.hu](http://www.olo.hu) weboldalon.

A dyslipidaemiák hatékony kezelése kulcsfontosságú az érlemezese-  
dés, ezzel együtt a szív- és érrendszeri szövődmények kialakulásának  
megelőzésében. Bár a kezelés első lépését a mai napig az életmódke-  
zelés, ennek nem megfelelő hatékonysága esetén a statinkezelés je-  
lenti, sok esetben nem érhető el a javasolt lipid-célértékek. Ezekben  
az esetekben kombinált gyógyszeres kezelés, vagyis a statin mellé  
adott ezetimib, fibrát, nikotinsav vagy omega-3 zsírsav adása szüksé-  
ges. Nagyon nagy kardiovaszkuláris kockázat, vagy veleszületett súlyos  
lipidanyagcsere-zavarok esetén gyakran a kombinált gyógyszeres ke-  
zelés sem elegendő. Különösen igaz ez statinkezelés okozta mellékha-  
tások esetén, amikor a beteg nem, vagy csak csökkentett dózisban  
kaphat statint. Az utóbbi években új lipidcsökkentő szerek váltak elér-  
hetővé. Ide tartoznak a proprotein konvertáz szubtilizin kexin 9-gátlók,  
mikroszomális transzferfehérje-gátló lopitamid és az apolipoprotein-B  
szintézist gátló mipomersen. Indokolt esetben LDL-aferezis kezelés is  
végezhető. A megfelelően megválasztott és alkalmazott lipidcsök-  
kentő kezelés segíthet elérni a lipid-célértékeket, ezzel megelőzve a to-  
vábbi szív- és érrendszeri szövődmények kialakulását.

## A DYSLIPIDAEMIÁK KEZELÉSÉNEK JELENTŐSÉGE

Az érlemezese-  
dés, ezen keresztül a szív- és  
érrendszeri megbetegedések egyik legfonto-  
sabb kockázati tényezője a zsíryanagcsere za-  
vara, vagyis a dyslipidaemia. Ez az elnevezés  
magában foglalja a magas összkoleszterin-, a  
low-density lipoprotein-koleszterin- (LDL-  
C), a triglicerid- és a lipoprotein(a)- (Lpa)  
szintet, valamint az alacsony high-density  
lipoprotein-koleszterin- (HDL-C) szintet, il-  
letve ezek kombinációit. A korábbi tanulmá-  
nyok alapján a szív- és érrendszeri prevenció  
szempontjából a legfontosabb az LDL-C-  
csökkentés, ezt követi a trigliceridszint csök-  
kentése és a HDL-C emelése. Az LDL-C-  
szint 1 mmol/l-rel való csökkentése 22%-kal  
mérsékli a kardiovaszkuláris morbiditást és  
mortalitást (1, 2).

## AZ ÉTELMÓDKEZELÉS

Az életmód megfelelő módosítása a dysli-  
pidaemia kezelésének első lépése. A koleszte-  
rinszegény diéta alatt az állati zsíradékokban  
szegény étrendet értjük. Cél az összenergia-  
bevitelt tekintve a telített zsírsavak bevitelének  
7% alá, a transzszírsavak 1% alá, és a kolesz-  
terinbevitel 300 mg/nap alá történő szorítása  
bőséges zöldség- és gyümölcsfogyasztás, teljes  
értékű, élelmi rostokban gazdag gabonafélék  
rendszeres fogyasztása mellett (3).

A növényi rostok ajánlott napi mennyisége  
5-15 g/nap.

## NÖVÉNYI SZTEREOLOK (FITOSZTEREOLOK)

A növényi szterolok (fitoszterolok) a vékonybél-  
ben a koleszterin felszívódását csökkentik kom-

petitív jelleggel. A növényi olajok nagymennyiségben, míg a friss zöldségek, gyümölcsök, diófélék és gabonafélék kisebb mennyiségben tartalmaznak fitoszterolokat, amelyek közül a legfontosabbak a sitosterol és a campesterol. Az átlag észak-európai népesség kb. 250 mg-ot, míg a mediterrán országok lakói ennek a dupláját fogyasztják naponta. Az olajokhoz, margarinokhoz és vajhoz adott fitoszterolok kis mennyiségük miatt nem alkalmasak hatékony lipidcsökkentésre. Ugyanakkor a napi 2 g fitoszterol fogyasztása az LDL-C-szintet akár 7-10%-kal csökkentheti (4), de a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében haszna még nem bizonyított.

