

Düslipideemia ravi

Vaatamata suurele arengule südame-veresoonkonnahaiguste ennetuse vallas, püsivad kardiovaskulaarhaigused ja nendest tingitud tüsistused endiselt kogu maailmas surmapõhjustena esirinnas.



KATI PAAL
perearst
Karulaugu
Tervisekeskus

Prospektiivsed epidemioloogilised uuringud on kindlaks teinud, et nii kolesterooli kui ka triglütseriidide kõrge tase on seotud koronaarhaiguse riskiga, sealhulgas on risk meestel suurem kui naistel. Sekkumisuuringud statiinidega on näidanud, et südameinfarkti läbipõdenud või stenokardiaga patsientidel väheneb statiinravi mõjul nii kardiovaskulaarne haigestumus, kardiovaskulaarne surremus kui ka üldsuremus (sekundaarne ennetus).

Esmast ennetust käsitlevad uuringud on näidanud, et statiinravi vähendab haigestumust ja suremust koronaarhaigusesse umbes kolmandiku võrra. Muudetavatest riskifaktoritest, nagu suitsetamine, hüpertensioon, diabeet ja rasvumine, on düslipideemia kõige tugevamalt seotud müokardiinfarkti tekkeriskiga. Kardiovaskulaarse riski suurenemine on seotud eelkõige madala tihedusega lipoproteiini (LDL) taseme tõusuga, mistõttu on düslipideemia

ravimine kardiovaskulaarsete haiguste esmase ja sekundaarse ennetamise alus.

Plasma lipoproteiinid transpordivad lipiide kudedesse energia kasutamise eesmärgil, lipiidide ladustamiseks ning steroidhormoonide ja sapphapete tootmiseks. Lipoproteiinid koosnevad esteriseeritud ja mitte-esteriseeritud kolesteroolist, triglütseriididest, fosfolipiididest ja proteiinikomponentidest (apolipoproteiinid), mis toimivad struktuursete osadena, liganditena, rakude retseptoritega seondumiseks ning ensüümide aktivaatorite/inhibiitoritena. Veres leidub kuut tüüpi lipoproteiine: külmikronid, väga väikese tihedusega lipoproteiin (VLDL), keskmise tihedusega lipoproteiin (IDL), väikese tihedusega lipoproteiin (LDL), lipoproteiin (a) [LP(a)] ja suure tihedusega lipoproteiin (HDL).

Definitsiooni järgi mõistetakse düslipideemia all LDL-kolesterooli algtaset üle 3,0 mmol/l või triglütseriidide taset üle 1,7 mmol/l või HDL-kolesterooli meestel < 1,0 mmol/l ja naistel < 1,2 mmol/l.

Praeguste teadmiste kohaselt esineb lineaarne seos ateroskleroosi ulatuse ning LDL-kolesterooli taseme vahel, seega on peamine düslipideemia ravi eesmärk LDL-kolesterooli taseme langetamine. Hiljutised PCSK-9 inhibiitorite uuringud (nt FOURIER) ei ole tuvastanud LDL-kolesterooli taseme piiri, millest madalamal tekiksid kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, seega kehtib LDL-kolesterooli taseme kohta endiselt seisukoht "mida madalam, seda parem". Düslipideemia ravi eesmärgid Euroopas lähtuvad ESC (European Society of Cardiology) soovist: väga suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidel on soovitatav LDL-kolesterooli tase alla 1,4 mmol/l.

Patsiendi hindamine enne raviga alustamist

Düslipideemia ravi alustatakse vastavalt patsiendi kardiovaskulaarsele riskile, hinnates riski surra kardiovaskulaarhaigusesse järgmise kümne aasta jooksul, tuginedes SCORE'i riskitabelitele või teistele riskikalkulaatoritele.

