

PARAGH GYÖRGY DR.¹, MÁRK LÁSZLÓ DR.²¹Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen²Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat-Kardiológia Gyula

AZ INTESZTINÁLIS KOLESZTERIN-FELSZÍVÓDÁS ÉS A MÁJ KOLESZTERINSZINTÉZIS EGYÜTTES GÁTLÁSÁNAK JELENTŐSÉGE

AZ EDDIG LEHATÉKONYABBNAK BIZONYULÓ ANTILIPÉMIÁS SZEREK, A STATINOK, ÖSSZHALÁLOZÁSRA ÉS KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁSRA GYAKOROLT KEDVEZŐ CSÖKKENTŐ HATÁSA NAGYMÉRTÉKBEN FÜGG A KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉS MÉRTÉKÉTŐL. AZ UTÓBBI IDŐBEN AZ IRÁNYELVEK MEGHATÁROZZÁK AZ ELÉRENDŐ CÉLÉRTÉKEKET. HA EZ NEM SIKERÜL A STATIN KEZDŐ ADAGJÁVAL, EGY LEHETŐSÉG A DÓZIS EME-LÉSE, DE DÓZISOK NÖVELIK A NEM KÍVÁNT MELLÉKHATÁSOK VESZÉLYÉT. EZEK MÉRSÉKLÉSE CÉLJÁBÓL A KOMBINÁLT KEZELÉS SZÉLESEBB KÖRŰ ALKALMAZÁSA LENNE AJÁNLOTT. A KOMBINÁCIÓNÁL CÉLSZERŰ OLYAN ELTÉRŐ HATÁSMECHANIZMUSÚ GYÓGYSZEREKET ALKALMAZNI, AME-LYEK FOKOZZÁK A TERÁPIÁS HATÁST, UGYANAKKOR CSÖKKEN VAGY NEM NŐ A MELLÉKHATÁSOK SZÁMA. A KOMBINÁLÁS KEDVEZŐ LEHETŐ-SÉGÉT TEREMTI MEG AZ ÚJ LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ SZER, AZ EZETIMIB, AMELY SZELEKTÍVEN CSÖKKENTI A BÉLHÁMSEJTEKBŐL A KOLESZTERIN FELSZÍVÓDÁSÁT. A BÉLBŐL FELSZÍVÓDÓ KOLESZTERIN MENNYISÉGÉT KÉT TÉNYEZŐ HATÁROZZA MEG. AZ EGYIK A TÁPLÁLÉKKAL ELFOGYASZ-TOTT KOLESZTERIN, AMELY NAPONTA 300-700 MG-OT JELENT, A MÁSIK A MÁJ ÁLTAL AZ EPÉN KERESZTÜL KIVÁLASZTOTT KOLESZTERIN, AMELYNEK NAPI MENNYISÉGE 1000 MG. EZ AZT JELENTI, HOGY NAPONTA MINTEGY 1300-1700 MG KOLESZTERIN SZÍVÓDIK FEL A VÉ-KONYBÉLEN KERESZTÜL. EZT A FOLYAMATOT GÁTOLJA AZ EZETIMIB, AMELY A STATINHOZ HOZZÁADVA TOVÁBBI 25%-KAL CSÖKKENTHETI AZ LDL-KOLESZTERINSZINTET. A TÁPCSATORNÁN TÖRTÉNŐ CSÖKKENT FELVÉTEL FOKOZZA A MÁJ KOLESZTERINSZINTÉZISÉT, AMIT A STATIN ADÁ-SÁVAL GÁTOLUNK. ÍGY A KOMBINÁLÁSSAL, A FELSZÍVÓDÁS ÉS A SZINTÉZIS EGYÜTTES GÁTLÁSÁVAL ÚGY TUDUNK JELENTŐS KOLESZTERINSZINT CSÖKKENÉST ELÉRNI, HOGY A MELLÉKHATÁSOK ELŐFORDULÁSÁNAK VALÓSZÍNŰSÉGE NEM NŐ.