A monacolin tartalmú vörösrizs-kivonatokat statinszerű hatást fejtenek ki, ezért statin-intolerancia esetén ajánlják fogyasztását, de hatékonyságuk szintén nem tisztázott (5).

A szójafehérje LDL-C-csökkentő hatása mérsékelt, kb. 3-5%-os, de állati fehérjék helyett szóját fogyasztó hypercholesterinaemiás betegekben kiegészítő terápiaként alkalmazásuk szóba jön (6).

Az ideális testsúly elérése mindenképpen ajánlott, bár a túlsúly csak kisebb mértékben emeli az LDL-C-szintet. Elhízott betegekben a testsúly 10 kg-mal történő csökkentése mindössze 0,8 mmol/l-es LDL-C-csökkenést eredményezett (7). Fontos a mérsékelt (férfiak esetén maximum 20-30 g/nap, nőknél maximum 10-20 g/nap) alkoholfogyasztás, valamint a dohányzásról történő leszokás. Emellett kiemelt jelentőségű a rendszeres, legalább heti három, de lehetőség szerint napi egy alkalommal gyakorolt 30-60 perces dinamikus, aerob jellegű fizikai aktivitás, amelynek intenzitását a beteg általános állapotának, erőnlétének, életkorának és társbetegségeinek figyelembevételével szükséges megadni (8).

## GYÓGYSZERES KEZELÉS

### STATINKEZELÉS – A GYÓGYSZERES LIPIDCSÖKKENTÉS ALAPJA

A statinok bevezetésük óta a dyslipidaemiák gyógyszeres kezelésnek legfontosabb eszközei (9). Ennek oka egyrészt a lipidcsökkentő

hatékonyságukban, másrészt a nem lipidhatások okozta additív (például gyulladást és oxidatív stresszt csökkentő) hatásaikban keresendő. Primer és szekunder prevenciók tanulmányok sora igazolja kedvező hatásukat (10, 11, 12). A statinok májsejtekben a koleszterinszintézis kulcsenzimét gátolva egyrészt az LDL prekursorának, a very-low-density lipoproteinnek (VLDL) a szintézisét gátolják, másrészt növelik az LDL-receptor expressziót a májsejtek felszínén (9). Bár gyakran egy kalap alá vonjuk ezeket a szereket, lipidcsökkentő hatékonyságuk és nem lipidhatásaik szempontjából is különbözőek. Az LDL-C-csökkentő hatásukat tekintve leghatékonyabb statinok a rosuvastatin és az atorvastatin, amit a simvastatin követ (13). A fluvastatin és a pravastatin ugyan kevésbé hatékony, de metabolizmusát tekintve kedvező lehet, mivel nem ugyanazon a citokróm-P450 útvonalon metabolizálódik, mint a legtöbb egyéb gyógyszer. Az összes statin készítmény rendelkezik trigliceridszint-csökkentő hatással is, HDL-C-emelő hatásuk azonban nem kifejezett (1. táblázat). A megfelelő statin készítmény kiválasztásakor elsősorban azt kell figyelembe venni, hogy a beteg LDL-C célértéke és az aktuális LDL-C-szintje között mekkora a különbség, mert a célérték kétszeresét elérő LDL-C-szint esetén csak a leghatékonyabb statinok (nagy dózisu rosuvastatin és atorvastatin) jöhetnek számításba. Az atorvastatin adása kedvezőbb lehet proteinuriával járó 2-es típusú diabetes mellitus esetén a proteinuria mértékét csökkentő hatása miatt (14). Időskorban, elsősorban 80 év felett, a számos tanulmány a pravastatin biztonságos alkalmazhatóságát igazolta (15, 16).

