

LDL-aferees väljendunud hüperkolesteroleemia ravis

Margus Viigimaa¹, Reet Väikmann² – ¹Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogiakeskus, ²TÜ Kliinikumi kardioloogiakliinik

hüperlipideemia, lipiidaferees

Terapeutiline aferees on meditsiiniline protseduur, mille käigus eemaldatakse raviotstarbel verest kehaväliselt selle erinevaid komponente. Dialüüs on enim kasutatud ja tuntuim vere puhastamise meetod, sellele on aga edukalt lisandunud hulk teisi. Viimastel aastakümnetel on edukalt juurutatud terapeutilise afereesi meetodit erinevate haiguste raviks. Artikli eesmärgiks on tutvustada LDL-afereesi kui efektiivset meetodit raske hüperlipideemiaga patsientide ravis ja jagada Eestis selle meetodiga ravitud esimese 4 patsiendi ravikogemust.

Lipiidaferesi ehk LDL-afereesi kasutatakse hüperkolesteroleemia raskete vormide raviks, kui LDL-kolesterooli sisaldust ei õnnestu normaliseerida dieedi ja medikamentoosse raviga (1–3). LDL-afereesi on maailmas kasutatud alates 1981. aastast, praeguseks on Euroopas tegutsemas ca 200 keskust. LDL-afereesiga on alustatud ka Leedus ja Lätis. Eestis tegime esimese LDL-afereesi protseduuri 2003. aasta 17. aprillil.

LDL-kolesterooli sisalduse suurenemine on südame-veresoonkonna haiguste tekke peamine põhjus. Need haigused moodustavad aga Eestis surmapõhjuste hulgas ülekaaluka osa. Perekondlik hüperkolesteroleemia on hüperlipideemiade kõige tähtsam vorm. Selle põhjustab LDL-retseptorite täielik (homosügootne vorm) või osaline (heterosügootne vorm) puudumine. Lisaks on veel hulk teisi pärilikke hüperlipideemiaid, mille korral võib samuti esineda väljendunud hüperkolesteroleemia. Perekondliku hüperkolesteroleemia ja teiste üliraskete hüperlipideemiapatsientide raviks on LDL-aferees sageli ainsaks tõhusaks ravimeetodiks (4, 5).

Hüperkolesteroleemia ravi algab alati dieedi ja elustiili muutmisega. Kui sellest ei piisa (enamasti on see raskete hüperlipideemiade korral nii), lisatakse lipiidisisaldust vähendav ravi. Tänapäeva ravimid (statiinid, vajaduse korral koos esetimiibiga) on väga efektiivsed, langetades LDL-kolesterooli taset

üle 50%. Siiski ei piisa kolesterooli eesmärgväärtuste saavutamiseks ka sellest ja ainsaks võimaluseks jääb LDL-afereesi rakendamine (6, 7).

DALI LDL-afereesi meetod

DALI (*direct adsorption of lipoprotein*; otsene lipoproteini adsorptsioon) on esimene täisverel kasutatav LDL-afereesisüsteem maailmas (8–10). Selle meetodiga elimineeritakse kehavälisest vereringest adsorberi abil selektiivselt LDL-kolesterooli (11, 12). Samas ei mõjustata praktiliselt HDL-kolesterooli sisaldust. Patsient ühendatakse veno-venoosselt kehavälise ringe aparaadiga ja puhastatud veri kantakse haigele kohe tagasi. Sõltuvalt ravitavast patsiendist on võimalik kasutada erineva suurusega adsorbereid, et saavutada LDL-kolesterooli vähenemine 64–76%. Protseduuri keskmine kestus on 2 tundi. DALI meetod on patsientide poolt hästi talutav ja väga vähese tüsistusteohuga (13, 14).

Lipiidaferesi näidustused

LDL-aferees on näidustatud järgmistel juhtudel:

1. Perekondliku hüperkolesteroleemia homosügootse vormiga patsientidel südame-veresoonkonna haiguste primaarses preventioonis.
2. Raske hüperkolesteroleemiaga patsientide südame-veresoonkonna haiguste sekundaarses preventioonis, kui maksimaalsed dieedimõjustused ja

medikamentoosne ravi ei ole andnud adekvaatset tulemust (vajalik korrektne meditsiiniline dokumenteerimine vähemalt viimase 6 kuu jooksul).