KULCSSZAVAK: KOLESZTERIN, STATIN, EZETIMIB, KOMBINÁCIÓS TERÁPIA

THE IMPORTANCE OF THE INHIBITION OF INTESTINAL CHOLESTEROL ABSORPTION AND HEPATIC SYNTHESIS IN LIPID LOWERING TREATMENT. THE FAVOURABLE EFFECT ON THE TOTAL AND CAR-DIOVASCULAR MORTALITY OF THE MOST EFFECTIVE LIPID LOWERING DRUGS, THE STATINS DEPENDS ON THE EXTENT OF CHOLESTEROL DECREASE. THE TARGET LIPID LEVELS ARE DEFINED BY THE GUIDELINES. IF THE GOAL IS NOT ACHIEVED BY THE INITIAL STATIN DOSE, THERE IS POSSIBLE TO INCREASE IT, BUT HIGHER STATIN DOSES COULD INCREASE THE OCCURRENCE OF ADVERSE EFFECTS. TO REDUCE THIS UNDESIRABLE EFFECTS, THE WIDESPREAD OF COMBINATION THERAPY IS RECOMMENDED IN LIPIDOLOGY TOO. IN COMBINATION THERAPY DRUGS WITH DIFFERENT MECH-ANISMS OF ACTION SHOULD BE ADMINISTERED, WHICH INCREASE THERAPEUTIC EFFECT, BUT KEEP THE NUMBER OF ADVERSE EFFECTS DECREASED OR UNCHANGED. THE EZETIMIBE, IS THE FIRST NEW LIPID LOWERING DRUG, WHICH INHIBITS CHOLESTEROL ABSORPTION FROM SMALL INTESTINE AND OFFERS A FAVOURABLE POSSIBILITY FOR COMBINATION. THE CHOLESTEROL-UP TAKE THROUGH THE GASTROINTESTINAL TRACT IS DETERMINED BY TWO FACTORS. ABOUT 300-700 MG DAILY COME FROM THE DIET, ON THE OTHER HAND GASTROINTESTINAL TRACT PLAYS IMPOR-TANT ROLE IN THE REABSORPTION OF CHOLESTEROL EXCRETED THROUGH THE BILE BY THE LIVER, THE AMOUNT OF WHICH TAKES 1000 MG. IT MEANS THAT ABOUT 1300-1700 MG CHOLE-S TEROL IS ABSORBED IN THE SMALL INTESTINE DAILY. THIS PROCESS IS INHIBITED BY EZETIMIBE, THE FIRST SELECTIVE CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITOR. THE ADMINISTRATION OF THIS DRUG TO THE ONGOING STATIN THERAPY RESULTS IN A 25% ADDITIONAL LDL-CHOLESTEROL DECREASE. THE DECREASED UPTAKE FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT TRIGGERS THE ENDOGEN CHOLE-S TEROL SYNTHESIS IN THE LIVER. WHEN THIS PROCESS IS INHIBITED BY STATIN, MORE IMPRESSIVE CHOLESTEROL DECREASING EFFECT CAN BE REACHED. SO WITH COMBINATION, WITH THE SIMUL-TANEOUS INHIBITION OF CHOLESTEROL ABSORPTION AND SYNTHESIS, A MORE SIGNIFICANT CHOLESTEROL LOWERING EFFECT CAN BE OBTAINED WITHOUT A SIGNIFICANT INCREASE IN THE RISK OF ADVERSE EFFECTS.

KEYWORDS: CHOLESTEROL, STATIN, EZETIMIBE, COMBINATION THERAPY

A plazma koleszterinkoncentrációja a táplálékkal bevitt külső koleszterin és a máj által termelt koleszterin mennyiségétől függ. A vér koleszterinszint csökkentésének lehetősége a táplálékkal bevitt mennyiség csökkentése, illetve a farmakológia csökkentése a máj koleszterinszintézisének gátlásával vagy a koleszterin bélből történő felszívódásának gátlásával. Utóbbi helyen nem csupán a táplálékkal odakerült mintegy napi 300–700 mg koleszterin szervezetbe történő kerülését tudjuk megakadályozni, hanem a máj által kiválasztott biliáris koleszterinét (mintegy 1000 mg) is (1). A jelen közleményben a koleszterin bélből történő felszívódásának és májban történő szintézisének mechanizmusát, ezek összefüggését és a farmakológia befolyásolás lehetőségeit tekintjük át.