A statinok mellékhatásait illetően számos tévhit kering, ami befolyásolhatja a kezelőorvos gyógyszerfelírási és a beteg gyógyszer-szedési szokásait is. Ha tévesen nyilvánítjuk betegünket statin-intoleránsnak, azzal egy olyan gyógyszercsoportot zárunk ki a kezeléséből, ami igazoltan kedvező a szív- és érrendszeri megbetegedések szempontjából. A legutóbbi metaanalízisek adatai alapján a statinszedés okozta mellékhatások gyakori-

1. táblázat:  
A statinok  
lipidcsökkentő  
hatékonysága

	ROSUVASTATIN	ATORVASTATIN	SIMVASTATIN	FLUVASTATIN	PRAVASTATIN
Koleszterin	↓30–50%	↓17–46%	↓20–40%	↓13–21%	↓11–28%
LDL-C	↓36–65%	↓35–61%	↓28–45%	↓17–31%	↓17–35%
HDL-C	↑9–15%	↑3–12%	↑5–15%	↑3–10%	↑3–10%
Triglicerid	↓20–45%	↓10–45%	↓10–20%	↓1–13%	↓10–24%



## 2. táblázat:

A statin okozta mellékhatás kialakulására hajlamosító tényezők

GENETIKAI TÉNYEZŐK	ENDOGEN TÉNYEZŐK	EXOGEN TÉNYEZŐK
génpolimorfizmusok	időskor (>80 év)	alkoholfogyasztás
SLCO1B1	magas vérnyomás	jelentős fizikai terhelés
Koenzim-Q <sub>10</sub>	diabetes mellitus	műtéti beavatkozás
CYP-izoenzimek	alacsony body mass index	grapefruit juice
EYS	vesebetegség	a statinok metabolizmusát befolyásoló gyógyszerek
5-HT-receptorok	májbetegség	fibrátok (gemfibrozil)
veleszületett izombetegségek	hypothyreosis	Warfarin
		cyclosporin

sága összesen 10-15% körüli. Ezen belül a statint szedők között 3-5%-ban alakul ki izomfájdalom vagy izomgyengeség, de ez csak az esetek 0,1-0,2%-ában jár jelentős (>10×) kreatinin-kináz (CK) emelkedéssel. A rhabdomyolysis kialakulási gyakorisága mindössze 0,01%. Májenzim-emelkedést az esetek 1,5%-ában tapasztaltak. Az egyéb mellékhatások közül említést érdemelhetnek az emésztőrendszeri mellékhatások (székrekedés, hasmenés, puffadás, hányinger, gyomorégés stb.), az idegrendszeri tünetek (fejfájás, szédülés, aluszékonyság, alvászavar, agitáltság, ingerlékenység, szédülés), valamint hajhullás, bőrkiütés és ízületi fájdalom (17). Az újonnan kialakuló diabetes mellitus statiszedés mellett az esetek 9-16%-ában alakul ki, valószínűleg olyan betegek esetén, akinél már a statiszedés előtt is észlelhető inzulinrezisztencia (18). A statin okozta mellékhatások kialakulására hajlamosító tényezők sora hosszú, de ismeretük és kezelésük segíthet a biztonságos statinkezelésben (2. táblázat). Gyakoriságuk miatt leginkább a hypothyreosis és a krónikus vesebetegség, valamint a makrolid antibiotikumok szedésére érdemes odafigyelni. Statin-intolerancia diagnózissal csak valóban indokolt esetben éljünk, a jelenleg érvényes kritériumokat a 3. táblázat foglalja össze (17).

## 3. táblázat:

A statin-intolerancia kritériumai

1. Legalább két különböző statin készítmény intoleranciája (egy a legkisebb terápiás dózisban, egy bármely dózisban)
2. Az intolerancia igazoltan statiszedéssel kapcsolatos mellékhatás megjelenésével jár, vagy szignifikáns biomarker eltérésekkel
3. A tünetek vagy biomarker-változások megszűnése, vagy jelentős javulása a statiszedés felfüggesztését követően
4. A tünetek vagy biomarker-eltérések hátterében nem áll fent egyéb hajlamosító tényező, például gyógyszer/gyógyszer-interakció vagy olyan kórállapot, ami ismertén növeli a statin-intolerancia kialakulásának esélyét

## EGYÉB GYÓGYSZERES LEHETŐSÉGEK

Az LDL-C-célérték elérése statin monoterápiával gyakran nem lehetséges:

- ▶ nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén a statin ezetimib adásával kombinálható. Az ezetimib a vékonybélben gátolja a koleszterin felszívódását, kiegészítve ezzel a statinok hatását. Simvastatinnal kombinálva 44-57%-os (19), míg atorvastatinnal kombinálva 50-60% LDL-C-csökkenést eredményez (20). Valódi statin-intolerancia esetén monoterápiában is alkalmazható, 18-20%-os LDL-C-csökkentő hatékonysággal. A 2015-ben lezárult IMPROVE-IT-vizsgálat bizonyította az ezetimib kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra kifejtett jótékony hatását statinkezeléssel kombinálva (21). A SHARP-vizsgálat eredményei alapján a krónikus vesebetegségben simvastatin ezetimibbel kombinálva szignifikánsan csökkentette a major vaszkuláris események számát (22). Az atorvastatin és az ezetimib együttes alkalmazása szignifikánsan nagyobb mértékű plakkcsökkenést eredményezett a PRECISE-IVUS-vizsgálatban koronária-intervención átesett betegekben (23).
- ▶ A statinok fibrátokkal történő kombinációját ugyancsak indokolatlan félelem övezi, pedig megfelelő ellenőrzés mellett, különösen a fenofibrátokkal történő kombinációja biztonságos (24). A fibrátok az LDL-C-szintet 5-20%-kal, a trigliceridszintet 20-50%-kal csökkentik, míg a HDL-C-szintet 5-20%-kal emelik (25). Tekintettel a kifejezett trigliceridet csökkentő hatékonyságukra, a fibrátok statinnal történő kombinációja különösen hasznos kombinált hyperlipidaemiák, illetve atherogén dyslipidaemia (magas triglicerid és alacsony HDL-C-szint) esetén, ami elsősorban a diabéteszes betegekre jellemző. Az

elhízott és diabéteszes betegekben gyakran megjelenő zsírmáj esetén is jó hatású a fibrát adása, amely mellett a májenzim-szintek csökkenése észlelhető (26). Ezért a mérsékelt májenzim-szint-emelkedéssel járó zsírmáj esetén a fibrát adásának fel-függesztése nem indokolt, sőt, a terápia részét képezi. Súlyos májelégtelenség ese-tén adása természetesen nem javasolt.

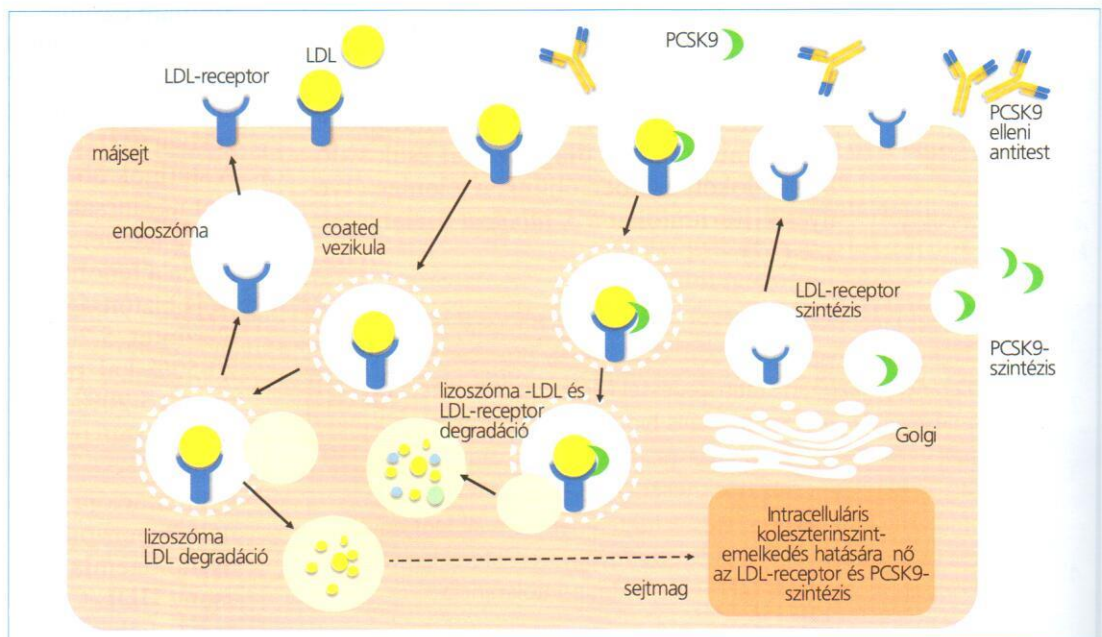
- A niacin (nikotinsav) a VLDL-szintézist gátolja, ennek eredményeként a triglice-ridszintet 20-50%-kal, míg az LDL-C-szin-tet 5-25%-kal csökkenti. A HDL májban történő lebontásának gátlásával pedig ki-fejezett HDL-C-t emelő hatással rendel-kezik (27). A gyakori emésztőrendszeri mellékhatások (puffadás, hasi fájdalom), valamint a bőrpír és a májenzim-szintek emelkedése miatt kevéssé elterjedt a hasz-nálata. Továbbá kedvezőtlen hatást fejt ki a szénhidrát-anyagcserére, és emeli a húgysavszintet. A HDL-C-emelő hatás haszna a kardiovaszkuláris prevencióban a mai napig vitatott. A niacin ezért ma leg-feljebb statin-intoleráns betegek esetén ajánlható, laropipranttal kombinálva, el-húzódozó felszívódású változatban (28).
- Az omega-3 zsírsavak (eikozapentánsav, a dokozahexánsav és az alfa-linolénsav) a máj VLDL-szintézisének gátlásán és a VLDL lebontásának fokozásán keresztül fejtik ki hatásukat. A trigliceridszintet 25-45%-kal csökkentik, a HDL-C-szintet több mint 10%-kal növelik. Az LDL-C-szintre kifejtett hatás általában nem szig-nifikáns (29). Adásuk ezért elsősorban

