

## B.) BEHANDLING AV HYPERLIPIDEMI APEX/BVLP (CN VT 2006)

**Fråga:** Vilka skall *undersökas*?

**Svar:** Personer med:

- A.) **Manifest** kranskärslsjukdom eller annan atherosklerotisk kärlsjukdom, oavsett ålder och kön.
- B.) Övriga **tillstånd med hög risk** för atherosklerotisk hjärt- eller kärlsjukdom såsom:
  - Diabetes mellitus typ 2
  - Rökning
  - Hypertoni
  - Övervikt, framför allt **bukfetma**
  - Kronisk njursjukdom
- C.) **Familjär ansamling:**
  - Förekomst hos föräldrar, syskon och/eller barn, av atherosklerotisk hjärt-kärl-sjukdom som debuterat tidigt, före 65 års ålder
  - Förekomst hos föräldrar och/eller syskon av **uttalad hyperkolesterolemi**

**\*NB:** “*Ingen anledning till generell befolkningsinriktad screening!*”\*

**Fråga:** Vad mäter man?

S-kolesterol: Önskvärd nivå  $\leq 5.0$  mmol/l

Hyperkolesterolemi:

**Svar:**

- lätt: 5.1-6.4 mmol/l

a.) - Total-/S-kolesterol:

- måttlig: 6.4-7.9 mmol/l

- uttalad:  $\geq 8.0$  mmol/l

b.) - HDL-kolesterol, (kvinnor: 0.9-2.2 mmol/l; män: 0.6-1.8 mmol/l)

c.) - Triglycerider (hypertriglyceridemi  $>2.3$  mmol/l)

Vilket ger: **Beräknat "LDL-kolesterol"; "LDL"**

(= relation mellan total-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider) med hjälp av

**"Friedewalds formel":**

LDL-kolesterol = "*farligt kolesterol*" = S-kolesterol – HDL-kolesterol – [0.45 x S-TG]

- **Patologiska värden dokumenteras med förnyade prover.**
- **Utökad miniutredning för att utesluta sekundär hyperlipidemi**

## BEHANDLING:

### Generellt mål:

“Genom att med olika åtgärder interferera med lipoproteinomsättningen så att halterna av S-kolesterol och LDL-kolesterol reduceras”

## I.) LIVSSTILSMODIFIERANDE ÅTGÄRDER:

- 1.) - **Kost** (som vid diabetes mellitus, hypertoni och övervikt, "dvs som hela befolkningen ständigt borde inta"(!)):

- **Mindre av:**

- Fet ost, grädde, feta desserter
- Hårda matfetter som hushållsmargarin och smör
- Feta kött- och charkuteriprodukter
- Snacks, kaffebröd, socker och godis
- *Undvik kokkaffe!*

- **Mer av:**

- Grönsaker och rotfrukter
- Fukt och bär
- Bröd - gärna fiberrikt - pasta, ris, gryn
- Mjukt el flytande matfett, t ex mjuka bordsfetter, raps- eller olivolja
- Flytande margarin
- Fisk och magert kött

- 2.) - **Viktreduktion** (även *moderat nedgång av betydelse!*)

- 3.) - **Motion**

Upprepad och regelbunden motion, minst 2-3 ggr per vecka, gärna av måttlig intensitet under 1/2 - 1 timme

- 4.) - **Rökning och alkohol**

Sluta röka (*stark riskfaktor!*)

*Måttliga mängder* alkohol synes ha en *gynnsam* effekt på risken för kardiovaskulära komplikationer.

## II.) FARMAKOLOGISK BEHANDLING

### LIPIDSÄNKANDE LÄKEMEDEL:

1. **Statiner**
2. **Fibrater**
3. **Ezetimib**
4. **Nikotinsyra**
5. **Resiner**
- ((6. **Omega-3-fettsyror - naturläkemedel!))**

## 1.) STATINER

*Förstahandspreparat*

**Princip:** "Kolesterolsynteshämmare".

"HMG-CoA-reduktashämmare":

Kemi: Aromatisk ringstruktur.

*Mevastatin* isolerades från penicillinkulturer 1976 och visade sig kompetitivt hämma enzymet HMG-CoA-reduktas, vilket är det hastighetsbegränsande enzymet vid kolesterolsyntesen:

Katalyserar det tidiga steget 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A ---> -± mevalonsyra. (Namnet "*mevastatin*": "*hejdar mevalonsyra*")

**Aktuella preparat:**

Numera användes fem st förbättrade mevastatin-analoger:

**simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.** Tabletter.

**Effekter:**

Hämningen av leverns kolesterolsyntes ---> *minskad halt av LDL-kolesterol*

Kompensatoriskt ökat uttryck av hepatiska LDL-receptorer ± *ökat LDL-clearance*

**Biverkningar:** GI-besvär, insomni, exantem, lätta muskelsmärtor

**OBS: RHABDOMYOLYS!** - risk för njursvikt

## 2. FIBRATER

*Huvudsakligen som tilläggspreparat (med statin)*

**Princip:** "Troligen multipla, oklara mekanismer". Stimulerar bl a genetiska uttrycket av vissa apoproteiner vars nettoaktivitet leder till sänkta VLDL- och LDL-halter?...

Kemi: En- el två-ring-strukturer (smörsyrederivat).