A KOLESZTERIN-ANYAGCSERE

A táplálékkal felvett koleszterin hatása a lipidszintekre régóta foglalkoztatja a lipidanyagcsere szakembereit. Ezzel foglalkozó vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a táplálék 100 mg koleszterinje a szérumban koleszterinszint 0,1–0,13 mmol/l-rel történő emelkedését eredményezi. Mistry és mtsai. 37 egyént napi 6 tojással etettek 2 héten keresztül, és azt találták, hogy az átlag koleszterinszint 0,7 mmol/l-rel nőtt az alkalmazott kezelés során (2).

A táplálékkal felvett zsírok a tápcsatornában a lipázok hatására trigliceridre és zsírsavakra bomlanak. A zsírsavak ionizált és nem ionizált formái, az epe-savak és a koleszterin ún. micellákba rendeződnek. Ezen micellákban lévő zsírok a bélhámsejtek által kerülnek felvételre. A bélhámsejtbe jutott koleszterin szabályozza a sejt további koleszterinszintézisét azáltal, hogy csökkenti a HMG-CoA reduktáz és a HMG-CoA szintetáz aktivitását.

A bélhámsejtbe került koleszterin egy másik úton is képes szabályozni a sejt koleszterinszintézisét oly módon, hogy a liver X-receptorhoz (LXR) kötődve aktiválja a sejtmembránban az ABC-féhréj egy csoportjának az expresszióját, amelyeknek az a feladatuk, hogy a sejtől a lumen felé kipumpálják a fölös koleszterint. A felvett koleszterin legnagyobb része az acil-CoA-szintetáz enzim hatására eszterifiká-

lódik. Ez az eszterifikált koleszterin épül be a kilomikronba, és mint éretlen kilomikron megjelenik a nyirokutakban, ahol a keringésben lévő HDL-től apo-CII és apo-AIV partikulát vesz fel, és ezáltal éretté válik.

A szervezet által így felvett lipid az erek falához lehorgonyzott lipoprotein-lipáz hatására metabolizálódik, triglicerid-tartalma jelentősen csökken, és ún. maradék vagy remnant részecskévé válik, amelynek jelentős része a máj receptorán keresztül kerül felvételre, és ezen az úton befolyásolja a máj koleszterinszintézisét.

Számos szerző vizsgálatai igazolták azt, hogy a kilomikron remnantoknak igen jelentős szerepük van az érlelmesedés és a koszorúér-betegség kialakulásában (1, 3).

A HEPATIKUS KOLESZTERINSZINTÉZIS

A máj meghatározó szerepet játszik a koleszterin-egyensúly fenntartásában. A májsejtek koleszterintartalmát három tényező határozza meg. Az egyik a koleszterin felvétel a tápcsatornából, a másik májsejtek koleszterinszintézise, a harmadik a koleszterin epével történő májsejt általi kiválasztása.

A máj koleszterinszintézisének kezdeti lépése a durva endoplazmatikus retikulumban az apo-B100 és a koleszterin-szintézisével kezdődik. A sima endoplazmatikus retikulumban a diacyl-glycerol-acil-transzferáz hatására triglicerid képződik, amely az apo-B100-zal együtt a Golgi-rendszerbe jut, az ott lévő mikroszomális transzferprotein segítségével VLDL-lé alakul, majd ez a VLDL a májsejt felszínére ke-

rülve bejut a keringésbe. A máj által szintetizált koleszterin mennyisége naponta mintegy 900 mg. A májsejtben képződő koleszterin másik része az epével a tápcsatornába kerül, a harmadik része a májsejtben található 7 α -hidroxiláz hatására epesavvá alakul, és így kerül az epeutakba, majd a tápcsatornába. Ily módon tud a szervezet fölös koleszterintartalmától megszabadulni (1. ábra).

