

Лекови во третман на хиперлипидемии

EBM Guidelines
22.4.2004

- Основни принципи
- Основни принципи во избор на лек
- Избор на лек спрема видот на хиперлипидемијата
- Статини
- Резини (холестирамин, холестипол)
- Гуар гум
- Фибрати (гемфиброзил, беафибрат и фенофибрат)
- Езетимиб
- Следење на пациентите
- Лабораториски испитувања
- Индикации за консултација со специјалист
- Литература

Основни принципи

- Уверете се дека е започнато со ефикасна диета и дека не може да се регулираат липидите без лекови
- Најважни групи се пациенти со атеросклероза и дијабетес мелитус
- Определете ги серумските холестерол, триглицериди и ХДЛ холестерол и пресметајте го ЛДЛ холестеролот пред да започнете со третман.
- Исклучете секундарна хиперхолестеролемија (хипотироза, нефротски синдром, анорексија невроза). Доколку причината за секундарна хиперхолестеролемија не може да се среди, третирајте ја истата како примарна.
- Кај пациенти со фамилијарна хиперхолестеролемија (серумски холестерол над 8 ммол/Л, ксантоми, фамилијарна историја), направете скрининг на најблиските членови на фамилијата
- Зголемен ЛДЛ холестеролот претставува најважно липидно пореметување каде статините се лек на избор [A](#).
- Триглицериди над > 4.5 mmol/l и низок ХДЛ холестерол се најважни пореметувања кај кои фибратите може да бидат лек на избор.

Основни принципи во избор на лек

- Најчесто употребувани се правастатин, симвастатин, ловастатин, холестирамин и гемфиброзил, кои се тестирани во рандомизирани двојно слепи студии со времетраење од најмалку 5 години. [A](#). Постојат и долготрајни студии за аторвастатин и флувастатин.

- Статините се најважна група од антихиперлипемичните лекови, доколку основното нарушување не е хипертриглицидемија во комбинација со низок ХДЛ холестерол.
- Резини и гуар се сигурни за време на бременост и кај деца бидејќи не се ресорбираат. Несаканите ефекти може да предизвикаат проблеми.

Избор на лек спрема видот на хиперлипидемија

Табела 1. Избор на лек спрема вид на дислипидемија

Вид на дислипидемија	Избор на лек
Изолирана хиперхолестеролемија (Фамилијарна)	Статини или во комбинација со езетимиб или со резин (доза на резин <20гр, за да се избегнат несаканите ефекти)
Зголемени холестерол и триглицериди	<ul style="list-style-type: none"> • Статин доколку триглицеридите се <4.5ммол.Л. • Фибрати со статин доколку дозата на сатин не е доволна (комбинирана терапија треба да ја евалуира специјалист)
Чиста хипертриглицидемија	<ul style="list-style-type: none"> • Намалување на телесна тежина, физичка активност, намален внес на алкохол и прости шеќери пред да се започне со лекови. Потребно е да се подобри метаболната контрола на дијабетесот. • Фибрати.
Хипотироидизам	Супституција со тироксин ги нормализира липидните пореметувања, доколку причината е хипотироидизам.

Статини

- Најважна група од антихиперлипемичните лекови.

Механизам на дејство

- Се базира на инхибиција на HMG-CoA редуктаза, што доведува до инхибиција на синтезата на холестерол во хепатоцитите. Бројот на ЛДЛ рецепторите се зголемува и е подобрена елиминацијата на ЛДЛ од крвта. Дел од механизмот се однесува преку ВЛДЛ и преку други механизми.

Ефикасноста

- LDL се намалува за 30–40%.
- HDL се зголемува за 5–15%.
- Триглицеридите се намалуваат за 10–30%.
- Комбинација на статини со резини може да има додатни ефекти [C](#).

