



Patsiendijuht

Dr Mai Blöndal

Ambulatoorse kardioloogia osakonnajuht

Tartu Ülikooli Kliinikum

Seda loengut toetab Novartis.



Naine, 62-aastane

Pikkus 168 cm, kaal 80 kg, kehamassiindeks 28,3 kg/m²

Patsient

- Abielus, kaks last
- Ei tee regulaarselt trenni, kuid talle meeldib aias tegutseda ja käib oma koera Sammyga jalutamas
- Ta on hea kokk, eriti meeldivad talle lihatoidud
- Ema ja isa surid vähki. Tal on üks vanem vend, kes on saanud koronaararterite stentimise 64-aastaselt



Eelnev haiguslugu ja kardiovaskulaarsed riskifaktorid

- Arteriaalne hüpertensioon: diagnoositud 7 aastat tagasi, ravigi viimased 5 aastat. Ei jälgi kodus oma vererõhu väärtusi, kuid perearsti visiitide ajal on tema vererõhk olnud vahemikus 140-150/85 mmHg
- Varasem suitsetaja, kes suitsetas 15 aastat umbes 10 sigaretti päevas, suutis lõpuks 8 aastat tagasi suitsetamisest loobuda
- Ta ei ole teadlik oma lipiidide tasemest, kuid talle ei ole pakutud lipiidide taset alandavat ravi
- Ei ole teadlik oma veresuhkru väärtustest
- Praegune ravi: ramipriil 2,5 mg üks kord päevas

Peab end üldiselt terveks ja heas vormis inimeseks, kuid viimastel kuudel on ta koeraga jalutades tundnud õhupuudust ja tal on olnud põletav retrosternaalne tunne, mida ta on pidanud refluksiks



**Naine,
62-aastane**

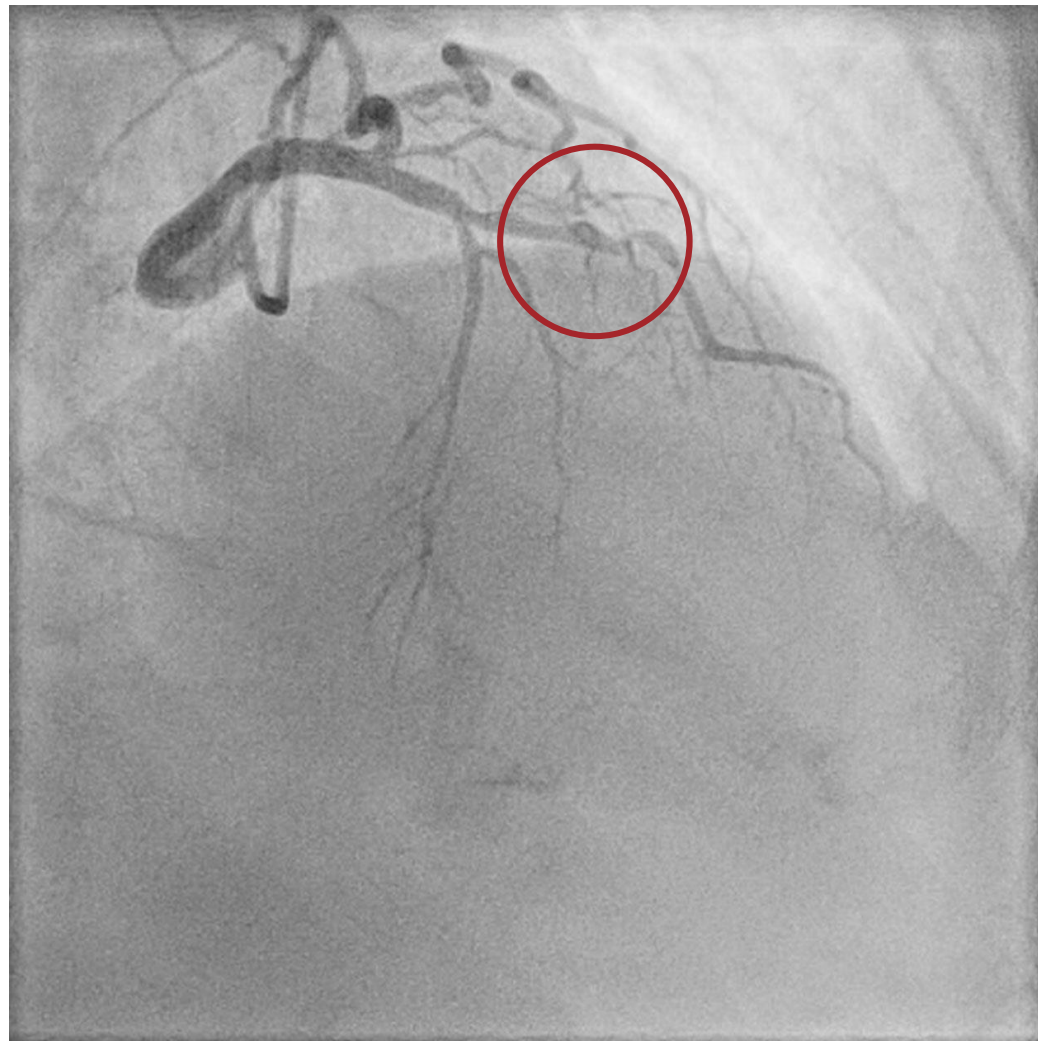
Hospitaliseerimine

- Hommikul tundis tugevat retrosternaalset valu, mis kiirgas selga
- Ta kutsus kiirabi 4 tundi hiljem, esimene EKG: ST-segmendi elevatsioonid vasaku vatsakese eesseinas (V1-V4), RR 110/70 mmHg
- Patsient hospitaliseeriti ägeda STEMI tõttu vasaku vatsakese eesseinas
- Patsient saab koronaarstendi
- Patsient oli sellest sündmusest üllatunud, sest ta mõtles MI-st kui meeste haigusest ja omistas kaebused hiljutisele stressirohkele ajale, kui tema koer Sammy oli käppa vigastanud



Koronaarangiogramm

Koronaarangiogramm näitas eesmise alaneva arteri distaalse osa oklusiooni ja patsient sai koronaarstendi. Mõõdukad aterosklerootilised naastud on ka teistes koronaararterites, kuid edasist stentimist ei planeerita