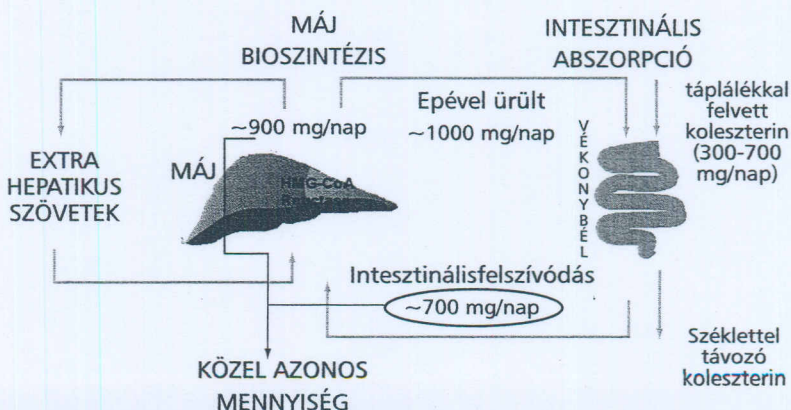
Az epével kiválasztott koleszterin mennyisége napi 1000 mg körül van. A táplálék koleszterintartalmával együtt naponta 1300–1700 mg koleszterin fordul meg a tápcsatornában és ebből mintegy 700 mg szívódik fel. Ez is azt mutatja, hogy a koleszterin-felszívódás gátlása jelentős szerepet játszhat a szérumban koleszterinszint szabályozásában (4).

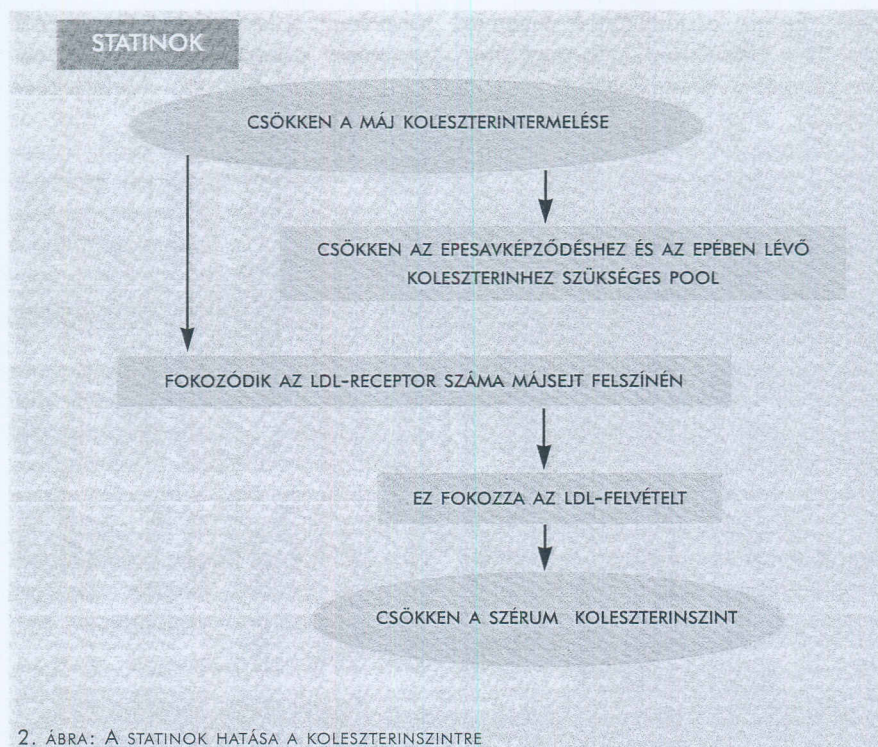
A STATINOK KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTŐ HATÁSÁNAK KORLÁTAI

A statinok a leghatékonyabb koleszterintermelést befolyásoló lipidcsökkentők. Hatásukat az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimének, a HMG-CoA-reduktáz gátlásán keresztül fejtik ki (2. ábra). Ezen hatás eredményeként csökken a máj koleszterintermelése, csökken az epesavképződéshez és az epében lévő koleszterinhez szükséges pool, fokozódik az LDL-receptorok száma a májsejt felszínén. Ez fokozza az LDL felvételét. Mindezek eredménye a szérumban koleszterinszint jelentős csökkenése.