Несакани ефекти

- Вообичаено, статините се добро толерирани, дури и кај постари пациенти.
- Серумските вредности на аминотрансферазата се покачува околу 2% кај пациентите.
- Серумската креатинин киназа не треба да се испитува рутински. Креатинин киназата се испитува, доколку пациентот се пожали на необјаслива миалгија или мускулни симптоми; Концентрации 10 пати над референтните вредности се сигнификантни. Инциденцијата на миопатијата е околу 0.5%.
- Инциденцијата на верифицирани мускулни несакани ефекти е под 0.1%.
- Ризикот за миопатија е зголемен со
 - Симултано користење на циклоспорин, фибрати, макролиди или коназол
 - Многу стари пациенти
 - Повеќе болести
 - Операции
 - хипотироидизам
- Поединечни случаи на полиневропатија се опишуваат со користење на статини.

Доза

- Подесете ја дозата спрема одговорот [A](#). Дулпирање на дозата доведува до дополнително намалување на холестеролот за 7%.
- Lovastatin: 20–80 mg
- Pravastatin: 20–40 mg/
- Simvastatin: 10–80 mg
- Fluvastatin: (20)–40–80 mg
- Atorvastatin: 10–80 mg
- Rosuvastatin: 10–40 mg

Резини (холестирамин, холестипол)

Механизам на дејство

- Резините ги апсорбираат жолчните киселини во цревата, превенираат нивна реасорпција и ја зголемуваат нивната екскреција во фецесот.
- Тие не ја зголемуваат екскрецијата на неутрални стероиди или масна малапсорпција

- Зголемената екскреција на жолчни киселини резултира во зголемување на метаболизмот на холестерол во жолчни киселини и понатамошно зголемување на ЛДЛ рецепторите и користење на холестерол во хепатоцитите.

Ефикасност

- Серумски вкупен и ЛДЛ холестерол се намалува за 15-30%.
- Серумските триглицериди може благо да се покачат

Доза

- Холестирамин 16-32 г/ден
- Холестипол 20-40 г/ден

Несакани ефекти

- Цревни симптоми: констипација, наузеја, епигастрична болка
- Недостаток на витамини растворливи во масти и недостаток на фолна киселина

Интеракции

- Може да биде пореметена апсорпцијата на следниве лекови. Овие лекови треба да се земаат еден час пред или 4 часа по земањето на резините.
 - Дигоксин
 - Тироксин
 - Варфарин
 - Тиазидни диуретици

Гуар гум

Механизам на дејство

- Гуар гум (врзувач на жолчни киселини) се диететски влакна кои не се апсорбираат-галактоманан, Механизмот на акција е сличен на резините. Гуар гум ја зголемува екскрецијата на неутралните стероиди во фецесот.

Ефикасност

- Намалување на вкупен холестерол и ЛДЛ холестерол за 10-15%. ХДЛ и триглицериди остануваат непроменети.
- Гуар гум е соодветен како алтернативна кај хиперхолестеролемија асоцирана со дијабетес како додаток на диета или тешка хиперхолестеролемија комбинирана со статини или фибрати.

Доза

- 5 г 2-5 пати на ден

Несакани ефекти

- Околу 30% од пациентите имаат несакани ефекти
- Абдоминална дистензија, диареа

Фибрати (гемфиброзил, безафибрат и фенофибрат)

Механизам на дејство

- Фибратите делуваат преку нуклеарниот ППАР (пероксизом пролифератот активирачки рецептор) кој го регулира липидниот метаболизам.

Ефикасност

- Триглицеридите се намалуваат за 20-70%
- ХДЛ холестеролот се зголемува за 10-25%
- ЛДЛ холестеролот се намалува доколку почетната концентracија е висока.

Несакани ефекти

- Умерени абдоминални и цревни иритации
- Мијаглија и зголемена креатинин киназа
- Можност за формирање на камења во жолчката
- Зголемени трансминази
- Ретенција на течности, развој на мамарно ткиво и импотенција се ретки.

Интеракции

- Лекови кои се поврзуваат со протеини се ослободуваат и нивната концентracија се зголемува (варфарин, сулфонилуреја)

Контраиндикации

- Тешко ренално или хепатално нарушување, болести на жолчно кесе.