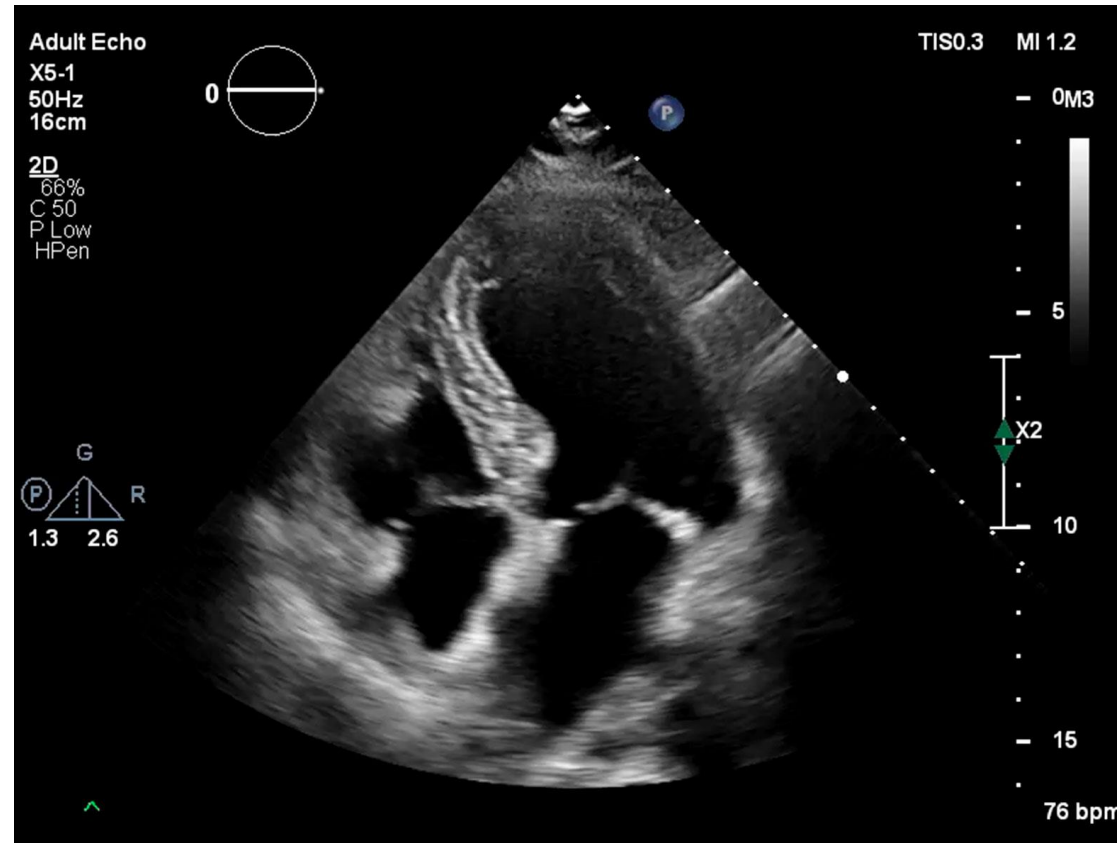
acute
ventricle

as she
ributes





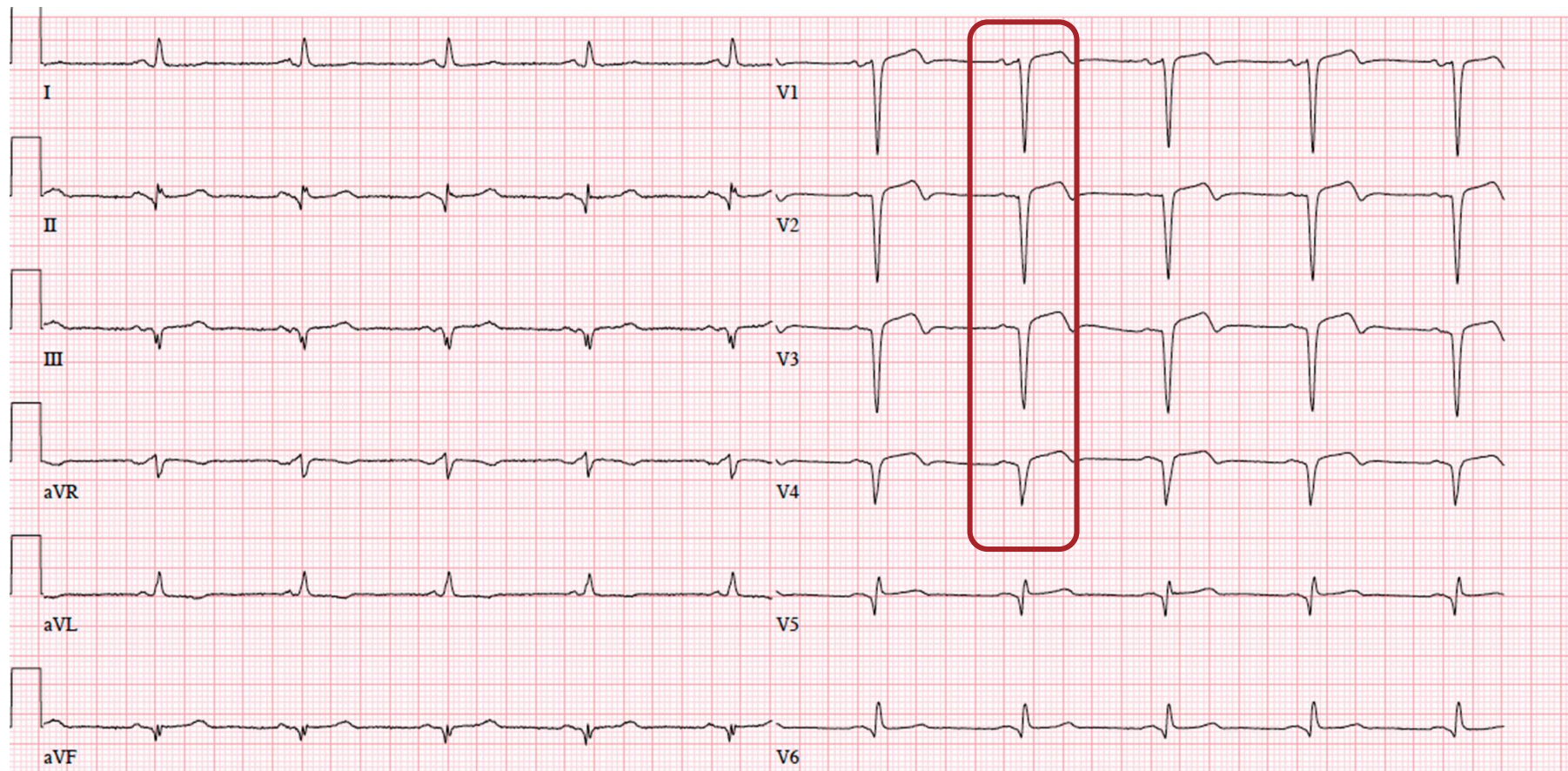
Ehhokardiograafia



Ehhokardiograafia näitab segmentaalset akineesiat eesmise seina apikaalsetes segmentides, väljutusfraktsioon on veidi vähenenud - 46%, hs-TnT tõus kuni 7100 ng/l

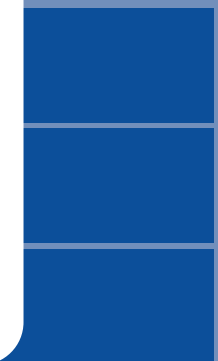


EKG haiglasse saabudes



acute
ventricle

as she
tributes





Naine, 62-aastane

Olulised parameetrid ja vereanalüüsid

- Vererõhk haiglaravi ajal vahemikus 130-145/85 mmHg
- Vere lipiidid (mitte-paastu):
 - Chol 6,40 mmol/l
 - LDL-C 4,20 mmol/l
 - HDL-C 1,16 mmol/l
 - Mitte-HDL-C 5,24 mmol/l
 - TG 2,63 mmol/l
- Ensüümid:
 - ALAT 26 U/l
 - ASAT 34 U/l
 - CK 201 U/l
- Neerufunktsioon: eGFR 75 ml/min/1,73m²

Millised markerid määravad raviotsused koronaararterite haigusega patsiendil?

- üldkolesterool
- LDL-C
- HDL-C
- mitte-HDL-C
- triglütseriidid



Mida ütleb ravijuhis?

	Klass	Tase
LDL-C analüüsi soovitatakse esmase lipiidianalüüsina sõeluuringuteks, diagnoosimiseks ja raviks	I	C
TG analüüs on soovitatav rutiinse lipiidianalüüsi osana	I	C

Mis on patsiendi LDL-C eesmärkväärtus?

- <3,0 mmol/l JA $\geq 50\%$ langus algväärtusest
- <2,6 mmol/l VÕI $\geq 50\%$ langus algväärtusest
- <1,8 mmol/l VÕI $\geq 50\%$ langus algväärtusest
- <1,4 mmol/l JA $\geq 50\%$ langus algväärtusest



Mida ütleb ravijuhis? Väga kõrge riskiga patsiendi LDL-C eesmärkväärtused (ESC/EAS 2019)

<p>Väga kõrge risk</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumenteeritud aterosklerootiline KVH <ul style="list-style-type: none"> • MI, stenokardia, PKI, AKŠ vm vaskulaarprotseduurid, insult, TIA, perifeersete arterite haigus • Dokumenteeritud aterosklerootiline arterikahjustus <ul style="list-style-type: none"> • UH või KT alusel naast unearteris või koronaaris, mitme soone koronaarhaigus (vähemalt 2 koronaaris > 50% stenoos) • DM2 + organkahjustus • Varase algusega DM1 või DM1 üle 20 aasta • Vähemalt 3 suurt riskifaktorit • Raske neerupuudulikkus (eGFR < 30) • Perekondlik hüperkolesteroleemia koos ateroskl. KVH või muu suure riskifaktoriga • SCORE 10 a. kalkuleeritud suremusrisk >10% 	<p>< 1,4 mmol/l ja ≥50% langust</p>
------------------------	--	---

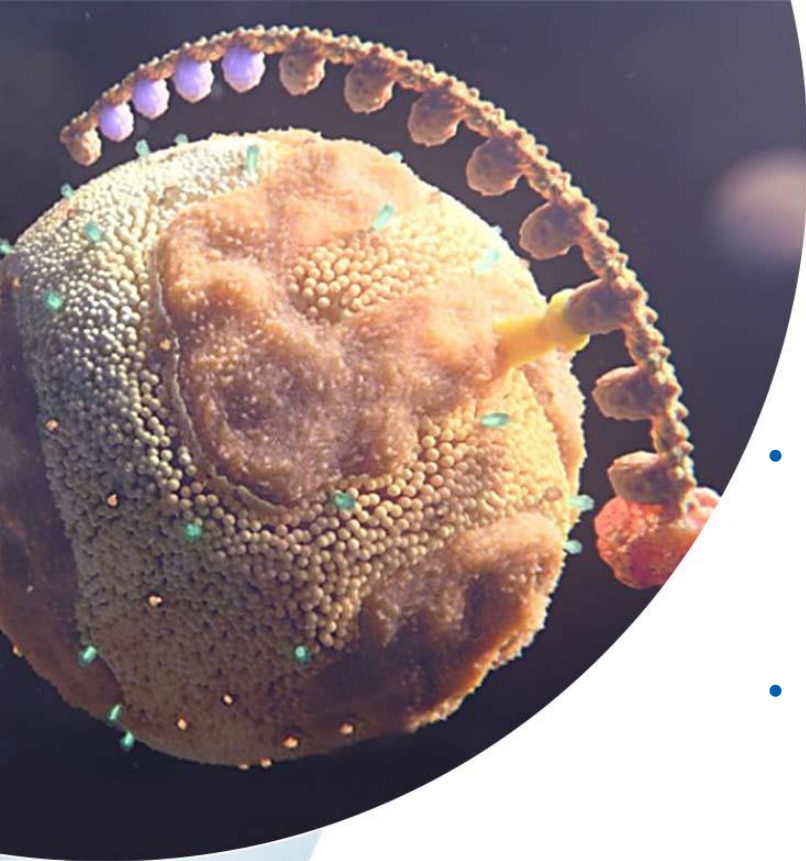
vähe
algta

ktoriga
)
st

Mach F et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2020; 41: 111-188

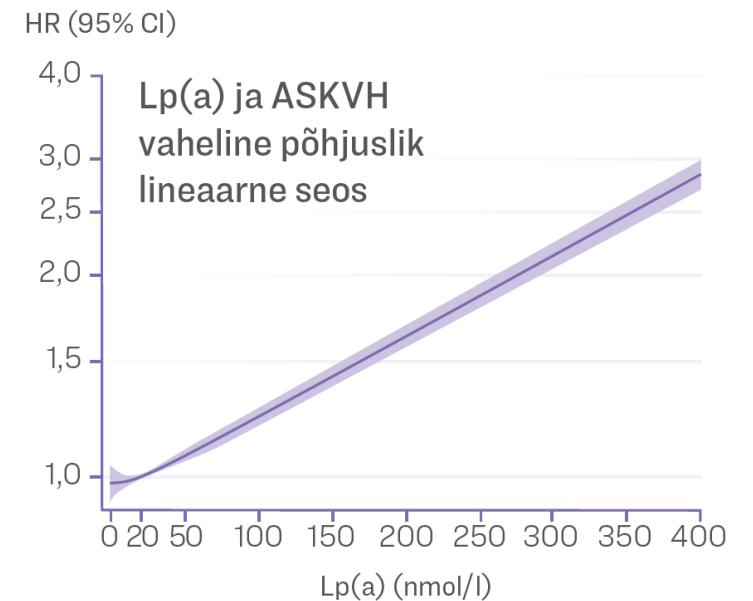
Kas kõigil MI patsientidel peaks mõõtma lipoproteiin (a) taset?