A statinok alkalmazásakor, ha a kezdő dózissal nem sikerül a szükséges koleszterinszint-csökkentő hatást elérni,

1. ÁBRA: A KOLESZTERIN-ANYAGCSERE ÚTJAI





2. ÁBRA: A STATINOK HATÁSA A KOLESZTERINSZINTRE

dózisemelésre, titrálásra van szükség. A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy lipidcsökkentő hatás 2/3-át a statin kezdő dózisa felelős. Ezt követően a dózis megduplázása további 6%-os koleszterincsökkenést eredményez. Tehát a kezdő dózis kétszeresre emelése 6%-kal csökkenti a koleszterinszintet, és minden további dózis-duplázás még 6% körüli csökkenést eredményez. Ez azt jelenti, hogy a kezdő dózis háromszori duplázásával 18%-os további koleszterincsökkentő hatás érhető el (5).

A statinkezelés egyik korlátját jelenti az, hogy a magas kiindulási koleszterinértékű betegek jelentős részénél még a maximális dózis alkalmazása mellett sem érjük el a célértéket. Ugyanakkor a dózis emelésével nő a nemkívánatos hatások gyakorisága. A statinkezelés során a másik felvetődő gyakorlati probléma az, hogy a tartósabb statinkezelés alkalmazása során elért koleszterincsökkenés mértéke mérséklődhet a kezdetihez képest. Ezt az ún. „escape phenomenon”-nak hívjuk.

Ennek a háttérben egyrészt a beteg compliance csökkenése, amely diétahibát és a gyógyszer nem megfelelő alkalmazását foglalja magába, másrészt a statin tartós alkalmazása során a HMG-CoA-reduktáz indukciója, harmadrészt a citokróm-P450-enzim-indukció állhat (6).

KOMBINÁCIÓS KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

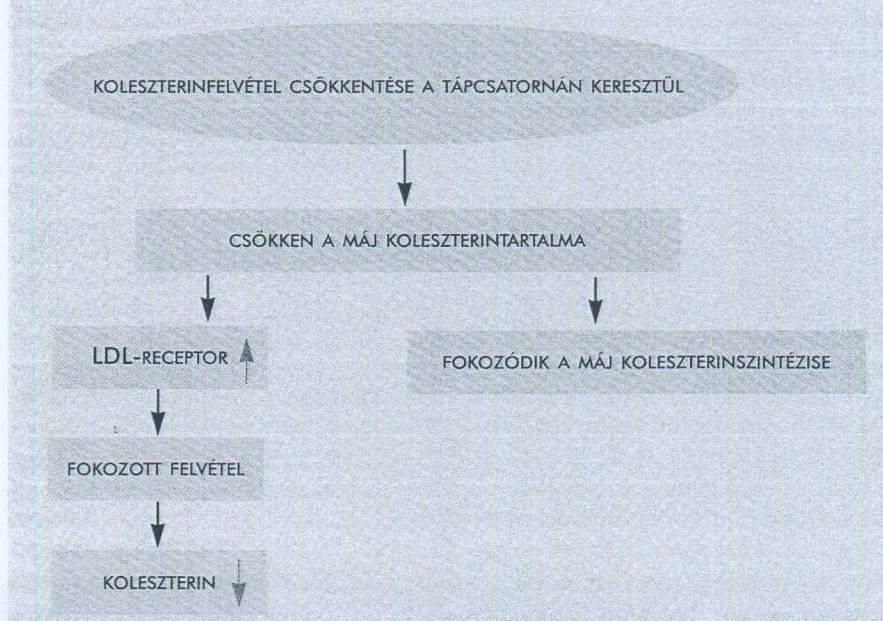
A kombináció a különböző támadásponton ható lipidcsökkentők együttes adását jelenti. Ezek közül azok az előnyösek, amelyeknél a gyógyszerek lipidekre kifejtett hatása összeadódik, míg a nem kívánt hatások nem lesznek gyakoribbak (7).

