

## Hüperkolesteroleemia kombineeritud ravi statiinide ja esetimiibiga

Rein Vahisalu, Arvo Mesikepp, Anu Hedman – Ida-Tallinna Keskaigla

### hüperkolesteroleemia, statiinid, esetimiib, kombineeritud ravi

Paljude epidemioloogiliste uuringutega on tõestatud, et suur vere kolesteroolisisaldus on üheks koronaartõve riskiteguriks. Vaatamata sellele ei ole piisavalt igapäeva praktikasse juurdunud vere kolesteroolitaseme mõõtmine ja selle ravimitega mõjustamine ei südamehaiguste riskirühma kuuluvatel ega koronaartõvega patsientidel.

Iga päev saab inimene toiduga keskmiselt 300 mg kolesterooli ja selle estreid ning 100 g triglütseriide, lisaks sellele imendub peensoolde umbes 900 mg maksas sünteesitud kolesterooli. Triglütseriidid imenduvad verre peaaegu täielikult, kuid 50% kolesteroolist eritatakse soolest väljaheitega. Veres ühinevad triglütseriidid ja kolesterool valkudega, moodustades lipoproteiinid, mis sisenevad rakkudesse ning osalevad raku ainevahetuses. Eristatakse mitmeid lipoproteiinide fraktsioone. Neist  $\beta$ -lipoproteiinid, mis sisaldavad üle 50% kolesterooli, sisenevad veresoonte seinale endoteeli rakkudesse ja nende liigsel sisaldusel veres on nad aterogeense toimega. Nüüdisajal mõõdetakse veres  $\beta$ -lipoproteiine ekspressmeetoditega ning väljendatakse LDL-kolesteroolina.  $\alpha$ -lipoproteiinid, mis sisaldavad umbes 10% kolesterooli (HDL-kolesterool), pärivad liigse LDL-kolesterooli sisenemist endoteeli rakkudesse, seepärast peetakse neid ateroskleroosi arengut pidurdavateks lipoproteiinideks. Kolesterooli imendumise, ainevahetuse ja homeostaasi häirete korral, kui üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli hulk on kasvanud, on ateroskleroosi kujunemise risk suur.

Konsensusel põhineva Euroopa südamehaiguste preventsiiooni juhendi kohaselt peetakse soovitavaks üldkolesterooli hulka veres alla

5 mmol/l ning LDL-kolesterooli alla 3 mmol/l; väljendunud südame-veresoonkonnahaigust või diabeeti põdevatel patsientidel on üldkolesterooli soovitatav hulk veres alla 4,5 mmol/l ja LDL-kolesterooli hulk vastavalt 2,5 mmol/l. Paljud kolleegid teavad oma kogemusest, et see ei ole sageli saavutatav.

Lisaks dieedile kasutatakse kolesteroolitaseme kontrollimiseks laialdaselt statiine. Statiinid mõjutavad kolesterooli sünteesi maksas ning mitmes uuringus on näidatud, et regulaarse statiinravi korral on võimalik vähendada üldkolesterooli hulka plasmas keskmiselt 25% võrra, LDL-kolesterooli hulk väheneb seega 35% ning triglütseriidide hulk 10%. Samas on leitud „hea“ HDL-kolesterooli hulga kasvu kuni 12%.

Siiski ei saa statiinraviga paljudel juhtudel rahuldavat kliinilist tulemust.

Esetimiib on statiinidest erineva toimemehhanismiga vere kolesteroolisisaldust vähendav aine. Ravim lokaliseerub peensoole hattudele ning vähendab kolesterooli ja triglütseriidide transporti soolest verre. Kliiniliste uuringutega on näidatud, et esetimiib inhibeerib kolesterooli imendumist 54% võrra võrreldes platseeboga. Esetimiib vähendab vere üld- ja LDL-kolesterooli, ApoB-lipoproteiini ning triglütseriidide hulka, samas suureneb hüperkolesteroleemiaga patsientide HDL-kolesterooli hulk veres.

Esetimiib monoterapiaplane on näidustatud lisaks dieedile neile perekondliku ja mittepererekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele, kes ei talu statiinravi. Tavaline esetimiibiannus on 10 mg ööpäevas. Kliiniliste uuringutega on tõestatud esetimiibi toime tõhusus kombinatsioonis

statiinraviga. Esetimiibi ja statiinravi kombinatsioon on efektiivne neil patsientidel, kel ei ole saavutatud kolesteroolitaseme rahuldavat langust dieedi ja statiinraviga.

Eeltoodu näitlikustamiseks on toodud kaks haigusjuhtu Ida-Tallinna Keskaigla südamerivisekeskuse praktikast.

### Haigusjuht nr 1 (vt jn 1)

59aastane naispatsient. Tippametnik. Emal hüpertooniatõbi. Peab dieeti, regulaarselt kaks korda nädalas võimleb, ujub. Ei suitseta. Vererõhk 120/80 mm Hg, KMI 27. Üldkolesterooli väärtused aastatel 1999–2001 olid 9–10 mmol/l.

