

AUDIKOVSKY MÁRIA DR.<sup>1</sup>, PADOS GYULA DR.<sup>1</sup>, JÁMBOR ZOLTÁN DR.<sup>2</sup>,  
SERES ILDIKÓ DR.<sup>2</sup>, REMENYIK ÉVA DR.<sup>2</sup>, LÁSZLÓ DR.<sup>2</sup> ÉS PARAGH GYÖRGY DR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Szt. Imre Kórház, IV. Belgyógyászat, Önálló Lipid Részleg, Budapest

<sup>2</sup> DEOEC I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

# A CIPROFIBRÁT SZEREPE AZ ATHEROGÉN DYSLIPIDAEMIA BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY KEZELÉSÉBEN

AZ ATEROGÉN DYSLIPIDAEMIA LEGTÖBBSZÖR RÉSZE A METABOLIKUS SZINDRÓMÁNAK. KEZELÉSÉBEN A FIBRÁTOK ÁLLNAK ELŐTÉRBE. A SZERZŐK VIZSGÁLATAI SZERINT METABOLIKUS SZINDRÓMÁS BETEGEKBEN ALKALMAZOTT CIPROFIBRÁT (LIPANOR®) NEMCSAK A LIPID PARAMÉTEREKET, HANEM A SMALL DENSE LDL KONCENTRÁCIÓT, A FIBRINOGENSZINTET, EGY HDL-HEZ KÖTÖTT ENZIM A PARAOXONÁZ AKTIVITÁSÁT, VALAMINT AZ OXIDÁLT LDL MENNYISÉGÉT IS SZINGNIFIKÁNSAN KEDVEZŐEN BEFOLYÁSOLTA.

MINDEZEN KEDVEZŐ VÁLTOZÁSOK BIZTONSÁGOS KEZELÉS MELLETT JÖTTEK LÉTRE, SZOROS MONITOROZÁS MELLETT EGYETLEN GOT, GPT, GAMMA-GT VAGY CPK EMELKEDEÉS SEM VOLT KIMUTATHATÓ. EREDMÉNYEIK SZERINT A CIPROFIBRÁT BIZTONSÁGOSAN ÉS HATÉKONYAN EREDMÉNYESEN ALKALMAZHATÓ ATEROGÉN DYSLIPIDAEMIA, METABOLIKUS SZINDRÓMA KEZELÉSÉBEN.

**KULCSSZAVAK:** ATEROGÉN DYSLIPIDAEMIA, METABOLIKUS SZINDRÓMA, CIPROFIBRÁT, PARAOXONÁZ AKTIVITÁS

THE FUNCTION OF CIPROFIBRATE IN THE SAFE AND EFFICIENT TREATMENT OF ATHEROGENIC DYSLIPIDAEMIA. ATHEROGENIC DYSLIPIDAEMIA FORMS A PART OF METABOLIC SYNDROME IN THE MAJORITY OF CASES. IN ITS TREATMENT, FIBRATES PLAY AN IMPORTANT ROLE. ACCORDING TO THE AUTHORS' STUDIES, CIPROFIBRATE ADMINISTERED TO PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME FAVOURABLE AND SIGNIFICANTLY AFFECTED NOT ONLY THE LIPID PARAMETERS BUT ALSO SMALL DENSE LDL-CHOLESTEROL CONCENTRATION, FIBRINOGEN LEVEL, ACTIVITY OF HDL-ASSOCIATED ENZYM – PARAOXONASE – AS WELL AS OXIDISED LDL-CHOLESTEROL CONCENTRATION.

AT THE SAME TIME, THE TREATMENT PROVED TO BE SAFE AS WELL; UNDER THE STRICT MONITORING NO CHANGE COULD BE DEMONSTRATED IN ANY OF THE PARAMETERS, SUCH AS AST, ALT, GGT OR CPK. ACCORDING TO OUR FINDINGS, CIPROFIBRATE CAN BE SAFELY AND EFFECTIVELY ADMINISTERED TO PATIENTS IN THE TREATMENT OF ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA AND METABOLIC SYNDROME.