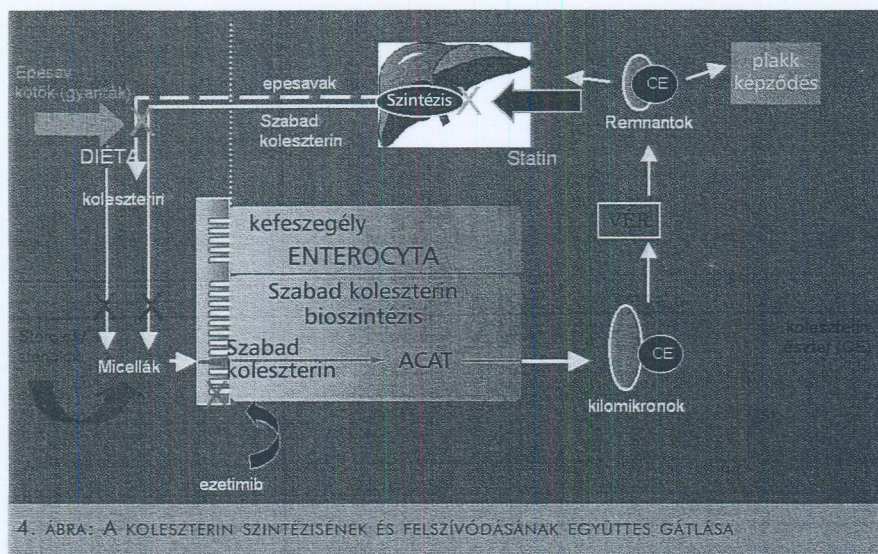
A bélből felszívódó koleszterin mennyiségének csökkenése a máj koleszterintartalmának csökkenését eredményezi

(3. ábra). Ez egyrészt a máj felszínén elhelyezkedő receptorszámot növelve elősegíti a keringésben lévő koleszterin fokozott felvételét, másrészt a csökkent máj koleszterintartalma fokozza a máj koleszterinszintézisét. A felszívódást gátló gyógyszerek az endogén szintézis szekunder fokozásán keresztül, valamint a májsejt felszínén lévő receptorok expresszióján keresztül kifejtett hatása ellentétes, és ez gyengíti ezen szerek szérumban koleszterinszint-csökkentő hatását. Ezért tűnik ideálisnak az a kombináció, amely a felszívódást gátló szerek mellett olyan lipidcsökkentőt alkalmaz, amely az általuk fokozott endogén szintézist csökkenti. Erre a legkézenfekvőbb az endogén koleszterinszintézist gátló statinok alkalmazása. A statin és a koleszterinfelszívódást gátló szer együttes alkalmazásával elkerülhető a statin titrálása, a kettős támadásponttal effektívebbé tehető a lipidekre kifejtett kedvező hatás, és csökkenthető a nem kívánt mellékhatások száma is.

A korábbi exogén koleszterinfelvételt módosító gyógyszerek, a cholestyramin és a colestipol, a gyakori gastrointesztinális mellékhatások és az egyéb gyógyszerekkel való kedvezőtlen kölcsönhatás, valamint a zsírban oldódó vitaminok felszívódásának gátlása és a trigliceridszintet emelő hatásuk miatt nem váltak be. A polymer colesevelam kezdő dózisa 6 tbl/nap (8). A növényi sterolok és stanolok koleszterinszintre gyakorolt hatása mérsékelt, és a zsír-

3. ÁBRA: A TÁPCSATORNÁN KERESZTÜL TÖRTÉNŐ CSÖKKENT KOLESZTERINFELVÉTEL HATÁSA A KOLESZTERIN-ANYAGCSERÉRE





ban oldódó vitaminok felszívódását gátolják (9). Ezért hiánypótló egy olyan gyógyszer, amely a koleszterinfelszívódást szelektíven gátolja és az előbb említett kedvezőtlen mellékhatásoktól mentes.

A KOLESZTERINFELVÉTELT SZELEKTÍVEN GÁTLÓ EZETIMIB

Az utóbbi évek kutatásai alapján sikerült kifejleszteni egy hatékony a bélhámsejtek szelektív koleszterin felvételét gátló gyógyszert az ezetimibet, amely a táplálkozással és a máj epekiválasztása útján a bélbe került koleszterinfelszívódását gátolja (4. ábra). A közelmúlt felismerése, hogy a szer a tápcsatornába kerülve a bélhámsejtekben a koleszterinfelszívódásban kiemelt szerepet játszó fehérje (Nie-

mann-Pick C1-Like 1 – NPC1L1 fehérje) gátlásával fejt ki hatását (10).