Suure riskiga on kõik juba ilmnenud koronaarhaigusega patsiendid (varasem müokardiinfarkt, stenokardia, anamneesis perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika (PTKA) või aortokoronaarne šunteerimine), samuti kõik muu aterosklerootilise veresoonkonnahaigusega patsiendid (*claudicatio intermittens*, läbipõetud ajuinfarkt/TIA, karotiidstenoos). Koronaarhaiguse suhtes suure riskiga on ka diabeetikud, hüpertoonikud, kroonilise neeruhaigusega patsiendid (eGFR alla 60 ml / min / 1,73 m²), rasvunud patsiendid ja suitsetajad, samuti need, kelle lähisugulastel on enne

“Praeguste teadmiste kohaselt esineb lineaarne seos ateroskleroosi ulatuse ning LDL-kolesterooli taseme vahel, seega on peamine düslipideemia ravi eesmärk LDL-kolesterooli taseme langetamine.

60. eluaastat diagnoositud ateroskleeriline südame-veresoonkonnahaigus või raske hüperkolesteroleemia (üle 8 mmol/l).

Oluline on alati hinnata patsiendi KMI-d, mõõta vererõhku ning uurida elustiili ja kehalise aktiivsuse kohta. Enne ravi alustamist tuleb alati välistada sekundaarne düslipideemia. Sagedasim sekundaarse düslipideemia põhjus on hüpoteeroseos – see on oluline tuvastada, sest türoksiini asendusravi normaliseerib lipiidide kõrvalekalde.

Sekundaarse düslipideemia taga võib olla ka nefrootiline sündroom, kolestaas, anoreksia, äge intermitteeruv porfüüria, hüpopituitarism, alkoholi kuritarvitamine, insuliiniresistentsus, diabeetiline ketoatsidoos, ureemia, Cushingi sündroom, paraproteineemid, maksahaigused. Kui sekundaarse hüperkolesteroleemia põhjust ei saa mõjutada, tuleb patsienti ravida, nagu oleks tal primaarne hüperkolesteroleemia.

Düslipideemia medikamentöösne ravi

Düslipideemia mittemedikamentöösse ravi printsiibid kattuvad suurel määral üldiste tervisliku eluviisi soovitusetega. Kõige suurem ja tähtsam eesmärk on saavutada patsiendi elustiilimuutus. Küllastunud rasvade ja üldrasva koguse vähendamine menüüs annab hea positiivse efekti, transrasvhappeid peaks toidus täielikult vältima. Lisatud suhkruga toitude ja jookide (eriti karastusjookide) tarbimisest tuleks loobuda, eriti ülekaalulised, hüpertriglütserideemiaga, metaboolse sündroomiga ja diabeediga patsiendid.

Toidusedelis tuleks eelistada täisteratooteid, kala (eriti rasvast kala), köögivilju, juurvilju, kaunvilju, puuvilju, oliiviõli ja rapsiõli. Vähendada tuleb soola tarbimist (soovitav kogus on alla 5 g päevas), eelistada värsked või külmutatud toite.

Pisav kehaline aktiivsus on olulisem kui kaalunumbri alandamine, soovitatav on liikuda iga päev vähemalt 30 minutit. Lipiidide profiilile mõjuvad soodsalt kõndimine, jalgrattasõit, ujumine, sörkjooks, suusatamine. Kaalulangetust peaks soovitada alates KMI-st üle 27. Alkoholi tarbimine peaks olema mõõdukas (alla 10 g päevas nii meestel kui ka naistel) ning patsiente tuleks motiveerida suitsetamisest loobuma.

Ravi üldeesmärk on hoida plasmas väikese tihedusega lipoproteiinide (LDL-kolesterooli ehk LDL-C) sisaldus alla 3,0 mmol/l (suure riskiga isikutel alla 2,5 mmol/l ja väga suure riskiga isikutel alla 1,8 mmol/l, kui see on võimalik). Suure tihedusega lipoproteiinide (HDL-kolesterooli) või triglütseriidide sisalduse muutmine plasmas ei ole ravi eesmärk, kuid neid mõõdetakse riski hindamiseks.

Sihtväärtused on järgmised.

- HDL-kolesterooli sisaldus plasmas meestel $\geq 1,0$ mmol/l ja naistel $\geq 1,2$ mmol/l.
- Plasma triglütseriidid $\leq 2,0$ mmol/l.
- Kolesterooli ja HDL-kolesterooli suhe plasmas $< 4,0$.
- Hüpertriglütserideemia korral peab plasma triglütseriidide sisaldus olema alla 10 mmol/l, et vähendada pankreatiidiriski.