- Jah, noortel
- Jah, kõikidel (kord elus)
- Ei, see pole oluline
- Ei tea, pole sellest midagi kuulnud



Lipoproteiin(a) on oluline SVH riskitegur

- Lp(a) on LDL-sarnane partikkel, mis omab ühte ApoB molekuli ja sellele kinnitunud apolipoproteiin(a)-d
- Lp(a) kõrgenenud tase on tugev ja LDL-kolesteroolist sõltumatu geneetiline kardiovaskulaarset haigust ennustav faktor
- Lp(a) kõrgenenud taset seostatakse aordiklapi stenoosiga
- Lp(a) kõrgenenud tasemeks loetakse ≥ 125 nmol/l



Lipoproteiin(a) on väga oluline SVH riskitegur



Lp(a) mõõtmise soovitus

Lp(a)-d tuleks mõõta **vähemalt üks kord elus kõigil täiskasvanutel**, et tuvastada need, kellel on kõrge kardiovaskulaarne risk.

Samuti kõrge Lp(a) kaskaadtestimist soovitatakse

- perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel
- (väga) kõrge Lp(a)-ga patsiendi perekonnaliikmetel ja
- aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse anamneesiga või perekonnaanamneesiga patsientidel.

Kronenberg F, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43:3925-3943.

Sekkumisstrateegiad Lp(a) kontsentratsioonist ja patsiendi KV riski tasemest lähtuvalt

Üldine KV risk (SCORE) %		Ravieelne Lp(a) kontsentratsioon					
		<25 nmol/l	25 kuni <75 nmol/l	75 kuni <125 nmol/l	125 kuni <188 nmol/l	188 kuni <250 nmol/l	≥250 nmol/l
Primaarne preventatsioon	<1 madal risk	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi muutused, kaaluda farmakoteraapiat (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)
	≥1 kuni <5, või keskmine risk	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi muutused, kaaluda farmakoteraapiat (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)
	≥5 kuni <10, või kõrge risk	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi muutused, kaaluda farmakoteraapiat (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)
	≥10, või väga kõrge riski seisund	Eluviisi alane nõustamine	Eluviisi muutused, kaaluda farmakoteraapiat (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)
Sekundaarne preventatsioon	Väga kõrge risk	Eluviisi muutused, kaaluda farmakoteraapiat (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)	Eluviisi muutused koos farmakoteraapiaga (nt LDL-K, RR, glükoos)



**Naine,
62-aastane**

Lipiidide taset alandav ravi

Patsient kõhkles lipiide langetava ravi alustamisel ja küsis tema elustiili muutuste võimaliku mõju kohta lipiidide langetamise eesmärkide saavutamisele

Siin on selge näidustus hüperkolesteroleemia raviks, sest see on väga kõrge riskiga patsient!



Elustiili mõju LDL-C-le

- Randomiseeritud kontrolluuringute andmed on metodoloogiliste probleemide tõttu piiratud. Siiski võib anda mõningaid soovitusi:
 - Safloorist, päevalillest, rapsist, linaseemnetest, maisist, oliividest või sojaubadest saadud küllastumata rasvarikkad õlid võivad vähendada LDL-C taset 0,42–0,20 mmol/l, kui seda kasutatakse küllastunud rasvhapeterikaste toitude, näiteks või või searasva asendamiseks¹.
 - Rasvunud inimestel täheldatakse LDL-C kontsentratsiooni vähenemist 0,2 mmol/l iga 10 kg kehakaalu languse kohta².
 - Regulaarsest füüsilisest koormusest tingitud LDL-taseme langus on väike³.
- Punase riisi ekstrakt: randomiseeritud kontrolluuringute andmed on puudulikud
 - Hüpokolesteroleemilist toimet (kuni 20% vähenemine) on täheldatud preparaatidega, mis annavad ööpäevase annuse 2,5-10 mg monakoliin K-d. Kliinilised tulemused ja ohutusuringud ei ole kättesaadavad⁴.

1. Schwingshackl L et al. *J Lipid Res* 2018; 59: 1771-1782.

2. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.

3. Huffman KM et al. *Am Heart J* 2012; 164: 117-124.

4. Li Y et al. *PLoS One* 2014; 9: e98611.

Naine

62-aastane

LDL-C – madala tihedusega lipoproteiini kolesterool (*low-density lipoprotein cholesterol*)

Milline lipiide langetav ravim on esimene valik?

- Mõõduka intensiivsusega statiin
- Kõrge intensiivsusega statiin
- Esetimiib
- Statiini ja esetimiibi kombinatsioon
- Fenofibraat

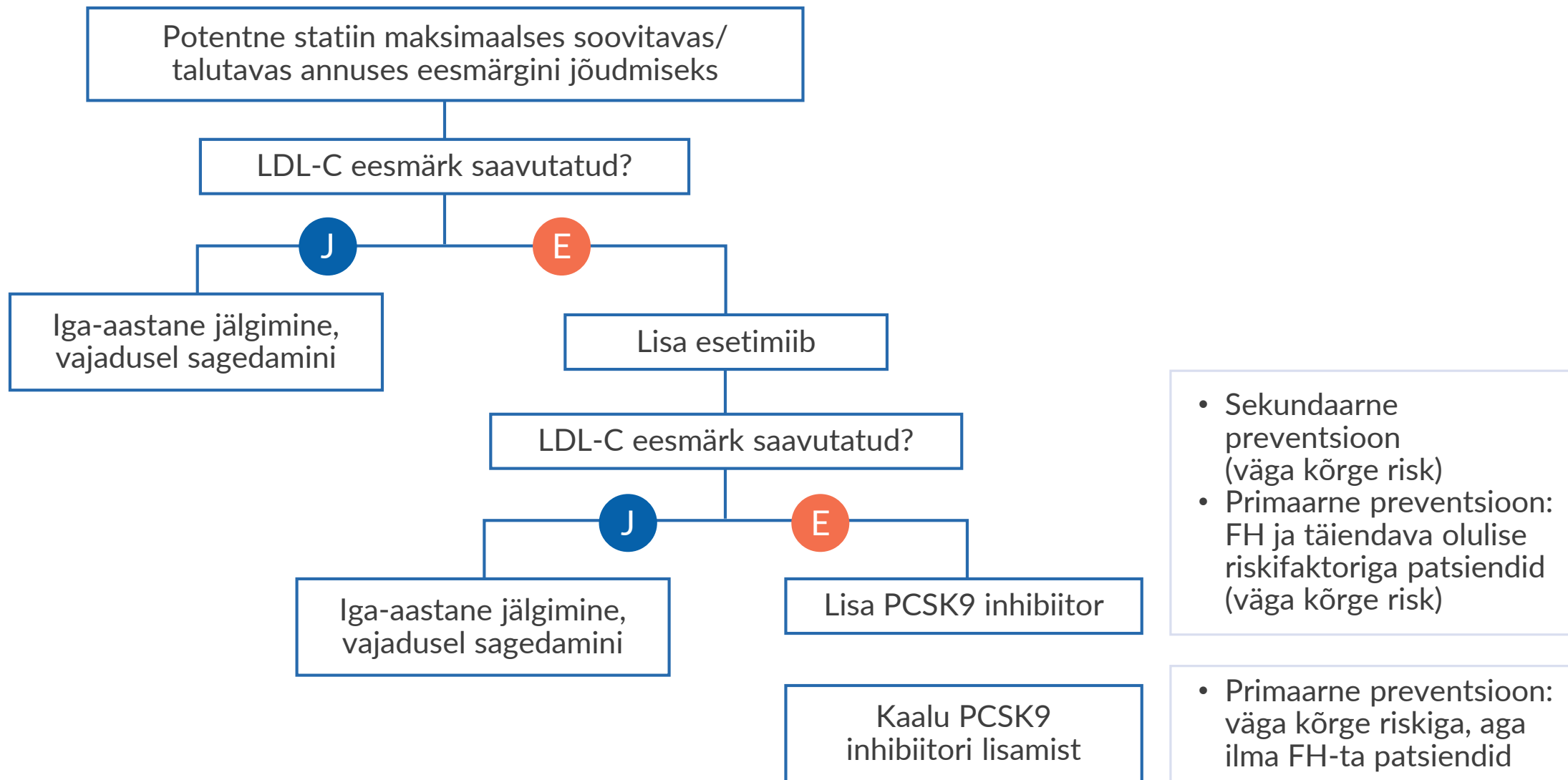


Mida ütleb ravijuhis?

	Klass	Tase
Kõigil ägeda MI-ga patsientidel, kellel ei ole vastunäidustusi või kindlat talumatust anamneesis, on soovitatav alustada või jätkata suurtes annustes statiiniga nii vara kui võimalik, olenemata LDL-C algsetest väärtustest	I	C



Ravialgoritm (ESC/EAS 2019)



Millised neist on kõrge intensiivsusega statiinid?

- Atorvastatiin 40-80 mg või rosuvastatiin 20-40 mg
- Atorvastatiin 10-20 mg või rosuvastatiin 20-40 mg
- Simvastatiin 20 mg



Kõrge, mõõduka ja madala intensiivsusega statiinravi

Kõrge intensiivsusega statiinravi	Mõõduka intensiivsusega statiinravi	Madala intensiivsusega statiinravi
Päevane annus alandab LDL-C-d keskmiselt ligikaudu $\geq 50\%$	Päevane annus alandab LDL-C-d keskmiselt umbes 30% kuni $< 50\%$	Päevane annus alandab LDL-C-d keskmiselt $< 30\%$
Atorvastatiin 40–80 mg Rosuvastatiin 20–40 mg	Atorvastatiin 10 (20) mg Rosuvastatiin (5) 10 mg Simvastatiin 20–40 mg Pravastatiin 40 (80) mg Lovastatiin 40 mg Fluvastatiin XL 80 mg Fluvastatiin 40 mg BID Pitavastatiin 2–4 mg	Simvastatiin 10 mg Pravastatiin 10–20 mg Lovastatiin 20 mg Fluvastatiin 20–40 mg Pitavastatiin 1 mg

Millal peaks LDL-C taset uuesti määrama pärast ägedat müokardiinfarkti?