Lipiidafereseesi kandidaadid peavad sekundaarsetes preventsionis vastama kindlatele südame isheemiatõve kriteeriumidele: läbipõetud südame lihaseinfarkt, pärgarterite raske kahjustus koronaarangiograafial, koronaarangioplastika (PTKA) või koronaaršunteerimise (AKŠ) anamnees.

LDL-afereesi vajalikkus üliiraske hüperkolesteroleemiaga patsientidel on välja toodud ka Eesti lipiidijuhistes (2001) ning Eesti südame- ja veresoonehaiguste preventsioni 2006. a juhendis (15). Eesti Kardioloogide Selts on esitanud haigekassale taotluse selle protseduuri kandmiseks raviteenuste loetellu.

Oodatavad ravitulemused ja võimalikud kõrvaltoimed

Keskmine LDL-kolesterooli taseme langus protseduuri käigus on 66–77% (10, 11). Protseduuride käigus on leitud koronaaratakkide arvu 5kordne vähenemine (16). On uuritud ka südame pärgarterite stenooside arengut LDL-afereesi käigus. Leiti, et 2aastase ravi jooksul vähenes keskmine stenoosiate 32,5%-lt 30,6%-ni (17).

Kõrvaltoimeid esineb erinevate publikatsioonide põhjal 4–7%. Neist valdav osa on sellised, mis on tingitud põhihaigusest (enamikus südame isheemiatõbi) ja mis esinevad patsiendil aeg-ajalt ka afereesidevahelisel perioodil, nt stenokardia, hüpotoonia.

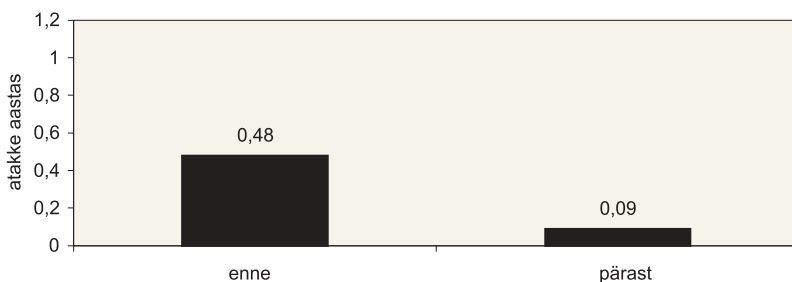
Protseduuri tüsistuste sagedus on alla 1% ja nende ravimaksumus ei ole võrreldes protseduuri suhteliselt kõrge hinnaga oluline. Drägeri ja kaasautorite andmetel (13) esines 238 protseduuri käigus 15 kõrvaltoimet. Neist ainult 5 olid otseselt põhjustatud DALI LDL-afereesi protseduurist. Oluisemad olid dialüüsinõela umbumine, hüübimine ekstrakorporaalsüsteemis, hüpokaltseemia, flebiidid ja fistuli mädapõletikud.

Patsiendi vanus ja sugu ei ole protseduuri tulemust mõjustavateks teguriteks. LDL-afereesi teostatakse ka lastel. Muidugi peab patsient olema suuteline vähemalt 2 tundi lamama, regulaarselt protseduurile tulema ja olema igati koostöövalmis. Kõrvalprobleeme saab ennetada patsientide oskusliku valikuga ja protseduuridel kõigist meditsiinireeglitest kinnipidamisega.

DALI LDL-afereesi raviprotseduuri kirjeldus

Lipiidafereseesi tegemiseks on vajalik protseduuride tuba. Muid eritingimusi ei ole vaja. Enne protseduuri mõõdetakse patsiendil vererõhku ja vajaduse (kaebuste) korral tehakse EKG. Järgneb arsti vestlus ja vajaduse korral läbivaatus. Vereanalüüs sisaldab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli ja triglütseriidide määramist. LDL-afereesi aparadi seab töökorda õde, ühendades vastavad filtrid, andurid ja lahusekotid afereesiseadme külge ning teostades seejärel süsteemi läbivoolutuse.