Peale toitumis- ja elustiilimuutuse elluviimist oleks soovitatav kontrollida kolesteroolisisaldust veres uuesti 2–3 kuu möödudes. Kui sihtväärtuseid ei ole vaatamata muutustele igapäevaelus saavutatud, on üldiselt alati näidustatud medikamentöösse ravi rakendamine (edasiste kontrollmõõtmiste määramise asemel), eriti kui patsiendil on koronaarhaigus.

Statiinid

Medikamentöösse ravi nurgakivi on ravi statiinidega. Statiinide peamine toime põhineb HMG-CoA reduktaasi inhibeerimisel, mis viib kolesterooli sünteesi inhibeerimiseni hepatotsüütides. LDL-i retseptorite arv hepatotsüütidel suureneb ning LDL-i eliminatsioon verest kasvab.

26 randomiseeritud kontrollitud uuringut hõlmav metaanalüüs näitas iga statiinraviga saavutatud 1 mmol/l LDL-C languse kohta oluliste vaskulaarsete haigestumiste (müokardiinfarkt, fataalne koronaarhaigestumine, insult või koronaar-revaskulariseerimine) vähenemist 22%, südame isheemiatõve surmade vähenemist 20%, insultide vähenemist 17% ja üldsuse vähenemist 10% võrra viie aasta jooksul. Statiinide toimel väheneb keskmiselt LDL-i sisaldus 30–40%, triglütseriidide sisaldus 10–30%, HDL-i sisaldus suureneb 5–15%.

Kasutusel olevad statiinid ning nende ööpäevased annused:

- atorvastatiin 10–80 mg,
- fluvastatiin (20–)40–80 mg,
- pravastatiin 20–40 mg,
- simvastatiin 10–40 mg,
- rosuvastatiin 10–40 mg,
- lovastatiin 20–80 mg.

“Ravi üldeesmärk on hoida plasmas väikese tihedusega lipoproteiinide (LDL-kolesterooli ehk LDL-C) sisaldus alla 3,0 mmol/l (suure riskiga isikutel alla 2,5 mmol/l ja väga suure riskiga isikutel alla 1,8 mmol/l, kui see on võimalik).

Viimasel kümnendil on tehtud mitmeid uuringuid selle kohta, kas lipiidide profiili määramiseks peaks patsient olema 8–12 tundi söömata või mitte. Ollakse üksmeelel, et see pole vajalik ega mõjuta analüüsitulemusi olulisel määral.

Annust tuleb kohandada vastavalt ravivastusele. Annuse kahekordistamine tagab plasma kolesteroolisisalduse edasise vähenemise 7% võrra. Statiinide farmakokineetika on erinev, atorvastatiin ja rosuvastatiin on pika poolestusajaga

(20 tundi), simvastatiini poolestusaeg on 12 tundi, ülejäänutel 1–4 tundi. Kuna kolesterooli süntees toimub peamiselt öösel, on soovitatav ravimi manustamine õhtuti (eriti lühema poolestusajaga preparaatide puhul). Pravastatiini peaks võtma tühja kõhuga, kuna toit vähendab ravimi imendumist.

Enamik statiine metaboliseerub tsütokroom P450 isoensüümide vahendusel, mistõttu on soovitatav enne ravi alustamist ja ravi vältel dünaamiliselt hinnata maksa funktsiooni. Kui ALT-i tase ületab kolmekordselt normi ülempiiri, on soovitatav ravi statiinidega katkestada ja korrata analüüsi 4–6 nädala möödudes. Kui ALT-i tase jääb endiselt kõrgenenuks, tuleks otsida muid kõrvalkalde põhjuseid.