hypertriglyceridaemia esetén jön szóba. A kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt kedvező hatást statin készítményhez hoz-záadva a vizsgálatok többsége eddig nem igazolta. Jelenleg két omega-3 zsírsavval végzett nagy multicentrikus tanulmány van folyamatban, a STRENGTH és a REDUCE-IT (30).

## ÚJ LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK

Az utóbbi években az Egyesült Államokban és Európában is új, az eddigiektől eltérő ha-tásmechanizmusú lipidcsökkentő gyógyszerek kerültek forgalomba. Ezek közül kettő: mik-rozomális transzferfehérje-gátló lopitamid és az apolipoprotein-B-szintézist gátló anti-szensz oligonukleotid mipomersen kizárólag a familiáris hypercholesterinaemia (FH) rit-ka, súlyos homozigóta változatában indikált, ami minden 1 millió lakosból egyet érint. Így a mindennapi orvosi gyakorlatban ezek az új szerek nem nyújtanak segítséget.

A proprotein konvertáz szubtilizin kexin 9-(PCSK9) gátlók bevezetése azonban nagyobb betegkört érinthet. A PCSK9-fehérje egy sze-rin proteáz, amelynek kötődése a májsejtek felszínén az LDL-LDL-receptor komplexhez az internalizációt követően nemcsak az LDL-részecske, hanem egyúttal a receptorfehérje lizoszomális lebontásához is vezet. Ez gátolja az LDL-receptor visszajutását a sejtfelszínre, csökkentve a májsejtek felszínén az LDL-receptorok számát, ami kevesebb LDL-részecske kötődést teszi lehetővé. Mindez a keringő LDL-C-szintjének emelkedését eredményezi.



1. ábra:  
A proprotein konvertáz szubtilizin/kexin 9-(PCSK9) gátló monoklonális antitestek hatás-mechanizmusa. LDL: low-density lipoprotein

Ha gátoljuk a PCSK9 kötődését az LDL-LDL-receptor komplexhez, csökkentjük a receptor fehérje lizoszomális lebomlását, lehetővé téve annak sejtfelszínre történő visszajutását, ezáltal emelkedik a sejtfelszíni receptorok száma. Így jelentősen csökken az LDL-C-szintje (1. ábra) (31). A PCSK9-gátlás egyik módja a fehérje ellen termelt monoklonális antitestek szubkután injekció formájában, kéthetente vagy havonta történő adása. Jelenleg két teljesen humán monoklonális antitest: az evolocumab és az alirocumab adása engedélyezett három lehetséges indikációs körben:

- igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegeknek, akiknél a hagyományos, maximális dózisban adott koleszterincsökkentő kezeléssel nem érhető el az LDL-C-célérték,
- homozigóta (csak az evolocumab) és heterozigóta FH-ban, amennyiben a hagyományos, maximális dózisban adott koleszterincsökkentő kezeléssel nem érhető el az LDL-C-célérték, valamint
- statin-intoleráns betegekben, célérték feletti LDL-C-szint esetén.