- 4-6 nädala pärast
- 3 kuu pärast
- 6 kuu pärast



Vereanalüüsid, järelvisiit nr 1 (6 nädalat pärast MI-d)



Vereanalüüsid, järelvisiit nr 1 (6 nädalat pärast MI-d)

Tabel 1.

	Äge MI	Järelvisiit 1 (6 nädalat pärast MI-d)
Ravi	Statiin-naivne	Atrovastatiin 80 mg
Chol mmol/l	6,40	4,10
LDL-C mmol/l	4,20	2,78 (langus 34%)
HDL-C mmol/l	1,16	1,13
Mitte-HDL-C mmol/l	5,24	2,97
TG mmol/l	2,63	0,96
ALAT U/l (ref <35)	26	47
CK U/l (ref <308)	201	226
eGFR ml/min/1,73m ² (ref >90)	75	67

Haiglaarvood

Haiglast lahkumine

4-6 nädalat

enzymes



Veri ja uriin. järelvisiit nr 1 (6 nädalat pärast MI-d)



Mida ütleb ravijuhis? Maksaensüümide ja CK jälgimine lipiidide taset alandavaid ravimeid saavatel patsientidel

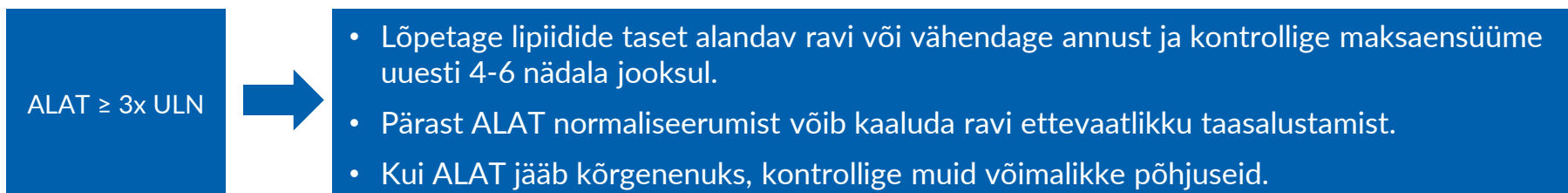
Enne ravi alustamist

- Mõõda ALAT ja CK
- Kui CK algfase on >4x ULN, ärge alustage ravi

Jälgimine ravi ajal

- Mõõtke ALAT 8–12 nädalat pärast ravi alustamist või pärast annuse suurendamist
- ALAT rutiinset kontrolli ei soovitata statiinravi ajal, välja arvatud juhul, kui tekivad maksahaigusele viitavad sümptomid. Fibraatidega ravi ajal on endiselt soovitatav kontrollida ALAT-it.
- CK rutiinne jälgimine ei ole vajalik
- Kontrollige CK-d, kui patsiendil tekib müalgia
- Märkus! Olge tähelepanelik müopaatia ja CK tõusu suhtes riskirühma kuuluvatel patsientidel, näiteks: eakad patsiendid, samaaegne müopaatiat tekitav ravi, mitmed ravimid, maksa- või neeruhaigus või sportlased

Algoritm kõrgeenenud maksaensüümide sisalduse jälgimiseks lipiidide taset alandavaid ravimeid kasutavatel inimestel



Mach F et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2020;41:111-188

Tabel 1.

Haiglaferiit

Haiglast lahkumine

4-6 nädalat

enzymes



**Naine,
62-aastane**

Järelvisiit nr 1 (6 nädalat pärast ägedat MI-d)

- LDL-C eesmärki $<1,4$ mmol/l ja $\geq 50\%$ langus ei ole saavutatud.
- Patsiendil on seljalihastes tekkinud kerge valu. CK-d ei ole üle normväärtuse. Siiski ei soovi patsient kõrvaltoimete kartuses sama statiini annust jätkata.
- Pärast hoolikat arutelu patsiendiga vähendatakse atorvastatiini annust 40 mg-ni üks kord ööpäevas ja 6 nädala pärast planeeritakse järelvisiit.



**Naine,
62-aastane**

Järelvisiit nr 2 (3 kuud pärast ägedat MI)

Patsient on valuvaba atorvastatiin 40 mg-ga üks kord ööpäevas



Järelvisiit nr 2 (3 kuud pärast ägedat MI)



	Äge MI	Järelvisiit 1 (6 nädalat pärast MI-d)	Järelvisiit 2 (3 kuud pärast MI-d)
Ravi	Statiin-naivne	Dieet + Atrovastatiin 80 mg	Dieet + Atorvastatiin 40 mg
Chol mmol/l	6,40	4,10	4,70
LDL-C mmol/l	4,20	2,78 (langus 34%)	3,10 (langus 26%)
HDL-C mmol/l	1,16	1,13	1,14
Mitte-HDL-C mmol/l	5,24	2,97	3,56
TG mmol/l	2,63	0,96	0,98
ALAT U/l (ref <35)	26	47	39
CK U/l (ref <308)	201	226	NA
eGFR ml/min/1,73m ² (ref >90)	75	67	69

Millise muutuse teeksid ravis?

LDL-C eesmärkväärtus ei ole saavutatud

- Lisan esetimiibi
- Lisan PCSK9 inhibiitori või siRNA (inklisiraani)
- Lisan fenofibraadi



Mida ütleb ravijuhis^{1,2}?

	Klass	Tase
Kui MI-ga patsiendil ei saavutata LDL-C eesmärkväärtust 4-6 nädalat pärast maksimaalses talutavas annuses statiinravi, on soovitatav kasutada kombinatsiooni esetimiibiga	I	B

1. Visseren FLJ et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.

2. Collet JP et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289-1367.
LDL-C - madala tihedusega lipoproteiini kolesterool (*low-density lipoprotein cholesterol*), MI - müokardiinfarkt

Lipiide langetava ravi toime LDL-kolesteroolile

Lipidide sisalduse vähendav ravi	LDL-C vähenemine
Mõõduka toimega statiin	umbes 30%
Suure tõhususega statiin	umbes 50%
Suure tõhususega statiin + esetimiib	umbes 65%
PCSK9 inhibiitor	umbes 60%
PCSK9 inhibiitor + suure tõhususega statiin	umbes 75%
PCSK9 inhibiitor + suure tõhususega statiin + esetimiib	umbes 85%



**Naine,
62-aastane**

Järelvisiit nr 3 (4 kuud pärast ägedat MI-d)

- Patsient on valuvaba atorvastatiin 40 mg-ga üks kord ööpäevas
- Kuid ta ei ole saanud jätkata esetimiibiga kõrvetiste ja puhitustunde tõttu ning on ravimi kasutamise lõpetanud



Järelvisiit nr 3 (4 kuud pärast ägedat MI-d)

	Äge MI	Järelvisiit 1 (6 nädalat pärast MI-d)	Järelvisiit 2 (3 kuud pärast MI-d)	Järelvisiit 3 (4 kuud pärast MI-d)
Ravi	Statiin-naivne	Diiet + Atrovastatiin 80 mg	Diiet + Atrovastatiin 40 mg	Diiet + Atrovastatiin 40 mg (ebaõnnestunud ravi esetimiibiga)
Chol mmol/l	6,40	4,10	4,70	4,82
LDL-C mmol/l	4,20	2,78 (langus 34%)	3,10 (langus 26%)	3,18 (langus 24%)
HDL-C mmol/l	1,16	1,13	1,14	1,15
Mitte-HDL-C mmol/l	5,24	2,97	3,56	3,67
TG mmol/l	2,63	0,96	0,98	0,97
ALT U/l (ref <35)	26	47	39	34
CK U/l (ref <308)	201	226	NA	NA
eGFR ml/min/1,73m ² (ref >90)	75	67	69	69

Millise muutuse teeksid ravis?

LDL-C eesmärkväärtus ei ole saavutatud maksimaalses talutavas annuses standardse lipiide langetava raviga

- Lisan PCSK9 inhibiitori või siRNA (inklisiraan)
- Lisan fenofibraadi
- Muudan statiini



Mida ütleb ravijuhis^{1,2?}

	Klass	Tase
Sekundaarse preventiooni patsientidele, kes ei saavuta oma LDL-C eesmärke 4-6 nädala pärast ravi statiini ja esetimiibi maksimaalse talutava annusega, on soovitatav kasutada kombineeritud ravi, sealhulgas PCSK9 inhibiitorit	I	A

Hinnatakse³, et isegi kõrge intensiivsusega statiinide ja esetimiibi maksimaalse kasutamise korral ei saavutaks umbes pooled MI-ga patsientidest LDL-C eesmärke ja oleksid sobilikud raviks PCSK9 inhibiitoritega vastavalt 2019. aasta ESC/EAS juhiste⁴.