CURVES-i uuringus võrreldi erinevate statiinide toimet lipiidide profiilile. Uuring näitas, et LDL-i, üldkolesterooli ja triglütseriidide tase langes atorvastatiini kasutamisel rohkem kui simvastatiini, pravastatiini, lovastatiini ja fluvastatiini kasutamisel. Samas tõusis simvastatiini kasutajatel HDL-i tase rohkem kui atorvastatiini tarvitajatel. STELLAR-i uuring näitas atorvastatiini ja rosuvastatiini efektiivsust LDL-i taseme langetamisel. Uuringus selgus ka, et rosuvastatiini, simvastatiini ja pravastatiini annuste suurenemisel tõusis ka HDL-i tase, kusjuures rosuvastatiin avaldas neist suurimat mõju. Samas langes atorvastatiini annuste suurenedes HDL-i tase.

Aasia elanikkonnaga seotud uuring DISCOVERY näitas, et rosuvastatiini tarvitajate seas oli võrrelduna atorvastatiini tarvitajatega rohkem neid, kes saavutasid 12. ravinädalal LDL-i ja üldkolesterooli ravieesmärgid.

Ka aastatel 2007–2012 toimunud 1542 diabeetikut hõlmanud uuringus leiti, et rosuvastatiin annuses 10 mg oli LDL-C taseme langetamisel efektiivsem (28,59%), järgnesid simvastatiin 20 mg (16,7%), atorvastatiin 20 mg (15,9%) ja pravastatiin 20 mg (11,59%). Kõik statiinid olid ohutud ning kõrvaltoimeid lihaskaebuste ja maksafunktsiooni suhtes esines vähestel. Ohutuimaks osutus atorvastatiin, kuna selle tarvitajatel esines kõige vähem mikroalbuminuuriat.

Väga suure südame- ja veresoonekonnahaiguste riski korral tuleks eluviisimuutuseid ja statiinravi alustada üheaegselt. Kuigi statiinid on üldiselt hästi talutavad, võivad need 5–10%-l patsientidest põhjustada lihaskõrvaltoimeid, harvem

esineb teisi kõrvaltoimeid, nt kõhukaebuseid. Oluliste lihaskõrvaltoimete esinemissagedus on siiski väike (< 0,1%).

Müopaatia teket soodustab teatud ravimite tarvitamine (nt tsüklosporiin, fibraat, makroliidid või asoolid), geneetiline eelsoodumus, kõrge iga ja kaasuvad haigused. Kui patsiendil esinevad ebaselge põhjusega lihassümptomid, võiks määrata plasma kreatiinihinda (CK)

tega tegelemine. Eriti tuleks tähelepanu pöörata hüpertensiooni ravile, glükoosi ainevahetuse reguleerimisele ja hüpotüreoidismi asendusravile.

Kardiovaskulaarsete sündmuste esinemissagedus suureneb meestel pärast 65. ja naistel pärast 75. eluaastat. Insuldi või müokardiinfarktijärgse sekundaarse ennetusega käib kaasas kohustuslik statiinravi, et vähendada korduvate kar-

“ Kuigi statiinid on üldiselt hästi talutavad, võivad need 5–10%-l patsientidest põhjustada lihaskõrvaltoimeid, harvem esineb teisi kõrvaltoimeid, näiteks kõhukaebuseid. Oluliste lihaskõrvaltoimete esinemissagedus on siiski väike (< 0,1%).

väärtust, oluliseks peetakse CK kontsentratsiooni neli korda üle referentsvahemiku ülemise piiri. Sel juhul on soovitatav statiinravi kuni kuueks nädalaks katkestada. Samas on statiinidest põhjustatud lihassümptomid võimalikud ka ilma CK kontsentratsiooni suurenemiseta.

Lihaskõrvaltoimeid tekkimisel tasub raviannust vähendada või proovida statiini, millel on mõni muu metaboolne rada kui tsütokroom 3A4, näiteks fluvastatiin, pravastatiin või rosuvastatiin. Alternatiiv on ravimi vahetamine teise rühma preparaadiga vastu (resiin, esetimiib) või kombineerida ravimeid (nt statiin + esetimiib), kusjuures statiini annust võib vähendada.