**KEYWORDS:** ATHEROGENIC DYSLIPIDAEMIA, METABOLIC SYNDROME, CIPROFIBRATE, PARAOXONASE ACTIVITY

A kardiovaszkuláris betegségek elsőrendű rizikófaktorának a lipid paraméterek közül sokáig csak a hypercholesterinaemiát tekintették, amelyet az is alátámaszt, hogy a koleszterinszint csökkentésével mérsékelhető volt az ISZB kockázat, sőt több vizsgálatban az összhalálozás csökkentése is. Mindezek alapján jelenleg is az LDL-koleszterinszint csökkentése a primer terápiás cél, amelynek elérésében elsősorban a statinoknak van kiemelt szerepük.

A hypertriglyceridaemia rizikószerpe nem volt ilyen egyértelmű a különböző felmérésekben.

A Framingham-vizsgálatban csak 50 év felettiekben, a PROCAM study-ban pedig nem egyértelműen lehetett azt megerősíteni. Az utóbbi évtizedben azonban újabb bizonyítékok kerültek előtérbe, amelyek a hypertriglyceridaemia önálló rizikófaktor szerepét bizonyították. Ezt támasztják alá a metaanalízisek is, amelyek egyikében olyan számszerűsített konklúzió is megfogalmazódott, hogy minden 1 mM-os trigliceridszint-emelkedés a férfiak ISZB kockázatát 30, a nőké pedig 75%-kal növeli (1). Ehhez azért hozzá kell tennie, hogy ez csak a mérsékelt emelkedett trigliceridszint tartományban érvényes, mintegy 4,5-5 mM-ig, mert érdekes – a hypercholesterinaemiától eltérő módon – hogy az ennél magasabb trigliceridszinteknek alacsonyabb az atherogén potenciálja, a kilomikron által szállított triglicerid inkább pancreatitisre, mint ISZB-re hajlamosít.

A hypertriglyceridaemia befolyásolásával elérhető ISZB kockázat csökkentésre is sokasodnak az adatok. Ezek gyakran összekapcsolódnak a beavatkozások HDL-koleszterinszintet emelő hatásával. Ismert, hogy a triglicerid és a HDL-koleszterinszint között negatív korreláció van, de alacsony HDL-koleszterinszint önmagában is egyik legjobb előrejelzője egy leendő szívinfarktusnak. Az 1990-es évek közepén, mint összetartozó tünetegyüttest jelenítették meg a hypertriglyceridaemiát és az alacsony HDL-koleszterinszintet, mint atherogén dyslipidaemiát (ADL), hozzáátéve – borderline koleszterinszint mellett – a small dense LDL-koncentráció emelkedését. Egyesek ezt atherogén lipoprotein profilnak (ALP) is nevezik, mások ennek kiegészítését

a posztprandiális lipaemiával, egyéb tényezőkkel tekintik annak.

### AZ ATHEROGÉN DYSLIPIDAEMIA TÉNYEKEN ALAPULÓ KEZELÉSE

Az atherogén dyslipidaemia kezelésében a fibrát terápia került előtérbe, hatékonyságát vizsgálatok is bizonyítják. Korábban elsősorban a Helsinki Heart Study bizonyította a fibrát kezelés hatására bekövetkező infarktus-kockázat-csökkenést, 34%-os mértékben. Az utóbbi években a bezafibráttal végzett BECAIT regressziós vizsgálat igazolta, hogy LDL-koleszterinszint befolyásolása nélkül bezafibráttal csökkenteni lehet a koronáriszklérozis progresszióját. A BIP vizsgálatban pedig a hypertriglyceridaemiás alcsoportban csökkent szignifikánsan a kardiovaszkuláris halálozás. A DAIS vizsgálat cukorbetegben bizonyította a mikronizált fenofibrát kezelés koronária-ateroszklerózis progressziót gátló hatását, a VA-HIT vizsgálatban pedig a HDL-koleszterinszint emelése és a trigliceridszint csökkentése gemfibrozillal érte el a koronária eredetű halálozás 22%-os csökkentését. Számos más jelentős vizsgálat van fibrátokkal folyamatban, amelyekből az összhalálozás csökkenés igazolása is valószínűsíthető, a fibrátok kimutató antiatherogén, non-lipid hatásai alapján is.