Ursprungssubstans: klofibrat (**klorofenoxyisobutyrat) 1962 (Atromidin)**

**Aktuella preparat:**

Tre st klofibrat-analoger: **bezafibrat, gemfibrozil** (tabl) och **fenofibrat** (kaps).

**Effekter:**

*Minskad halt av VLDL (via stimulering av lipoproteinlipas?)*

*Minskad halt av LDL-kolesterol (via PPAR-alpha-medierad ökning av LDL-storlek? (PPAR-alpha = Peroxisome-Proliferation-Activated Receptor Alpha)*  
*Även höjningar av HDL-kolesterol*

**Biverkningar:**

*Gastrointestinala biverkningar* såsom buksmärtor, illamående och diarré.

Ökad risk för *gallstenssjukdom*.

### 3.) EZETIMIB

*Nytt tilläggspreparat*

**Princip:** "Kolesterolupptagshämmare".

Kemi: komplex ringstruktur.

Hämmar selektivt upptaget av kolesterol i tunntarmens tarmludd via oklar mekanism.

**Aktuellt preparat:** Ezetrol®. Tablett

**Effekter:**

Minskad tillgänglighet av kolesterol från tarmen --->

*-/ minskad halt av LDL-kolesterol*

**Biverkningar:**

Tolereras *per se* mkt väl. Givet tillsammans med statiner påminner biverkningsbilden om när statiner administreras ensamma.

### 4. NIKOTINSYRAPREPARAT

*Huvudsakligen tilläggspreparat (med statin)*

**Princip:** "Troligen multipla, oklara mekanismer". Lipolyshämning minskar tillgången på FFA till levern ---> indirekt minskad LDL-produktion?...

Minskar dessutom uttrycket av vissa LDL-specifika apoproteiner?

Kemi: niacin - liten ringstruktur. (Utgör även ett B-komplex-vitamin: vitamin B3! Effekterna på lipidmetabolism dock ej relaterade till detta) Visades 1955 ha hypolipemiska egenskaper.

Således äldre preparattyp. Är fortfarande användbart alternativ - även som förstahandspreparat.

**Effekter:**

*minskad halt av LDL-kolesterol*

*minskad halt av TG*

*kan höja halten av HDL-kolesterol*

**Aktuellt preparat:**

**Nikotinsyra:** Nytt depot-preparat: Niaspan®

**Biverkningar:**

*Intensiv flush* som kan försvåra användningen. Uppträder framför allt initialt. Kan minskas genom långsam dosökning och fördosering med ASA. Dyspeptiska besvär är också vanliga. *Hudsymptom:* klåda och hyperkeratos.

## 5. RESINER

*Tilläggspreparat*

**Princip:** "Gallsyrabindare"

Sällan som monoterapi. *Ofta som kombinationstillägg till statiner.*

Kemi: Stora anjonhartser/anjonbytare som ursprungligen utvecklades för att kupera klåda hos patienter med obstruktiv leversjukdom.

Lång polymer som *ej absorberas*, därför inga systembiverkningar!

Binder kolesterolinnehållande gallsyror i tarmen - genom att byta ut kloridjoner mot gallsyror - och bryter deras enterohepatiska kretslopp ---> *minskad koncentration av LDL-kolesterol i plasma.*

**Aktuella preparat:**

**Kolestyramin** och **kolestipol**. Dospulver (dosgranulat).

**Effekter:**

*Sänkta LDL-halter*

*HDL-kolesterol stiger något.*

**Biverkningar:**

Uttalade GI-biverkningar. Kan vara besvärliga att ta pga *obehaglig smak och konsistens*. Vanligt med *förstoppning, illamående och diffusa magbesvär*.

Detta kan ofta motverkas genom en långsam dosökning och noggranna instruktioner om beredning och dosering samt genom tillägg av bulklaxativ vid behov.

## [[[6. OMEGA-3-FETTSYROR / "FISKOLJOR"]]]

OBS: Fiskolja utgår ur rekommendationerna 2005 pga brist på dokumenterade effekter.

Kemi: Fettsyror: Eicosapentaensyra, docosahexaensyra-etylester.

"Naturläkemedel - ('fiskar får ju ej hjärt-kärl-sjukdomar...')"

**Aktuella preparat:**

*Handelspreparat:* Triglycerid- och etylesterkoncentrat med omega-3-fettsyra-innehåll från 12 - 90%. Kapslar. Flytande. (I Norge finns reg preparatet "Omacor")

**Effekter:**

Omega-3-fettsyror har ffa en *triglyceridsänkande effekt*.

Omdiskuterade effekter på LDL- och HDL-kolesterol

**Biverkningar:**

Gastrointestinala biverkningar är vanligast.

***Möjliga tänkbara framtida preparat(?):***

- **Antioxidantia**??? Mot LDL-receptoroxidation?? - C-vitamin, beta-karoten, alfa-tokoferol?
- **Östrogen**??? I övergångsåldern sker en ändring av lipiderna i mer atherogen riktning. -
- **"Bantningspreparat"**??? - Orlistat = Xenical®?
- **Antihypertensiva**??? - Kalciumkanalblockerare?
- **"Stabilisera placket"**
- **"Glatt-muskel-proliferationshämmare"**