Eakate, üle 75-aastaste patsientide puhul tuleb ravimite väljakirjutamisel alati arvestada ealisi iseärasusi, kaasuvaid haiguseid, tarvitavate ravimite koostoimeid ning võimalikku kognitiivset düsfunktsiooni, eakatel esineb sagedamini ravimi kõrvaltoimeid. Kõige olulisem südame-veresoonekonnahaiguste ennetamise viis eakatel on tervislike eluviiside propageerimine ja riskiteguri-

diovaskulaarsete sündmuste riski. Kui anamneesis on läbipõetud müokardiinfarkt ja patsient on statiinravi saanud juba varasemalt, võib eaka patsiendi ravidoosi vähendada väikseima toimiva annuseni.

Esetimiib

Kolesterooli imendumise inhibiitoritest on esetimiib 10 mg ööpäevas teise valiku ravim lisaks statiinile ja sobib eeskätt juhul, kui ravieesmärk pole maksimaalses talutavas annuses statiinraviga saavutatav või esineb vastunäidustus statiini manustamiseks. Esetimiibi kombineerimine väikses annuses statiiniga on aditiivne ja võrdub kolesteroolisisalduse vähendamisel suure statiiniannusega. Ravim on hästi talutav ning annus ei vaja kohandamist ei kerge maksa- ega kerge kuni keskmise neerupuudulikkuse korral.

Fibraadid

Fibraadid (besafibraat 400 mg x 1, fenofibraat 200 mg x 1, gemfibrosiil 600–1200 mg päevas) toimivad nuklearse PPAR-i (peroksisoomi proliferaator-

aktiveeritud retseptori) süsteemi kaudu, rasv- ja lihaskoes suureneb lipoproteiinlipaasi aktiivsus, suureneb triglütseriidide sisaldavate lipoproteiinide eritumine. Enamasti kasutatakse fibraate koos statiinidega, kui statiin monoterapiat ei anna piisavat efekti. Fibratide toime väheneb triglütseriidide sisaldus 20–70% võrra, HDL-kolesterooli sisaldus suureneb 10–25% võrra, LDL-C sisaldus väheneb, kui esialgne sisaldus oli suur.

kinnisus, iiveldus) on väga sagedased ka väikeste annuste korral ning nende ravimite praktiline kasutus on tänapäeval vähene.

PCSK9 inhibiitorid

PCSK9 inhibiitorid (nt evolokumab, alirokumab) on hiljuti kasutusele tulnud uus ravimiklass. Prooteiin-konverteas subtilisiin/keksiin tüüp 9 (PCSK9) inhibiitorite sihtmärgiks olev valk (PCSK9) kontrollib LDL-retseptorite talitlust.

omega-3-rasvhapete manustamine ohutu ja kliiniliselt olulisi koostoimeid ei esine. Suures annuses kalaõli tarvitamisel tuleb siiski meeles pidada võimalikku veritsuskalduvuse suurenemist.

Lomitapiid

Lomitapiid on üks kord päevas manustatav suukaudne mikrosomaalse triglütseriidi ülekandevalgu inhibiitor. Ravim on näidustatud homosügootse hüperkolesteroleemia raviks. Toime kardiovaskulaarsele lõpptulemile pole siiski veel lõplikult selge.

Mipomerseen

Mipomerseen on mRNA-vastane oligonukleotiid, mis seondub vastavate mRNA molekulidega ja põhjustab nende selektiivse lagundamise.

Bempedoehape ja inkliisiraan

Uued preparaadid LDL-kolesteroolitaseme langetamiseks võivad olla bempedoehape, millel on statiinidega sarnane toime ainevahetusele, kuid see ravim ei metaboliseeru lihastes, ja inkliisiraan, mis blokeerib rakusiseselt PCSK9 tootmist ja mida tuleb süstida ainult iga kuue kuu tagant. Mõlema ravimiga on uuringud veel pooleli, kuid need võivad olla lahenduseks düslipideemia ravis, eriti lihasevalu või kehva ravisoostumise korral.