Raviprotseduur koosneb 2 veeni punkteerimisest, patsiendi ühendamise afereesiseadme külge ja järgnevast vere pumpamisest läbi LDL-kolesterooli



Joonis 1. Koronaaratakkide keskmine vähenemine patsientaastate kohta 18-l LDL-afereesiga (DALI, ravikestus 3,8 a) ravitud patsiendil võrrelduna 3 aastat enne ravi ($p < 0,004$) (16).



Foto. Esimene LDL-afereesi protseduur Eestis. Vasemalt: öde Maris Piilberg, dr Reet Väikmann ja dr Margus Viigimaa.

filtri, mis kestab sõltuvalt patsiendist, haiguse raskusastmest ja filtri parameetritest 2–4 tundi. Selle aja sisse kuulub ka kehavälises ringes oleva vere tagasikandmine patsiendile ja protseduuri lõpetamine.

Patsient ei vaja erijälgimist ega rehabilitatsiooni. Pärast ühetunnilist jälgimist, mille ajal haige ka sööb, läheb ta tagasi koju.

LDL-aferees vähendab koronaaratakkide riski

LDL-afereesi abil on võimalik saavutada LDL-kolesterooli eesmärkväärtused ja sellega oluliselt langetada koronaaratakkide esinemissagedust (vt jn 1).

LDL-aferees parandab hemoreoloogiat, endoteeli funktsiooni ja koronaarreservi. On leitud ka koronaararteri naastude pinna vähenemist ja naastude regressiooni. Kliiniliselt on LDL-afereesiga leitud koormustaluvuse suurenemist, stenokardiate vähenemist, koronaarangioplastika või aorto-koronaarse šunteerimise vajaduse vähenemist,

müokardiinfarkti riski ja koronaaruremuse vähenemist (2).

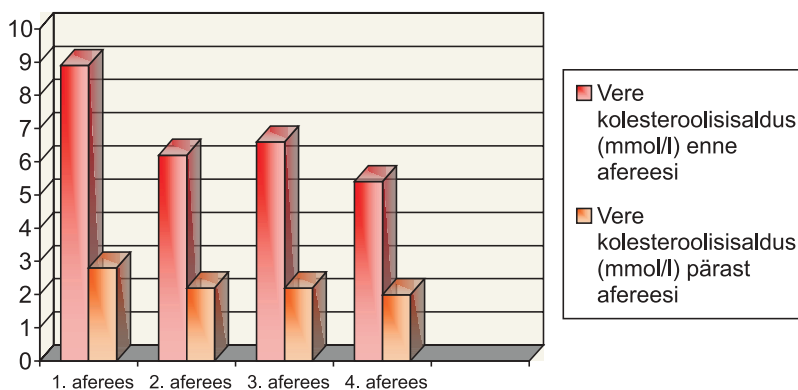
LDL-afereesi kasutamine Eestis

Eestis toimus esimene protseduur 2003. aasta 17. aprillil TÜ Kliinikumi kardioloogia osakonnas. Selle teostasid kardioloogid Margus Viigimaa ja Reet Väikmann ning meditsiiniõed Maris Piilberg ja Triin Ladva (vt foto).

Oleme seni ravinud 3 haiget kokku 10 korral. Eelnevalt viibisime koolitusel Saksamaal Göttingeni Ülikooli kliinikus. Koolitus toimus Tartu Ülikooli ja Göttingeni Ülikooli teaduskoostöö raames. Tutvusime erinevate LDL-afereesi meetoditega. Seejärel kontakteerusime Freseniuse firmaga, et rakendada Eestis DALI tehnoloogiat.

Põhjendused DALI-afereesi kasutamiseks Eestis olid järgmised:

1. Eestis kasutatakse laialdaselt Freseniuse dialüüsi-aparaate, mis võimaldab oskusteabe kättesaadavust ja lihtsustab tehnilist teenindamist.



Joonis 2. Patsiendil VL tehtud LDL-afereeside tulemused.