1. Visseren FLJ et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.

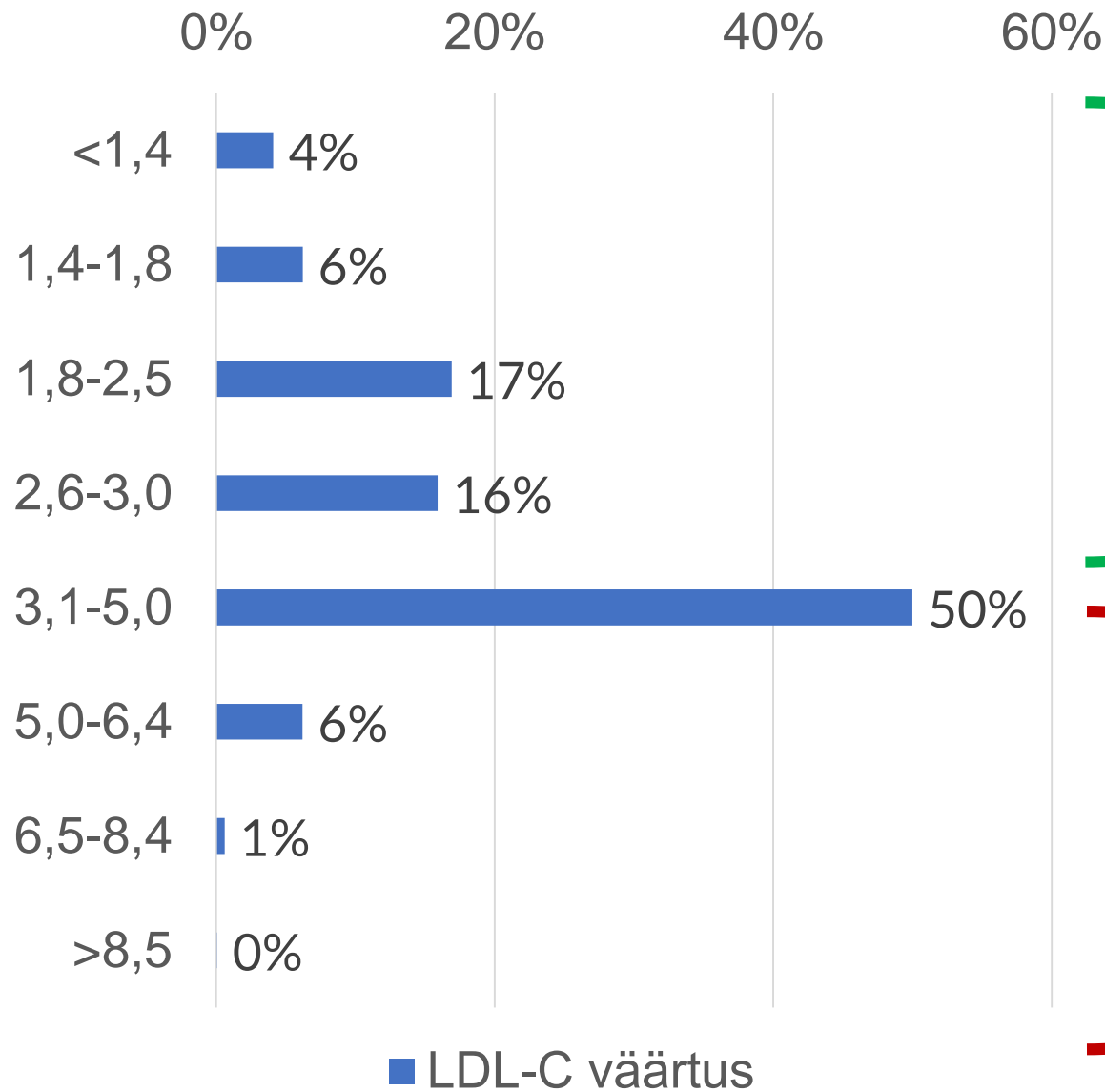
2. Collet JP et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289-1367.

3. Allahyari A et al. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J*. 2020 Oct 21;41(40):3900-3909

4. Mach F et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188.

EAS – Euroopa Ateroskleroosi Selts, ESC – Euroopa Kardioloogide Selts (*European Society of Cardiology*), LDL-C – madala tihedusega lipoproteiini kolesterool (*low-density lipoprotein cholesterol*), PCSK9 inhibiitor – proproteiini konverteas subtiliisin/keksiin tüüp 9 inhibiitor (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor*)

Hospitaliseeritud ÄMI patsientide LDL-C väärtused 2014-2017



Ligi 11 000 patsienti (82%-l LDL-C väärtus teada)
Keskmine = 3,26 mmol/l (SD 1,16)
Maksimaalne 12,5 mmol/l

Intensiivses annuses statiiniga
võiks eeldatava LDL-C <1,4 mmol/l
eesmärkväärtuse saavutada u 30-
40%-l

60-70% patsientidest võiksid vajada
täiendavaid preparaate (sh esetimiib,
PCSK9-põhised ravimid)

TÜK kogemus: hüperlipideemia käsitus MI kabinets 2022-2023

- Keskmise LDL-C väärtus 3,2 mmol/l haiglas (26% hüperlipideemia ravil)
- 97% agressiivne statiinravi, 3% esetimiib
- Õe vastuvõtul on keskmise LDL-C väärtus 2,0 mmol/l
 - 13% LDL-C 1,4 mmol/l eesmärkväärtuses
 - LDL-C > 3,0 mmol/l 10%
 - LDL-C > 2,6 mmol/l 14%
- 12% patsientidest ei võta statiini nagu peaks
- 7% on statiinist kõrvaltoimeid (müopaatia, allergia) või esineb kõrvalekaldeid maksa ensüümides või CK väärtustes
- 65% juhtudest muudetakse hüperlipideemia ravi (õde konsulteerib kardioloogiga)



Inklisiraan ja PCSK9 inhibiitorid

- Langetavad LDL-kolesterooli 50-60% lisaks statiinile (ja/või esetimiibile)^{1,2}
- Kõige sagedasem kõrvaltoime on süstekoha reaktsioonid^{1,2,3}

PCSK9 inhibiitor

- Manustatakse iga 2 nädala tagant s/c süstina^{1,2}
- PCSK9 inhibiitorite kasutamine vähendab kardiovaskulaarsete sündmuste esinemist 15%^{1,2}

Inklisiraan

- Manustatakse 2 korda aastas s/c süstina^{3*}
- Inklisiraan on kolesteroolisisaldust alandav siRNA³
- Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuring ei ole lõppenud

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4; 376(18): 1713-1722.

2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29; 379(22): 2097-2107.

3. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519

LDL-C – madala tihedusega lipoproteiini kolesterool (*low-density lipoprotein cholesterol*), PCSK9 inhibiitor – prooteiini konvertaas subtilisiin/keksiin tüüp 9 inhibiitor (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor*), s/c – subkutaanne, siRNA – lühike interfereeriv ribonukleiinhape (*small interfering ribonucleic acid*)

* Teine süst tehakse 3 kuu möödudes ja järgmised süstid pärast seda iga 6 kuu järel.

Inklisiraani ja evolokumabi sooduskriteeriumid

100% soodustus

Esmane väljakirjutamisõigus on kardioloogil kroonilise perekondliku hüperkolesteroleemia (E78.0) raviks dokumenteeritud ateroskleroosiga patsientidele, kui varasem ravi maksimaalselt talutavas annuses statiini ja esetimiibiga on osutunud ebapiisavaks või on need ravimid olnud vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on $\geq 2,6$ mmol/l

Esmane väljakirjutamisõigus on kardioloogil, veresoontekirurgil ja neuroloogil **ägeda koronaarsündroomi (ÄKS, STEMI, NSTEMI, ebastabiilne stenokardia), isheemilise insuldi ja revaskulariseerimise (koronaararter, karotiidarter, perifeerse arteriaalse) järgselt (möödunud ≤ 36 kuud) kombinatsioonis statiini ja esetimiibiga patsientidel, kellel vaatamata 1-3 kuud kestnud ravile maksimaalses talutavas annuses statiini ja esetimiibiga ei ole saavutatud LDL-kolesterooli eesmärkväärtust ≥ 3 mmol/l või kellele statiin/esetimiib on vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on seejuures $\geq 2,6$ mmol/l**

Diagnoosikoodid Z95, I25, I20.0, I63, I66, I69, I21, I22, I65, I70.2



**Naine,
62-aastane**

Järelvisiit nr 4 (6 kuud pärast ägedat MI-d)

- Patsient on valuvaba atorvastatiini 40 mg üks kord ööpäevas ja evolokumabi 140 mg s/c süstega iga kahe nädala järel



Järelvisiit nr 4 (6 kuud pärast ägedat MI-d)

	Äge MI	Järelvisiit 1 (6 nädalat pärast MI-d)	Järelvisiit 2 (3 kuud pärast MI-d)	Järelvisiit 3 (4 kuud pärast MI-d)	Järelvisiit 4 (6 kuud pärast MI-d)
Ravi	Statiin-naivne	Dieet + Atrovastatiin 80 mg	Dieet + Atorvastatiin 40 mg	Dieet + Atorvastatiin 40 mg (ebaõnnestunud ravi esetimiibiga)	Dieet + Atorvastatiin 40 mg + evolokumab 140 mg
Chol mmol/l	6,40	4,10	4,70	4,82	2,74
LDL-C mmol/l	4,20	2,78 (langus 34%)	3,10 (langus 26%)	3,18 (langus 24%)	1,27 (70% langus algväärtusest)
HDL-C mmol/l	1,16	1,13	1,14	1,15	1,12
Mitte-HDL-C mmol/l	5,24	2,97	3,56	3,67	1,62
TG mmol/l	2,63	0,96	0,98	0,97	0,95
ALAT U/l (ref <35)	26	47	39	34	35
CK U/l (ref <308)	201	226	NA	NA	NA
eGFR ml/min/1,73m ² (ref >90)	75	67	69	69	70