Ugyanakkor az atherogén dyslipidaemia is az esetek többségében nem önálló entitás, hanem a metabolikus szindróma része, amelynek különböző, jelenleg nem egységes definíciói (Kaplan féle deadly quartet, WHO, illetve magyar ajánlás, ATP III kritériumok) mellett mindegyiknek része az atherogén dyslipidaemia.

Az atherogén dyslipidaemia kezelésében tehát a gyógyszerek megválasztásánál a háttérként szereplő metabolikus szindrómára is tekintettel kell lennünk. A szindróma keretében olyan elváltozások is találhatók, mint az inzulinrezisztencia (sokak szerint alapfeltevésként), hyperinsulinaemia, valamint, ha nem is a szindróma fő komponensei, de egyértelmű tartozékai közé sorolható:

- a small dense LDL koncentráció,
- a posztprandiális hypertriglyceridaemia,

- a szabadzsírsav felszaporodás,
- a hyperapobetalipoproteinaemia,
- a hyperfibrinogenaemia,
- a PAI 1 emelkedése,
- hyperuricaemia,
- az oxidált LDL felszaporodás,
- és talán a CRP, Lp/a, homocisztein és leptin szintjeinek emelkedése is.

Felmerült a kérdés, hogy az atherogén dyslipidaemia kezelésében előtérbe álló fibrátok milyen hatással vannak ezekre a tényezőkre.

A fibrátok biztosan bírnak csoport tulajdonságokkal, hatásuk a PPARalfa aktivációjának eredménye, a trigliceridgazdag lipoproteinek lipolízisének fokozása, a máj trigliceridszintézis csökkenése, a lipoproteinlipáz aktivitás befolyásolása, a HDL szintézis fokozása, a reverz koleszterin transport növelése, emellett valószínű bizonyos mértékű csoporthatásnak tekinthető az LDL struktúra megváltoztatása, a small dense LDL atherogén frakció csökkentése is.

A hazánkban forgalmazott fibrátok, a gemfibrozil, a bezafibrát, a mikronizált fenofibrát és a ciprofibrát hatásmechanizmusa is ezen alapul. Hatáserejségeiben ugyan vannak különbségek, de a trigliceridszint csökkentő, HDL emelő hatások mindegyikre különböző mértékben jellegzetesek.

### A RHABDOMYOLYSIS, MINT MELLÉKHATÁS

A hazai fibrát forgalmat két 3. generációs fibrát, a mikronizált fenofibrát (Lipidil®) és a ciprofibrát (Liponor®) vezeti, a családorvosi praxisban és a Lipid ambulanciákon is ezek forgalma a legnagyobb. A gemfibrozil és fenofibrát néhány kemény végpontú eredményes vizsgálat révén is ismertté vált, a gemfibrozil biztonságossága viszont megingott a cerivastatinnal történt együttadásban kialakult fatális rhabdomyolysis miatt. A fenofibrátnak pedig nem használt az inadekvát dózisban és indikációban vesebetegeknek adott, Lipidil® által kiváltott két hazai rhabdomyolysis eset. A ciprofibrát ugyanakkor éppen biztonságosságával tűnik ki.