Az LDL-C szintjét homozigóta FH-ban kb. 32%-kal (32, 33), míg egyéb indikációkban kb. 50-70%-kal képes csökkenteni (34). A PCSK9-gátlók emellett igen jelentősen, kb. 30-40%-kal csökkentik az Lp(a) szintjét is, ami önálló kardiovaszkuláris kockázati tényező. A mellékhatások közül előfordulhat a helyi bőrreakció (bőrpír, duzzanat), az izomfájdalom, izomgyengeség, ízületi fájdalom, hátfájás, hányinger, bőrképzés és a felső légúti fertőzés kialakulása (35, 36). A kardiovaszkuláris végpontokra gyakorolt hatásukat vizsgáló nagy betegszámú tanulmányok folyamatban vannak, az eddigi adatok alapján mindkét szer jelentősen csökkenti a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásának kockázatát (37, 38). További PCSK9-gátló monoklonális antitestek (pl. bococizumab) és egyéb PCSK9-gátló hatást kifejtő molekulák fejlesztése folyamatban van (39).

## AZ LDL-AFEREZIS

Ezt az extrakorporális kezelést szintén súlyos heretozigóta vagy homozigóta FH-ban szenvedő betegek számára fejlesztették ki. A homozigóta betegeket heti egy, a súlyos hetero-

zigótákat kéthetente vagy havonta egy alkalommal kell kezelni. Több LDL-aferezis módszert alkalmaznak világszerte, amelyek mindegyike szelektíven távolítja el a vérből vagy a szeparált plazmából az LDL-részecskéket a HDL-C-szint csökkentése nélkül. Az LDL-C-szintet akutan 55-60%-kal, míg hosszú távon 20-40%-kal csökkentik (40). Emellett jelentősen, akár 70%-kal csökkentik az Lp(a) szintjét, valamint kedvezően befolyásolják a véralvadási, gyulladásos, oxidatív és reológiai paramétereket (41, 42, 43). Ezáltal csökkentik a szív- és érrendszeri szövődmények kialakulásának kockázatát, illetve gátolják az érlemezésedés progresszióját (44, 45). Hazánkban két LDL-aferezis centrum működik: Budapesten a Szt. Imre Kórház Belgyógyászati Osztályán és a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetében. A kezelés költséges, és egyedi engedélyezési eljáráshoz kötött, így a kezelhető betegek száma is korlátozott.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A dyslipidaemiák kezelése mindennapos, és gyakran nem könnyű feladat. A már ismert lipidcsökkentő szerek megfelelő alkalmazása legalább annyira fontos, mint az újonnan kifejlesztett gyógyszerek megismerése. Ma a betegek többségénél nem is a nem megfelelő hatékonyság, hanem a nem megfelelő gyógyszer-szedés jelenti a fő problémát. Nem lehet elégszer hangsúlyozni, hogy a lipidcsökkentő szerek, és ezen belül elsősorban a statinok csak akkor fejtik ki jelentős szív- és érrendszeri védő hatásukat, ha a beteg rendszeresen szedi is azokat. Ezért időről időre érdemes a beteggel tisztázni, hogy ezen gyógyszerek klinikai haszna messze túlszárnyalja az esetleges mellékhatások okozta problémákat. A megfelelő lipidcsökkentő szer, adag és kombináció megválasztása minimalizálhatja a mellékhatások kialakulásának esélyét. A súlyos dyslipidaemiás, valódi statin-intoleráns és FH-ban szenvedő betegek kezelésében a lipidcentrumok további segítséget nyújthatnak. A beteg, a háziorvos és a lipidológiában jártas szakember együttműködése vezethet a szív- és érrendszeri szövődmények sikeres megelőzéséhez.

## IRODALOM

Az irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.olo.hu](http://www.olo.hu) weboldalon.