Доза

- Gemfibrozil: 600–1200 mg/ден поделени во 2-3 дози
- Bezafibrate: 400 mg × 1 на ручек

- Fenofibrate: 200 mg × 1 со оброк

Езетимиб

- За пациенти кај кои хиперхолестеролемијата не може да се лекува со статини или ефектите се недоволни, езетимиб е добар избор.

Механизам на дејство

- Превенира апсорпција на холестерол од тенките црева.
- Во комбинација со статинин, ефектот е зголемен, при што се превенира синтезата на холестеролот

Ефинакност

- Како монотерапија, го намалува ЛДЛ холестеролот за 18-19%, триглицеридите за 4-11%, и ја зголемува концентрацијата на ХДЛ холестеролот за 2-3%
- Во комбинација со статини и големи дози на статини го намалува нивото на холестеролот

Доза

- 10 мг/ден

Несакани ефекти

- Направените студии покажуваат многу малку несакани ефекти.

Следење на пациентите

- Липидите треба да се проверат по 1-2 месеци, а потоа на 3-6 месеци а потоа еднаш годишно, доколку е потребно.
- Почекајте го ефектот за 3-6 месеци, пред да промените терапија.
- Видете дали сте ги постигнале таргет вредностите на липидите [1](#).

Лабораториски испитувања

- Статини: серумски АЛТ треба да се определи по 1-2 месеци. Благо покачување (2пати) на серумска АЛТ е индикација за следење, но не е потребно прекинување на лекот. Кај необјаслива миалгија проверете креатинин киназа.
- Фибрати: АЛТ или АСТ и алкална фосфатаза се проверуваат по 1-2 месеци, а потоа на 6-12 месеци. Доколку се користат со статини,

АЛТ треба да се проверува на 3-4 месеци. Доколку се појави миалгија постојано треба да се определува серумската киназа.

•

Индикации за консултација со специјалист

- Потреба за комбинирана терапија
- Липидно пореметување комбинирано со друго комплицирано заболување
- Серумски триглицериди на 10 ммол/л или над 5 ммол/л покрај третманот.
- Многу висок серумски холестерол (над 15ммол/Л)
- Ишемично срцево заболување или ксантоми кај деца или адолесценти

Поврзана евиденција

- Постои мало намалување на ризикот за исхемично срцево заболување во првите две години по намалување на холестеролот. Намалување на серумскиот холестерол за 10% го намалува ризикот за КВБ за 54%, на возраст од 40 год., за 39% на возраст од 50год, 27% на возраст од 60год., 20% за возраст од 70год., и 19% за возраст од 80 год [А](#).
- Овие лекови, особено статините се ефикасни за пациенти со ренално нарушување [С](#).
- Флувастатин, микроенизиран фенофибрат и симвастатин се најефикасни лекови за намалување на односот на вкупниот холестерол/ХДЛ [С](#).
- Фенофибрат ги намалува триглицеридите, вкупниот холестерол и ЛДЛ холестеролот [А](#).
- Лукот има мал и краткотраен ефект врз намалувањето на липидите и антиагрегационен ефект [В](#).
- Поедноставувањето на користењето на лековите со информација за пациенти, едукација, начин на живот може да го подобрат ефектот на овие лекови [С](#).

Литература

1. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1999;19:187–195
2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-993524. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389

4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357
6. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153–62
7. Schechtman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies. *Ann Intern Med* 1996;125:990–1000
8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-978010. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
9. Illingworth DR, Tobert JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994;16:366–384
10. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-940339. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
11. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995;29:743–759
12. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952141. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
13. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocr* 1996;44:643–649
14. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961280. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
15. Law MR, Wald N, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease. *BMJ* 1994;308:367–372
16. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-948027. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
17. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Lipid lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney International* 1995;48:188–198
18. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-951884. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software

Authors: Timo Strandberg and Hannu Vanhanen

Article ID: ebm00527 (024.056)

© 2005 Duodecim Medical Publications Ltd