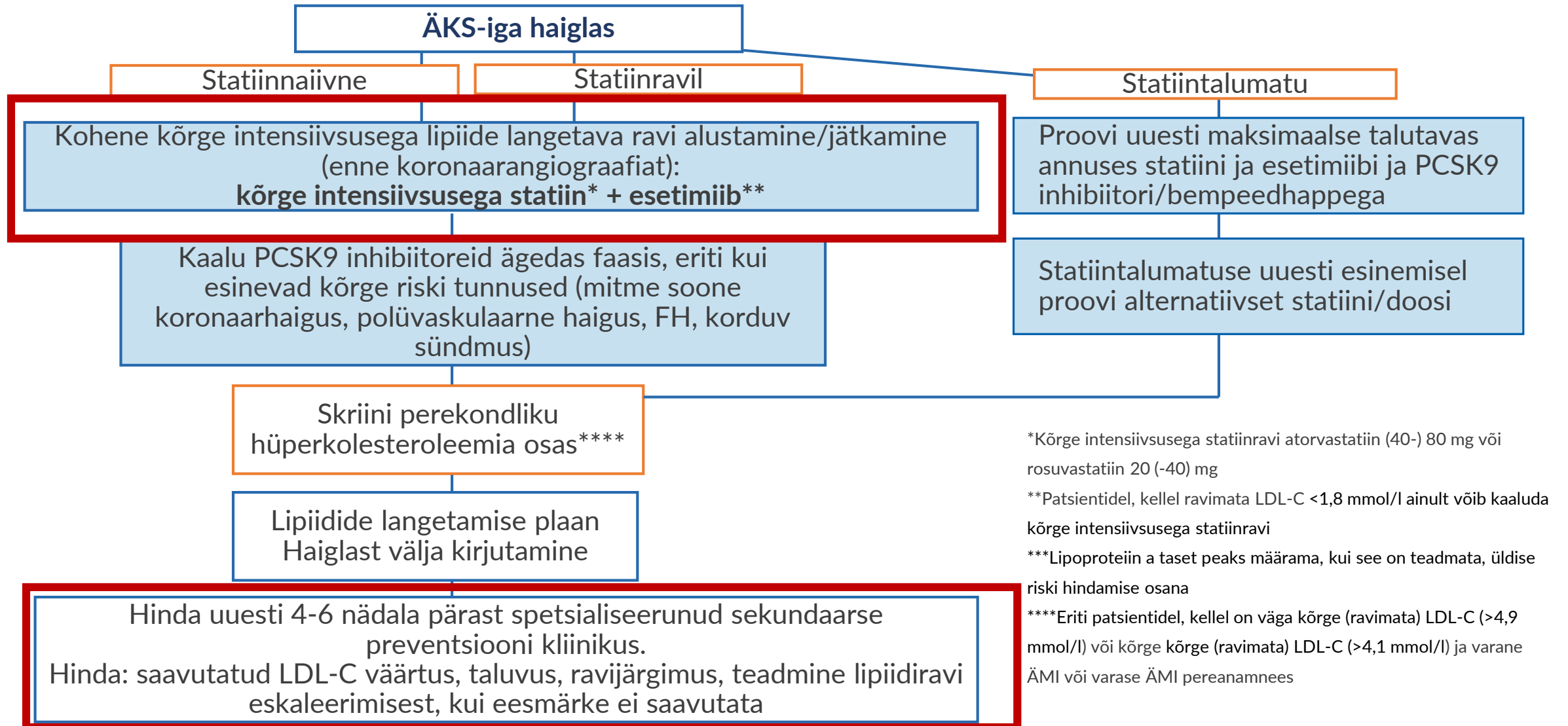


**Naine,
62-aastane**

Järelvisiit nr 4 (6 kuud pärast ägedat MI-d)

- Patsient on saavutanud oma LDL-C eesmärgi 1,4 mmol/l ja vähenemise $\geq 50\%$ võrreldes algtasemega.
- Praeguse ravi ajal ei ole teatatud kõrvaltoimetest
- Järelvisiit on planeeritud 6 kuu pärast. Pärast seda peaks perearst patsienti igal aastal jälgima eesmärgiga kontrollida südameveresoonekonna riskifaktoreid

Alternatiivne raviskeem ÄKS patsientidel LDL-C languse saavutamiseks Euroopa Kardioloogide Seltsi konsensusdokumendi kohaselt



Väga kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientide meelespea:

- Lipiidid tuleb võimalikult kiiresti kontrolli alla saada!
- Kui vähegi võimalik alustada kohe kombinatsioonravi!
- Lipiidid on vaja kontrolli alla saada terveks eluks!
- Iga patsient on erinev!



KARDIOVASKULAARSET RISKI SELGITADA AITAVAD ANALÜÜSID

Laboriarst Anneli Raave-Sepp |

Sügis 2024

AGENDA

- 1. Mida on laboril pakkuda SVH riski detailsemaks selgitamiseks?**
- 2. Lipoproteiinsete riskitegurite hetkeseis patsientide analüüside tulemuste alusel**
- 3. Kui statiinravi ei anna oodatavat tulemust või tekivad kõrvalnähud, võib abi olla farmakogeneetikast**

MIDA ON LABORIL PAKKUDA SVH RISKI DETAILSEMAKS SELGITAMISEKS?

Analüüsid SVH riski hindamiseks

- **Standardprofiil SVH riski hindamiseks:**

- Kolesterool
- HDL-kolesterool (*high-density lipoprotein*)
- LDL-kolesterool (*low-density lipoprotein*)
- Mitte-HDL-kolesterool (*non-HDL cholesterol*)
- Triglütseriidid

- **Lisauuringud:**

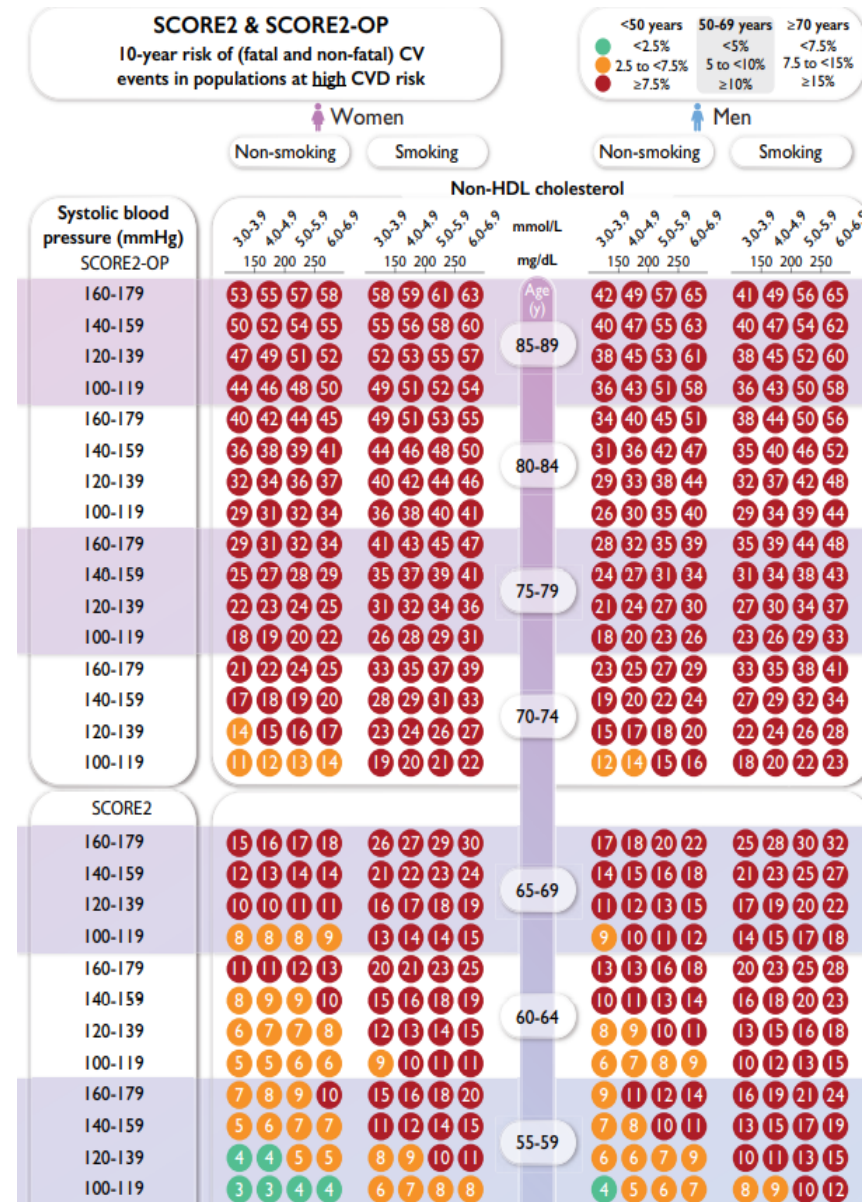
- Lipoproteiin (a)
- Oksüdeeritud LDL-C
- Lipoproteiinide profiil
- Apolipoproteiinid: ApoB, ApoA1
- Oomega rasvhapped / Rasvhapete pakett
- Homotsüsteiin
- Koensüüm Q10
- hsCRP

Analüüsid SVH riski hindamiseks

- **Standardprofiil SVH riski hindamiseks:**
 - Kolesterool
 - HDL-kolesterool (*high-density lipoprotein*)
 - LDL-kolesterool (*low-density lipoprotein*)
 - Mitte-HDL-kolesterool (*non-HDL cholesterol*)
 - Triglütseriidid
- Uus marker standardprofiilis:
 - **Mitte-HDL-kolesterool**

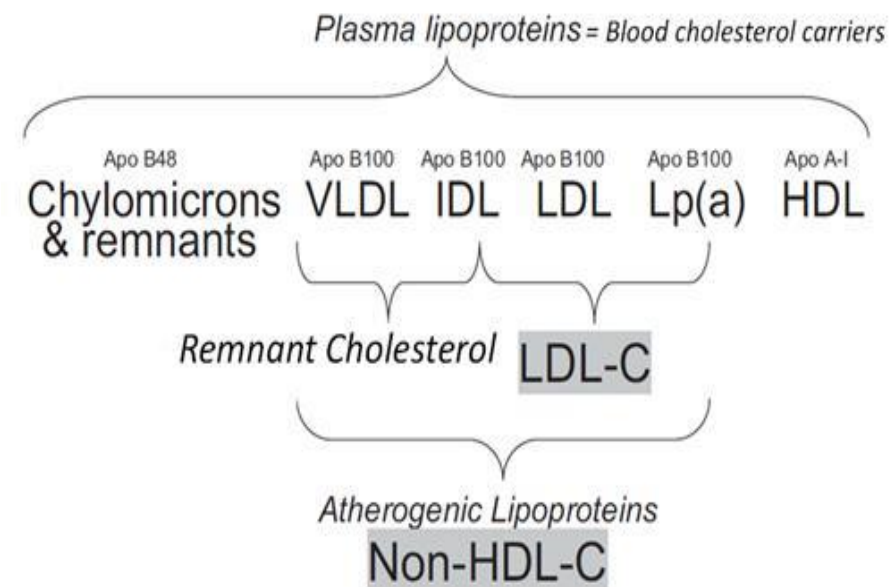
Mitte-HDL-kolesterool (*non-HDL cholesterol*)

- **Standartprofiili on lisandunud vastavalt Euroopa ravijuhenditele mitte-HDL-C**
- **Euroopa Kardioloogide Seltsi ja Euroopa Ateroskleroosiühingu juhend - 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk**
- **Euroopa Ateroskleroosiühingu ja Euroopa laborimeditiini föderatsiooni ravijuhend - Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM, 2019**
- **Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhend - 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice;**
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>
- Systemic Coronary Risk Estimation 2016 (SCORE) – algoritm oli üldkolesterooli taset arvestav, hinnati surmava SVH tekke riski 10 a jooksul
- **2021 SCORE2, SCORE2 OP** – algoritm arvestavad mitte-HDL-C taset, SVH atakkide tekke risk 10 a jooksul