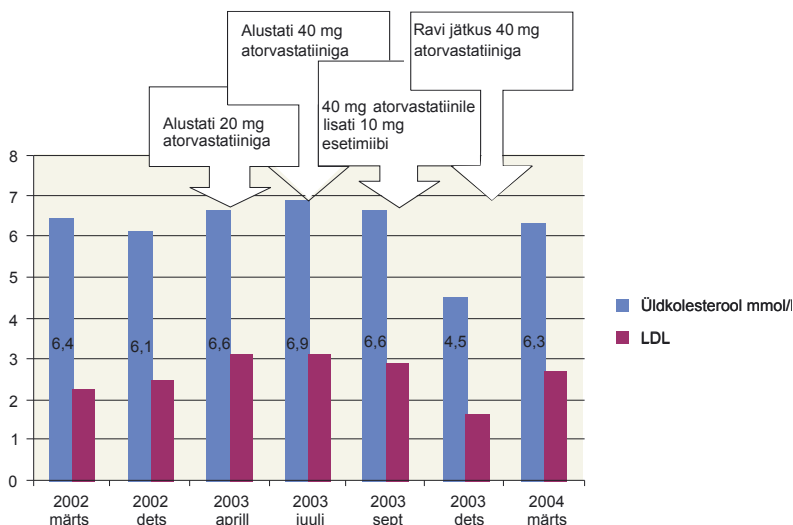
Ravi alustati simvastatiiniga. 11.03.2002 teostatud analüüsis olid näitajad järgmised: üldkolesterool 6,4 mmol/l, LDL-kolesterool 3,1 mmol/l ja HDL-kolesterool 1,2mmol/l. Ravi jätkus 40 mg simvastatiini annusega, pärast 14 kuud kestnud ravi püüsid kolesterooli väärtused ligilähedaselt samades piirides. Alates 07.02.2003 jätkus ravi atorvastatiini 20 mg annusega. Et üldkolesterooli väärtused liginesid 7 mmol/l, suurendati atorvastatiini annust

40 mg-ni, kuid olulist lipiidinäitajate paranemist see kaasa ei toonud (üldkolesterool 6,6 mmol/l, LDL 2,9 mmol/l). Patsiendi raviskeemi otsustati lisada tol ajal uudne preparaat esetimiib 10 mg. Kuu möödudes tehtud kordusanalüüsis oli üldkolesterool 4,1 mmol/l ning LDL-kolesterool 1,6 mmol/l. Kahe kuu pärast jätkus atorvastatiini monoterapia seoses esetimiibi lõppemisega apteegist. Märtsis 2004 olid patsiendi kolesterooliväärtused uuesti tõusnud esetimiibi-eelsele tasemele.

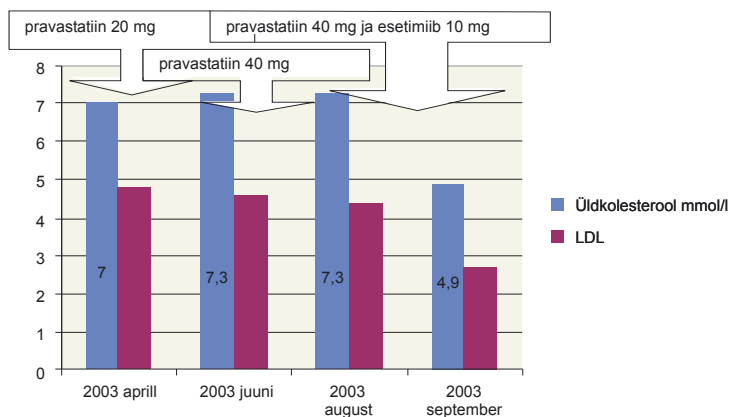
### Haigusjuht nr 2 (vt jn 2)

46aastane naispatsient. Lasteaiakasvataja. Isal 51aastaselt müokardiinfarkt. Suitsetab. Vererõhk 150/90 mm Hg. KMI 29. Dieeti ei pea. Kolesterooli väärtused aastatel 1998–2002 olid 7–8 mmol/l.

Ravi alustati 23.04.2003. a 20 mg pravastatiini annusega. Kahe kuu pärast selgus kordusanalüüsil, et kolesterooli väärtused ei ole peaaegu muutunud, mistõttu pravastatiini annust kahekordistati. Et ka 40 mg doos osutus eba piisavaks, otsustati raviskeemi lisada esetimiib 10 mg ning septembris 2003 tehtud analüüsid



Joonis 1. 59aastase naispatsiendi vere kolesteroolisisalduse muutumine sõltuvalt ravist.



**Joonis 2.** 46aastase naispatsiendi vere kolesteroolisisalduse muutumine sõltuvalt ravist.

olid järgmised: üldkolesterool 4,9 mmol/l ja LDL-kolesterool 2,7 mmol/l (vt jtn 2).

Kokkuvõttena võib öelda, et esetimiib on tõhus vere kolesteroolisisalduse vähendaja, mis osutub

eriti vajalikuks nende patsientide ravimisel, kellel tavapäraselt kasutatava statiinraviga ei saavutata vere kolesteroolisisalduse oodatavat vähenemist või kellele statiinid erinevatel põhjustel ei sobi.

#### Kirjandus

1. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin. Investig. Drugs 2002; 11:1587-604.
2. Cagne C, Bays H, Weiss. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;90:1084-91.
3. Shepherd J. Combined lipid lowering drug therapy for the effective treatment of hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003;24:685-9.
4. Bruckert E et al. Perspectives in Cholesterol-Lowering Therapy. The role of Ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. Circulation 2003;107:3124-8.

Rein.Vahisalu@itk.ee