2. DALI süsteem on moodne, efektiivne, suhteliselt vähekomplitseeritud ja ohutu LDL-afereesi meetod.

Meie tehtud LDL-afereesi protseduuride tulemused esimesel patsiendil VL (vt jn 2)

Diagnoos

MIC. *Stenocardia progressiva*. AKŠ (1985; 1997). *Extrasystolia ventricularis*. *Hypercholesterolaemia*.

Anamnees

Patsiendil on 1984. aastast valud rinnus. 1985. aastal tehti talle Tallinna Mustamäe Haiglas AKŠ kolme šundiga. Kuni 1996. aastani oli patsiendi tervis üsna hea. 1996. aastal tehti koronaardilatatsioon TÜ Kliinikumis, kuid efekt oli vähene ja 1997. aastal teostati kordus-AKŠ Tallinnas.

Patsiendil on kolesteroolisisalduse suurenemine (>9 mmol/l) 1984. aastast alates. Patsient on pidanud kolesteroolisisaldust vähendavat dieeti ja kasutanud 1996. aastast pidevalt ravimeid. Ravi: Sortis 40 mg x 1, Aspirin 150 mg x 1.

Nagu joonisel 2 näha, esines patsiendil LDL-afereesi protseduuride käigus protseduurijärgne kolesteroolitaseme langus 65–80%. Keskmine kolesteroolitaseme langus oli 72,5%. Kirjanduse alusel peetakse väga heaks tulemust 70%. Samuti esines 2nädalase intervalliga tehtud protseduuride käigus püsiv protseduurieelse kolesteroolitaseme langus. Ka teistel patsientidel esines analoogne efekt ja ravitulemused olid sarnased. Kõik protse-

duurid on olnud edukad, tüsistusi ei ole esinenud.

Meil on olemas Freseniuse afereesi aparaatuur. Seni on tarvitud protseduuride teostamiseks Eestis tasuta andnud firma Fresenius. Töö on ära tehtud meetodi juurutamisel osalenud arstide ja õdede entusiasmist. Seega sõltub edaspidine protseduuride tegemise võimalus ühekordselt kasutatavate adsorbentsüsteemide ja lahuste olemasolust, mille saab tagada ainult Eesti Haigekassa rahastamine LDL-afereesi lisamisega tervishoiuteenuste nimistusse. LDL-afereesile ei ole alternatiivseid ravimeetodeid ei mujal maailmas ega Eestis.

Lipiidafereesi vajadus Eestis

Eestis on lipiidafereesi vajavate patsientide arv rangeid selektsioonikriteeriume rakendades 8–10 haiget. See on patsientide koguarv, kes saavad vastaval aastal pidevalt (keskmiselt 2 nädala järel) LDL-afereesi protseduure. Lisaks kompenseeritakse statiine, mida need patsiendid võtavad, sõltumata LDL-afereesi tegemisest. Statiinid on neil haigetel kompenseeritud 75% või 90% ulatuses. Aferees ise ei nõua täiendavate ravimite kasutamist.

Situatsioonis, kus lipiidafereesi ja hemodialüüsi aastane maksumus on võrreldav ja viimastel aastatel on hemodialüüsi patsientide arv pidevalt suurenenud, oleks Eesti meditsiinile otstarbekas ka lipiidafereesi protseduuride järjepidev teostamine, et võimaldada meie patsientidele igakülgset tänapäevast ravi. Minimaalne LDL-afereesi protseduuride arv tagamaks selle kvaliteeti on 1 arsti ja

1 meditsiiniõe kohta 52 protseduuri aastas. See tähendab 2 haige regulaarset ravi.

Lipiidaferese kasutatakse paljudes Euroopa Liidu riikides. Saksamaal on ca 80 keskust ja haigekassad rahastavad LDL-afereesi protseduure, lähtudes konkreetse patsiendi jaoks tehtud taotlustest. Taotlused vaadatakse ka juba protseduure saavatel patsientidel igal aastal üle. Ungaris on 1 laps (homosügoot) püsiravil, mida rahastab haigekassa. Kuna protseduurid on sedavõrd kallid,

ei ole patsientide omavastutust võimalik realselt rakendada.

Protseduuril on töövõimet taastav (südame isheemiatõve haigetel) ja töövõimet säilitav (perikondliku hüperkolesteroleemia homosügootne vorm) toime. Protseduur iseenesest ei eelda haigusloetuse maksmist, sest see on ambulatoorselt teostatav. Paljud LDL-afereesi patsiendid töötavad osalise või täieliku tööajaga.