Az ezetimib a bélben glükuronizálódik, és ezt követően szívódik fel. Az ily módon keringésbe került forma percekben belül a portális plazmába és az epébe jut. Az ezetimib és a glükuronizált formája az enterohepatikus keringés eredményeként ismételtelen a bélbe, a fő hatás helyére kerül. Nem befolyásolta a triglicerid és a zsírsavak vitamintartalma felszívódását. Az enterohepatikus keringés miatt a hosszú félélettartam (24 óra) lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazását. Hatása az étkezéstől függetlenül jelentkezik, mindkét esetben azonos a farmakokinetikája, a citokróm-P450-re kismértékű hatást fejt ki. Az egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás során kimutatták, hogy nem befolyásolja szignifikánsan azok farmakokinetikáját (11).

Az eddigi vizsgálatok alapján a 10 mg ezetimib jól tolerálható, és ugyanolyan biztonságosnak bizonyult, mint a placebo alkalmazása (12).

Ezek a kedvező hatások önként felvetik azt a kérdést, hogy a leghatékonyabb koleszterincsökkentő-hatással rendelkező endogén koleszterinszintézist gátló statinok és a gasztrointesztinális traktusból a koleszterinfelszívódást szelektíven gátló ezetimib együttes alkalmazása milyen hatást fejt ki a lipidszintekre (4. ábra). A vizsgálatok azt mutatják, hogy az ezetimibet statinkezeléshez hozzáadva további 5%-kal emeli a HDL-szintet, 10%-kal csökkenti a trigliceridszintet és 25%-kal az LDL-koleszterint (13). A statinok kezdő dóziséval kombinálva az ezetimib olyan mértékű koleszterincsökkentő hatást fejt ki, mint a statinok maximális dózisában való alkalmazása monoterápiában. A hatékonyabb lipidcsökkentő kezelés az antihipertenzív kezeléshez hasonlóan megköveteli a kombinált kezelés alkalmazását. Eddig a lipidcsökkentő kombinált kezelés azért nem terjedt el széles körben, mert a korábbi lipidcsökkentők együttes alkalmazása jelentősen növelte a nem kívánt mellékhatásokat is. Az új szelektív koleszterinfelszívódást gátló ezetimib – reméljük – az előhírnöke azoknak az új lipidcsökkentőknek, amelyek kombinált alkalmazása a hatékony lipidcsökkentés mellett nem teszi gyakoribbá a mellékhatásokat. A szer nagy előnye, hogy bármilyen statinnal kombinálható, így egy ígéretes és hiánypótló szer kerül a gyógyítás palettájára.

IRODALOM

1. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolemia. Eur Heart J Supplements 2001; 3 (Suppl E): E2–5.
2. Mistry P, Miller NE, Laker M, et al. Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. Studies of low density lipoprotein receptor activity and HMG-CoA reductase activity in blood mononuclear cells. J Clin Invest 1981; 67: 493–502.
3. Paragh Gy, Romics L. Hyperlipidaemiák. Budapest: Medicina Kiadó; 2004.
4. Paragh Gy, Márk L, Czine Zs. A vér koleszterinszint-csökkentésének új lehetősége – a koleszterinfelszívódás és

szintézis együttes gátlásának klinikai jelentősége. Orv Hetil 2004; 145: 805–811.

5. Illingworth DR. Management of hypercholesterolemia. Med Clin North Am 2000; 4: 23–42.
6. Rubinstein A, Weintraub M. Escape phenomenon of low-density lipoprotein cholesterol during lovastatin treatment. Am J Cardiol 1995; 76: 184–186.
7. Márk L, Császár A. A lipidcsökkentő alkalmazása kombinált terápiában. Orvosi Hetilap 2002; 143: 1973–1978.
8. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al. Colesevelam hydrochloride (Cholestagel). A new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. Arch Intern Med 1999; 159: 1893–1900.
9. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Usitupa MJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hyper-

cholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. J Nutr 2000; 130: 767–776.

10. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004; 303: 1021–1024.
11. Heek M van, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. Eur Heart J 2002; 4 (Suppl J): J5–8.
12. Bays HE, Moore PB, Drehsbl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. Clinical Therapeutics 2001; 23: 1209–1229.
13. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002; 90: 1084–1109.