A Szt. Imre Kórház IV. Belgyógyászati Osztályán Önálló Lipid Részlegen két vizsgálatot végeztünk atherogén dyslipidaemiás, egyébként metabolikus szindrómás betegekben (2, 3). Egyik vizs-

gálatban sem fordult elő mellékhatásként myopathia, sőt még egyszeres CPK vagy májenzim-emelkedés sem. Második, a debreceni Anyagcsere Betegségek Tanszékkal végzett vizsgálatunkban izokalóriás diéta után metabolikus szindróma komplett kezelésébe illesztve, egy hetes kórházi 500-800 kalóriás, kivizsgálással és kiképzéssel kiegészített diétára vettük fel a metabolikus szindrómás betegeket, majd kibocsátáskor Lipanor® kezelést kezdtünk. A kezelés során 2, 6 és 12 hét múlva is elvégeztük a májenzimek, a CPK vizsgálatát, mint a máj vagy izomkárosodás indikátorait. Az eredményeket mutatja az 1. táblázat, amelyből látni, hogy érdemleges emelkedés sem az átlagban, de egyébként egyetlen beteg esetében sem fordult elő, sőt a VLCD diéta mellett ismert módon kissé megemelkedő GOT, GPT értékek a Lipanor® kezelés belépésével nem emelkedtek tovább, nem stagnáltak sőt visszatértek a kiindulási szintekre.

### MYOPATHIA, RHABDOMYOLYSIS LÉTREJÖTTÉBEN SZEREPE JÁTSZÓ TÉNYEZŐK

Myopathia számos okból fordul elő, mintegy 50 gyógyszerről írtak le hasonló mellékhatásokat. Ezek közül nagy feltűnést keltettek a cerivastatin-nal kapcsolatos fatális rhabdomyolysisek, amelyek egyrészt gemfibrozil-cerivastatin kombinációs kezelés történt. Statinokkal eddig 80 fatális rhabdomyolysist közöltek (csak fluvastatinnal nem), az esetek egy részében fibrátokkal történő kombinációval. Ezek hátterében az áll, hogy a fibrátok – sok más gyógyszerrel együtt – a simvastatinnal, atorvastatinnal azonos

módon metabolizálódnak, a máj CYP3A4 izenzimjét gátolva a statinok lebontását csökkentik, azok koncentrációja emelkedik. A toxikus szint, a Q10 szintézisét csökkentve vezet a vázizmok energia raktárainak kimerüléséhez.

A fibrátok ritkábban okoznak önmagukban rhabdomyolysist, mint a statinok, általában csak túladagolás esetén, a keringésben albuminhoz kötődve, a vesén keresztül távozva veseelégtelenségben kumulálódhatnak. 100 mg-os ciprofibráttal viszont eddig nem találtunk az irodalomban rhabdomyolysist. Fibrátok közti választásnál egyik fontos szempont lehet a biztonságosság, így a ciprofibrát előtérbe kerülhet. Amennyiben pedig kombinált antilipaemiás kezeléssel döntünk, akkor egy fluvastatin-ciprofibrát kombinációt választhatunk.

### A CIPROFIBRÁTTAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK TAPASZTALATAI

Az irodalmi adatokhoz hasonlóan saját vizsgálatunkban is kiterjesztettük a ciprofibrát hatásának felmérését, túl a lipid paramétereken. Miközben a ciprofibrát a triglicerid, a HDL-koleszterin, apo-A<sub>1</sub> szintet, az atherogén indexet – az irodalmi adatokhoz hasonlóan – szignifikánsan csökkentette, hasonló kedvező hatást mutattunk ki más paraméterekre is. Mindkét vizsgálatunkban szignifikánsan csökkent a fibrinogénszint, metabolikus szindrómás betegekben 21,0%, illetve 7,6%-kal, mint ahogy más ciprofibráttal történő vizsgálatokban is bizonyították (4, 5).

Miután a hyperfibrinogenaemia bizonyítottan koronária eredetű rizikófaktor,

a véralvadásban, a trombocita aktiválásban, a plazmaviszkozitásban is fontos szerepet játszik, a metabolikus szindrómának is része lehet, befolyásolási lehetőségei pedig igen korlátozottak, a ciprofibrát ilyen irányú hatásának hasznosítása előtérbe kerülhet.