Kirjandus

1. Borberg H. Quo vadis haemapheresis. Current developments in haemapheresis. *Transfus Apher Sci* 2006;34(1):51-59.
2. Bosch T, Wendler T. State of the art of low-density lipoprotein apheresis in the year 2003. *Ther Apher Dial* 2004;8(2):76-9.
3. Morelli F, Carlier P, Giannini G, De Luigi MC, et al. Hypercholesterolemia and LDL apheresis. *Int J Artif Organs* 2005;28(10):1025-31.
4. Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ. Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. *J Clin Apher* 2005;20(4):252-5.
5. Masaki N, Tatami R, Kumamoto T, Izawa A, et al. Ten-year follow-up of familial hypercholesterolemia patients after intensive cholesterol-lowering therapy. *Int Heart J* 2005;46(5):833-43.
6. Kermani T, Frishman WH. Nonpharmacologic approaches for the treatment of hyperlipidemia. *Cardiol Rev* 2005;13(5):247-55.
7. Martins K, Ahrenholz P, Matic GB, Hofman D, et al. Particle release in extracorporeal low-density lipoprotein lowering therapies. *Int J Artif Organs* 2000;24(7):526-32.
8. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland H-J. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Int J Artif Organs* 1993;17(7):640-52.
9. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Gillen C, et al. LDL hemoperfusion - a new procedure for LDL apheresis: first clinical application of an LDL adsorber compatible with human whole blood. *Int J Artif Organs* 1997;21(9):977-82.
10. Wendler A, Lennertz A, Heinemann O, Duhr C, et al. Heparin-free DALI LDL-apheresis in hyperlipidemic patients: Efficacy, safety and biocompatibility. *Int J Artif Organs* 2000;23(10):710-7.
11. Jansen M, Banyai S, Schmaldienst S, Goldammer A, et al. Direct adsorption of lipoproteins (DALI) from whole blood: first long-term clinical experience with a new LDL-apheresis system for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112/2:61-9.
12. Matic GB, Martins K, Ahrenholz P, Teiss M, et al. Release of microparticles in LDL apheresis. *Transfus Apher Sci* 2001;24:129-33.
13. Dräger U, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, et al. DALI - the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein(a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998;28:994-1002.
14. Heinemann O, Bosch T. Evaluation of microparticle leakage during DALI LDL adsorption in a stimulated clinical setting. *Int J Artif Organs* 2000; 23(5): 336-44.
15. Viigimaa M, Eha J, Hedman A, Kampus P jt. Eesti südame- ja veresoonehaiguste preventiooni juhend. *Eesti Arst* 2006;85(3):183-216.
16. Bosch T, Keller C. *Der Lipidreport* 2002;2:24-8.
17. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, et al. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24:724-32.

Summary

LDL apheresis in treatment of severe hypercholesterolemia

The aim of the paper is to review low-density lipoprotein (LDL) apheresis as an effective method in treating patients with familial hypercholesterolemia to prevent the progression of coronary artery disease. LDL apheresis is a last-resort treatment for hypercholesterolemic patients resistant to lipid-lowering pharmacotherapy. The clinical effects of LDL apheresis comprise improvement of angina, exercise tolerance, reduction of clinical coronary events like unstable angina, need for coronary angioplasty or bypass operation, myocardial infarction and coronary mortality.

The first LDL apheresis in Estonia was performed by Dr. Margus Viigimaa, Dr. Reet Väikmann, nurses

Maris Piilberg and Triin Ladva on April 17, 2003 at the Department of Cardiology, Tartu University Hospital. We have used direct adsorption of lipoprotein using the hemoperfusion (DALI) technique of LDL apheresis. Ten procedures in three patients have been performed until now. There was an average dramatic decrease in cholesterol of 72.5% following treatment procedures. In our patients, adverse effects were uncommon and did not result in shortened treatment time. Our data support the use of LDL apheresis in Estonia in patients with severe hypercholesterolemia.

margus.viigimaa@regionaalhaigla.ee