Kasutatud kirjandus

1. Carreras ET, Polk DM. Dyslipidemia: Current Therapies and Guidelines for Treatment. *US Cardiology Review* 2017;11(1):10–5. DOI: <https://doi.org/10.15420/usc.2016.9.2>
2. Düslipideemiate klassifikatsioon ja uurimine. EBM Guidelines. Avaldatud: 24.03.2020 Article ID: ebm00521 (024.050)
3. Atar D, Wouter Jukema J, Molemans B et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis* 2021;319:51–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013>
4. 2019 ESC Pocket Guidelines. Düslipideemiad. Düslipideemiate ravijuhis: lipiidide mõjutamine kardiovaskulaarse riski vähendamiseks. Eesti Kardioloogia Selts, 2020.
5. Fasting vs. Nonfasting Lipid Profile for Assessing Cardiovascular Risk. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 15;100(2):72–73.
6. Huskar S, Kalda R. Peremeditatsioon. Tartu Ülikooli Kirjastus, 2020.
7. Horodinschi R-N, Stancu AMA, Bratu OG et al. Treatment with Statins in Elderly Patients. *Medicina* 2019 Oct 30;55(11):721. doi: 10.3390/medicina55110721
8. Katzmán JL, Laufs U. Statine und neue Therapieoptionen zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie. *Diabetes Aktuell* 2020;18(06):248–252. DOI: 10.1055/a-1237-0720
9. Shuhaili MFRMA, Samsudin IN, Stanslas J et al. Thambiah Effects of Different Types of Statins on Lipid Profile: A Perspective on Asians. *Int J Endocrinol Metab*. 2017 Apr; 15(2): e43319 2017 Apr 22. doi: 10.5812/ijem.43319
10. Bener A, Dogan M, Barakat L et al. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of various statins in dyslipidemic diabetic patients. *Indian J Pharmacol Jan-Feb* 2014;46(1):88–93. doi: 10.4103/0253-7613.125184.

“Uued preparaadid LDL-kolesteroolitaseme langetamiseks võivad olla bempedoehape, millel on statiinidega sarnane toime ainevahetusele, kuid see ravim ei metaboliseeru lihastes, ja inkliisiraan, mis blokeerib rakusiseselt PCSK9 tootmist ja mida tuleb süstida ainult iga kuue kuu tagant.

Fibraadid on üldiselt hästi talutavad, neid võetakse koos söögiga, et vähendada düspeptilisi kõrvalnähte. Kõrvaltoimed on kerged, alla 5% patsientidest kaebab seedetrakti kõrvaltoimeid, 2%–1 esineb nahalöövet, tekkida võivad ka müopaatia, maksaensüümide taseme tõus ja kolelitiaas.

Sapphapete sekvestrandid ehk resiinid
Sapphapete sekvestrandid ehk resiinid (kolestüramiin, kolesevelaam) adsorbeerivad soolestikus sapphappeid, takistavad nende tagasiimendumist ning suurendavad nende eritumist roojaga. Sapphapete suurem eritumine parandab kolesterooli metabolismi sapphapeteks, suurendades LDL-retseptorite arvu ja LDL-kolesterooli omastamist hepatotsüütides. Üld- ja LDL-kolesterooli sisaldus väheneb 15–30%, kuid plasma triglütseriidide sisaldus võib suurened. Gastrointestinaalsed kõrvaltoimed (puhitus, düspepsia, kõhu-

Uuringutes on leitud kardiovaskulaarse haigestumise vähenemine sõltuvalt saavutatud LDL-C taseme langusest. PCSK9-vastased monoklonaalsed antikehad süstitakse subkutaanselt üle kahe nädala või kord kuus, annus ja sagedus sõltuvad kasutatavast ravimist. Sagedasemad kõrvaltoimed on süstekoha sügelus ja gripilaadsed sümptomid. PCSK9 inhibiitorite kasutamine on vaamatata tõhususele aga praegu veel väga piiratud eeskätt kõrge hinna tõttu.

Oomega-3-rasvhapped

Oomega-3-rasvhapped eikosapentaenhape (EPA) ja dokosaheksaenhape (DHA) langetavad triglütseriidide taset plasmas. Enamasti on ravimigrupp kasutusel täiendava preparaadina statiinravile. Mõju üldsusele vähenemisele uuringutes leitud ei ole, küll aga on EPA tarvitamisel annuses 2–4 g päevas leitud oluline kardiovaskulaarhaigestumise vähenemine. Üldiselt on