A ciprofibrát mindkét vizsgálatunkban szignifikánsan csökkentette az apo-B/LDL-koleszterin hányadost, amely a small dense LDL koncentráció-csökkentésre utal. Ennek mérésére egyéb indirekt módszerek, képletek is használhatók, mint a koleszterin/apo-B hányados (Szollár), vagy az LDL-koleszterin (C)/LDL-apo-B hányados, vagy Hattari-indexe:  $0,94 \times C - 0,94 \times HDL-C - 0,19 \times triglicerid (Tg) / apo-B - 0,09 \times Ch + 0,09 \times HDL-C - 0,8 \times Tg$  (norm: 1,2-2,3-ig v. small dense LDL felszaporodás 1,2-es érték alatt.) Ezen indirekt paramétereknél pontosabb módszerrel, sűrűség gradiens ultracentrifugával is bizonyították a small dense LDL-koncentráció 31%-os, illetve 43%-os csökkenését ciprofibrát hatására (6). A small dense LDL koncentráció felszaporodását egyesek a metabolikus szindróma egyik hátterének is tekintik (egyes adatok szerint az esetek 84%-ában jelen van), de mindenesetre az atherogén dyslipidaemia karakteres, elválaszthatatlan része. A fibrátok inkább, a statinok kevésbé befolyásolják, csökkentése antiatherogén hatású, amely részben a hypertriglyceridaemia csökkentésével is megvalósítható, hiszen a small dense LDL felszaporodása 1,7 mM-es trigliceridérték felett ugrásszerűen megnő, és az ilyen LDL molekulák a scavenger receptoron keresztül direkt az érfalba kerülnek, felgyorsítva az ateroszklerózis folyamatát. A ciprofibrát egyik vizsgálatunkban a metabolikus szindrómás betegekben 56%-ban emelkedett posztprandiális inzulinszintet 9%-kal csökkentette, de a változás nem volt szignifikáns. Lipidcsökkentők hatására bekövetkező hyperinsulinaemia csökkentésről nincsenek bizonyítékok, de elméletileg elképzelhető lenne.

### EGYÉB PLEIOTROP HATÁSOK

Az ateroszklerózis kialakulásának folyamatában alapvető az LDL oxidatív módosulása, amely az érfalban az ún.

1. TÁBLÁZAT: MÁJFUNKCIÓS ENZIMEK ÉS CPK ÁTLAGAINAK VÁLTOZÁSA A VIZSGÁLAT ÉS LIPANOR® KEZELÉS ALATT

|          | 500-800 KCAL DIÉTA HATÁSA |                | LIPANOR® HATÁSA |                |                |
|----------|---------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
|          | V <sub>1</sub>            | V <sub>2</sub> | V <sub>3</sub>  | V <sub>4</sub> | V <sub>5</sub> |
| GOT      | 23                        | 30             | 22              | 22             | 20             |
| GPT      | 30                        | 36             | 29              | 26             | 27             |
| GGT      | 38                        | 39             | 29              | 26             | 32             |
| ALK. PH. | 179                       | 181            | 142             | 130            | 143            |
| CPK      | 128                       | 135            | 145             | 128            | 128            |

V<sub>1</sub>: 500 KCAL DIÉTA KEZDETE, V<sub>2</sub>: LIPANOR® KEZELÉS KEZDETE, V<sub>3</sub>: 2 HÉT LIPANOR® KEZELÉS UTÁN, V<sub>4</sub>: 6 HÉT LIPANOR® KEZELÉS UTÁN, V<sub>5</sub>: 12 HÉT LIPANOR® KEZELÉS UTÁN



habos sejtek képződését segíti elő. A májban termelődő paraoxonáz enzim, amely a HDL-hez, annak apo-A1 részén keresztül kötődik, gátolja az LDL részecskék oxidálódását. A debreceni Anyagcsere Tansékkal végzett vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a metabolikus szindrómában szenvedő egyéneknél a paraoxonáz aktivitás szignifikánsan alacsonyabb, az oxidált lipoprotein mennyisége pedig szignifikánsan magasabb volt, mint egészséges kontrollokban és, hogy a ciprofibráttal kezelt betegek paraoxonáz aktivitása 3 hónap kezelés során szignifikánsan nőtt ( $108 \pm 34$  U/L vs.  $129 \pm 34$  U/L  $p < 0,05$ ), az oxidált LDL mennyisége

pedig szignifikánsan csökkent ( $137 \pm 19$  U/L vs.  $117 \pm 20$  U/L  $p < 0,001$ ), tehát mindkét paraméter kedvezően, szignifikánsan változott. Paraoxonáz-aktivitás növekedést fibrátkezelés hatására másutt, hazánkban is gemfibrozil, illetve fenofibrát kezeléssel, sőt statinnal is sikerült kimutatni (7, 11). A ciprofibrát egyéb pleiotrop antiatherogén hatásait illetően először hazai szerzők, Kovács, Tarján és Császár (8) írták le a ciprofibrát kedvező szignifikáns hatását a kóros endothel funkcióra. Napi 100 mg Lipanor adására a *Flow Mediated Dilatation* (FMD) mérték szignifikánsan emelkedett. Ilyen kedvező hatást eddig csak statinokkal

találtak kimutatni, más fibráttal még nem. A dolgozat elején felsoroltuk azokat a rizikófaktorokat, amelyeket a deadly quartet-en túl sokan a metabolikus szindróma komponensei közé sorolnak. Ezek vonatkozásában adatok találhatók még az irodalomban a ciprofibrátnak a CRP-t (9), a PAI 1-et (10), sőt Lp(a)-t (4) befolyásoló kedvező hatásairól is. Ezek mind antiatherogén irányba mutatnak, de még további megerősítésre szorulnak.

A ciprofibrát tehát az atherogén dyslipidaemia paraméterei kedvező szignifikáns befolyásolásán túl egyéb atherogén tényezőkre is kedvező hatással rendelkezik, miközben biztonságossági profilja kiemelkedő.

## IRODALOM

- Hockanson JF, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of HDL cholesterol level. A metaanalysis of population based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-215.
- Audikovsky M, Pados Gy, Debreczeni L, et al. Ciprofibrát (Lipanor) kedvező hatása a lipid, a fibrinogén és az atherogén small, dense LDL szintekre metabolikus szindrómás betegekben. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1999; 4: 139-141.
- Paragh Gy, Seres I, Audikovsky M, et al. A ciprofibrát kezelés hatása a lipid paraméterekre és a paraoxonáz aktivitásra. *Current Atherosclerosis Reports* 2002; 2: 366-372.
- Michailidis DP, Ganotakis ES, Spyropoulos, et al: Prothombic and lipoprotein variable in patients attending a cardiovascular risk management clinic: response to ciprofibrate or lifestyle advice. *Int Angiol* 1998; 17 (4): 225-233.
- de Maat MP, Knipscheer HC, Kastelein JJ, et al. Modulation of plasma fibrinogen levels by ciprofibrate and gemfibrozil in primary hyperlipidaemia. *Thromb Haemost* 1997; 77 (1): 75-79.
- Graw A, Pachard CJ, Caslake MJ, et al. Effects of ciprofibrate on LDL metabolism in man. *Atherosclerosis* 1994; 10 (8): 137-148.
- Paragh Gy, Balog Z, Seres I, et al. Effect of gemfibrozil on HDL associated serum paraoxonase activity and lipoprotein profile in patients with hyperlipidaemia. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 277-282.
- Kovács I, Tarján J, Császár A. Ciprofibrát hatása kombinált dyslipidaemiás egyének kóros endothelfunkciójára. *Orvosi Hetilap* 2000; 142 (15): 775-779.
- Rizos E, Kostoula A, Elisaf M, et al. Effects of ciprofibrate on C-reactive protein and fibrinogen levels. *Angiology* 2002; 53 (3): 273-277.
- Kockx M, Princen HM, Kooistra T. Fibrate-modulated expression of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein A-I in cultured cynomolgus monkey hepatocytes — role of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Thromb Haemost* 1998; 80 (6): 942-948.
- Harangi M, Seres I, Varga Zs, et al. Az atorvastatin-kezelés hatása a paraoxonáz aktivitásra és az oxidatív DNS-károsodásra. *Magyar Belorv Arch* 2002; 55: 83-88.