Mitte-HDL kolesterool

- Arvutuslik
- Väljendab kolesterooli koguhulka kõikides aterogeense toimega lipoproteiinides:
 - **LDL-, IDL-, VLDL-C, lipoproteiin (a)**
- Kõrgenenud sisaldus viitab võimalikule suurenenud kardiaalse riski esinemisele ka juhtudel, kus LDL-C tase on normi piirides
- Tulemus väljastatakse laboris alati juhitudel, kui on tellitud kolesterool, HDL-, LDL-C ja TG



non-HDL-C = Total cholesterol - HDL

Remnant cholesterol = Total cholesterol - HDL - LDL

Kolesteroolide referentsväärtused (RV)

- Rahvusvaheliselt on välja töötatud **tervislikud piirmäärad kolesteroolidele ja TG sisaldusele veres:**

- Kolesterool <5,0 mmol/L

- HDL:

- M >1,0 mmol/L

- N >1,2 mmol/L

- LDL <3,0 mmol/L

- Mitte-HDL <3,8 mmol/L

(mitte-paastu seerumis <3,9 mmol/L*)

- TG <1,7mmol/L

(mitte-paastu seerumis <2,0 mmol/L*)

- Kokkuleppelised

- Sobivad tervele madala SVH riskiga inimesele

- Ravi korral tuleb seada eesmärkväärtused LDL-C-le:

- Mõõdukas risk <2,6 mmol/l

- Kõrge risk <1,8 mmol/L

- Väga kõrge risk <1,4 mmol/L

*

Kolesterooli tulemused 2019-2023

mmol/L	<5	5-5,99	6-6,9	7-7,99	8-9,99	>10	Kokku ↑	kokku	↑ %
2019	191567	158794	85704	25256	6267	471	276492	468059	59,1
2020	100571	91426	59164	21350	6269	438	178647	279218	64,0
2021	88540	84458	59867	23331	7263	518	175437	263977	66,5
2022	122227	93741	57375	19971	6134	442	177663	299890	59,2
2023	141620	102251	60358	19750	6213	452	189024	330644	57,2
Kokku	644525	530670	322468	109658	32146	2321	997263	1641788	60,7

Tulemus	Kõrgeim mmol/L
Naised	29,5
Mehed	32

Kolesterooli tulemused 2019-2023 soo ja vanus põhiselt

• Naised

	<5	5-5,99	6-6,99	7-7,99	8-9,99	>10	↑ %
0-12	1329	276	49	9	1		20,1
13-18	5508	1147	191	29	14	2	20,1
19-25	17713	5488	1296	225	57	12	28,5
26-35	39790	21690	6674	1332	363	52	43,1
36-45	44520	40080	16772	3841	823	75	58,0
46-55	40322	57159	38359	13103	3645	286	73,6
56-65	51066	66867	56983	23695	7665	467	75,3
66-75	62559	56772	44622	18290	5924	351	66,8
76+	62244	43934	29013	10698	3561	232	58,4

• Mehed

	<5	5-5,99	6-6,99	7-7,99	8-9,99	>10	↑ %
0-12	1569	346	66	9	5	4	21,5
13-18	6456	904	126	29	10	1	14,2
19-25	18627	5050	1109	194	52	7	25,6
26-35	41318	25235	9809	2381	633	81	48,0
36-45	43088	43920	23566	7201	1941	265	64,1
46-55	48466	55253	34666	11197	3007	229	68,3
56-65	65906	56900	34490	10761	2862	181	61,5
66-75	57625	34065	18014	5035	1251	64	50,3
76+	36357	15551	6662	1623	330	12	39,9

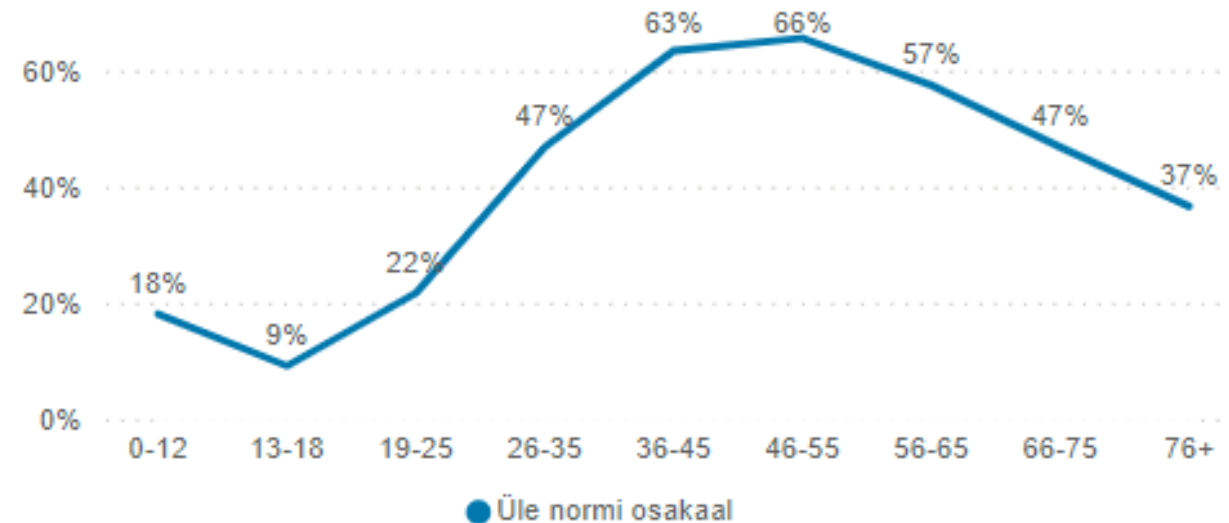
MEESTE TERVISENÄITAJATE STATISTIKA

Kolesterooli tulemused meestel

Aasta	Tulemuste kogus	Üle normi	Üle normi %
2019	99 677	54 536	54,71%
2023	145 978	76 573	52,16%
Kokku	245 655	131 109	53,37%

Kliendikategooria	Tulemuste kogus	Üle normi	Üle normi %
Äriklient	228 772	121 209	52,98%
Eraklient	16 883	9 900	58,64%
Kokku	245 655	131 109	53,37%

Kolesterool >5 mmol/L vanuseline jaotus meestel 2019 + 2023



LDL tulemused 2019-2023

• Naised

mmol/L	<3	>3	LDL ↑ %	Kol ↑ %
0-12	531	255	32,4	20,1
13-18	2799	1262	31,1	20,1
19-25	11764	6384	35,2	28,5
26-35	27625	27370	49,8	43,1
36-45	32078	55187	63,2	58,0
46-55	35647	99344	73,6	73,6
56-65	52422	137695	72,4	75,3
66-75	64822	112391	63,4	66,8
76+	59527	73921	55,4	58,4

Tulemus	Kõrgeim mmol/L
Naised	19,1
Mehed	59,8

• Mehed

mmol/L	<3	>3	LDL ↑ %	Kol ↑ %
0-12	652	362	35,7	21,5
13-18	3376	1354	28,6	14,2
19-25	12480	7257	36,8	25,6
26-35	27567	39076	58,6	48,0
36-45	30681	75853	71,2	64,1
46-55	39317	103284	72,4	68,3
56-65	56235	105020	37,6	61,5
66-75	49412	60695	55,1	50,3
76+	29758	25254	45,9	39,9

LDL-C tulemused 2019-2023

mmol/L	<3	2,7-3,0	1,9-2,6	1,5-1,8	≤1,4
Naised	287257	35,1%	49,2%	11,7%	4,0%
Mehed	249497	34,0%	46,5%	12,9%	5,4%

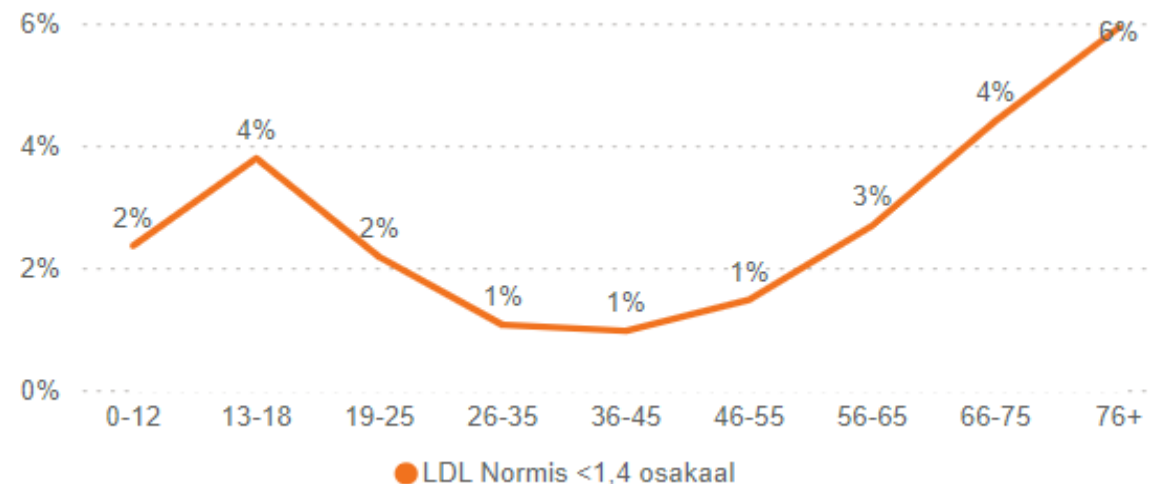
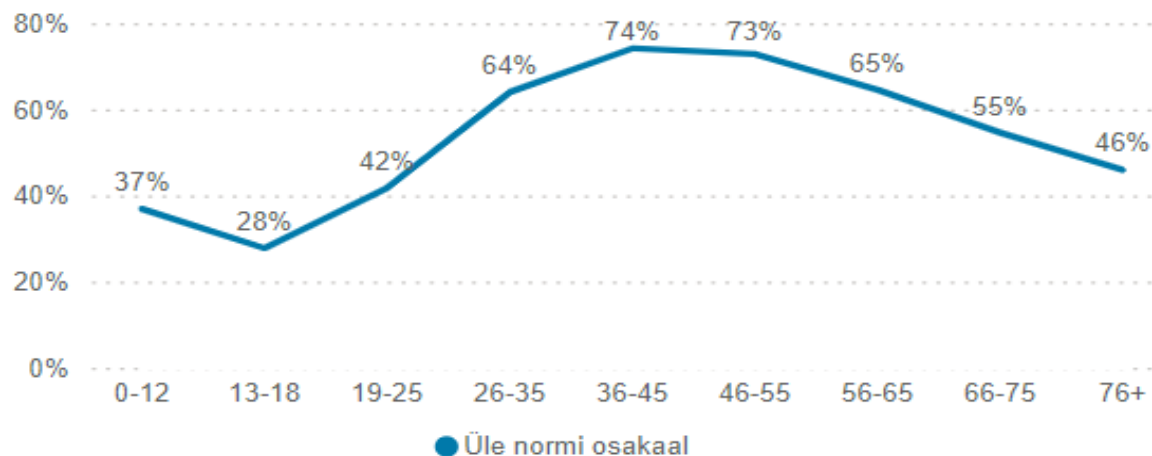
LDL-C ravi eesmärgid:

Mõõdukas risk <2,6 mmol/l

Kõrge risk <1,8 mmol/L

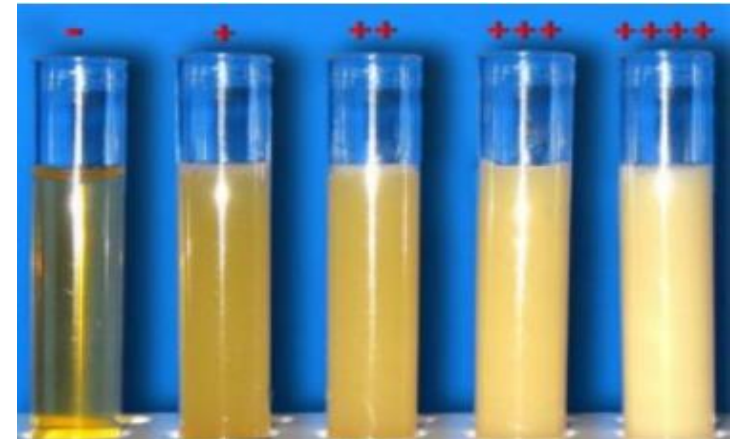
Väga kõrge risk <1,4 mmol/L

LDL-C >3 mmol/L ja <1,4 mmol/L vanuseline jaotus meestel 2019 + 2023



Miks kuuluvad standardprofiili triglütseriidid?

- Kõrgenenud TG tasemega veres kaasneb madal HDL- ja kõrge LDL-C tase
- Söömise järgselt lipiidide/TG jõudmisel verre tekib lipeemia, plasma/seerum muutub piimjaks
 - Siit soovitus eelistada paastuproovi
 - Lipeemia võib segada kolesteroolide määramist!
 - Kui mitte-paastu proovist on triglütseriidide väärtus $\geq 4,5$ mmol/L, korrata analüüsi paastuverest!



Triglütseriidide tulemused 2019-2023

- RV: <1,7 mmol/L

	Normis	Üle normi	Kokku	↑%
2019	260275	120872	381147	52,3
2020	134139	67447	201586	33,5
2021	118167	60265	178432	33,8
2022	140312	55653	195965	28,4
2023	146109	54061	200170	27,0
Kokku	799002	358298	1157300	31,0

	>4,5 mmol/L % kõigest	>4,5 üle normi olevatest
Naised	1,2%	4,4%
Mehed	2,8%	8,3%

Tulemus	Madalaim mmol/L	Kõrgeim mmol/L
Naised	0,02	60,39
Mehed	0,02	116,6

- Soo ja vanuse põhiselt

0-18.a. >RV –
 N 12,5% ja M 16,5%
 Nendest >4,5 –
 N 0,9% ja M 2,8%

ObjectGender	Normis	Üle normi	Total
⊖ F	439826	174436	614262
0-12	582	104	686
13-18	4545	630	5175
19-25	14602	2617	17219
26-35	38339	9154	47493
36-45	54495	17364	71859
46-55	76060	31921	107981
56-65	98170	47592	145762
66-75	86307	40378	126685
76+	66675	24669	91344
unknown	51	7	58
⊖ M	359176	183862	543038
0-12	733	152	885
13-18	4913	961	5874
19-25	15830	3350	19180
26-35	43027	15392	58419
36-45	58265	32450	90715
46-55	70818	48064	118882
56-65	79856	49168	129024
66-75	55281	25987	81268
76+	30422	8326	38748
unknown	31	12	43
Total	799002	358298	1157300

Analüüsid SVH riski detailsemaks hindamiseks

- **Lisauuringud:**

- Lipoproteiin (a)
- Oksüdeeritud LDL-C
- Lipoproteiinide profiil
- Apolipoproteiinid: ApoB, ApoA1
- Oomega RH / Rasvhapete pakett

- Homotsüsteiin
- Koensüüm Q10
- hsCRP

- **Võimaldavad:**

- Täpsustada SVH riski ja selle ulatust
- Hinnata **primaarpreventsioonis** statiinravi alustamise vajalikkust

- **Näidustatud patsiendile:**

- Kellel on **pärilik foon** SVH avaldumiseks
- Kellel on **individuaalne risk** SVH avaldumiseks: ülekaal, füüsiline inaktiivsus, suitsetamine, diabeet, hüpertensioon
- Kellel esineb **düslipideemia**
- Püsiva lipeemia korral
- Täiendav uuring kõrvalekaldega OGTT-le

Lipoproteiin (a) (Lp(a))

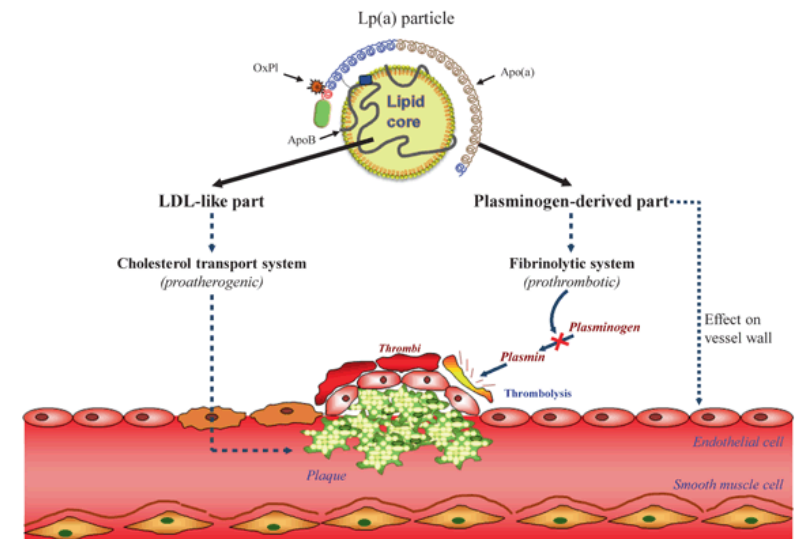
- LDL-C sarnane ühend: LDL-C-s olev kompleks Apo(a)-st ja ApoB-st
- Sünteesitakse maksas
- Ringleb veres 3-4 päeva

- Lp(a) tase on geneetiliselt määratud (Apo(a) geen LPA poolt)
 - 20-30% inimestest on Lp(a) kõrgenenud
- Alates teisest eluaastast jääb sisaldus püsivaks

- Statiinravi ei mõjuta sisaldust, kuid on alandatav nt mõnede PCSK9 inhibiitoritega
- Normist kõrgemaid väärtuseid leitakse suitsetamise, raseduse, menopausi, hüpotüreooosi, kr neerupuudulikkuse korral

Lp (a) toime

- **Aterogeenne toime:**
 - Soodustab LDL-C oksüdeerimist ja oksüdeeritud LDL-C-i sidumist makrofaagidega
 - Moodustunud kompleksid ladestuvad arterite seina
- **Soodustab trombi teket:**
 - Struktuur sarnaneb plasminogeeniga ja konkureerib sellega
 - Takistab fibrinolüüsi
 - Stimuleerib PAI-1 (plasminogeeni aktivaatori inhibiitor 1), trombotsüütide kasvufaktor B tootmist
- **Kutsub esile veresoone seina põletikku**



Lp(a) kui SVH riskifaktor

- **Soovitatav on analüüsi ühekordne määramine elu jooksul** väga kõrge Lp(a) taseme (>430 nmol/L) avastamiseks, mille puhul on kardiaalset risk suurenenud sarnaselt perekondlikule hüperkolestroleemiale
- Kõrge Lp(a) tase ennustab varajast ateroskleroosi ja isheemiatõbe sõltumatult teistest riskidest, sh kõrgest LDL-C-st
 - Kõrge Lp(a) tase (>75 nmol/L) tõstab SVH riski ~1,5-2x
- Lp(a) taseme määramine teiste riskifaktorite olemasolul võimaldab paremini hinnata kogu riski:
 - Nt. \uparrow Lp(a) + \uparrow LDL-C \rightarrow 6x riski \uparrow
 \uparrow Lp(a) + \uparrow homotsüsteiin \rightarrow 30x riski \uparrow

Referentsväärtus (fasting ja nonfasting): < 75 nmol/L

Keskmine risk: 75 – 125 nmol/L

Kõrge risk: > 125 nmol/L

Väga kõrge risk: > 450 nmol/L

Kellel määrata Lp(a)?

- Varajase ateroskleroosiga patsientidel
- Positiivne perekondlik anamnees varajase SVH suhtes teiste riskifaktorite puudumisel
 - Lp(a) on 2-3x kõrgem nendel lastel, kelle vanemad põevad isheemiatõbe juba noorelt, võrreldes lastega, kelle vanemad on terved
- Aterosklerootilise SVH esinemisel „normaalse“ või väheste muutustega lipiidide profiilis
- Kõrge LDL-C-i tasemega patsientidel, kes ei allu ravile
- Restenoosi võimaluse hindamiseks peale angioplastikat ja šunteerimist

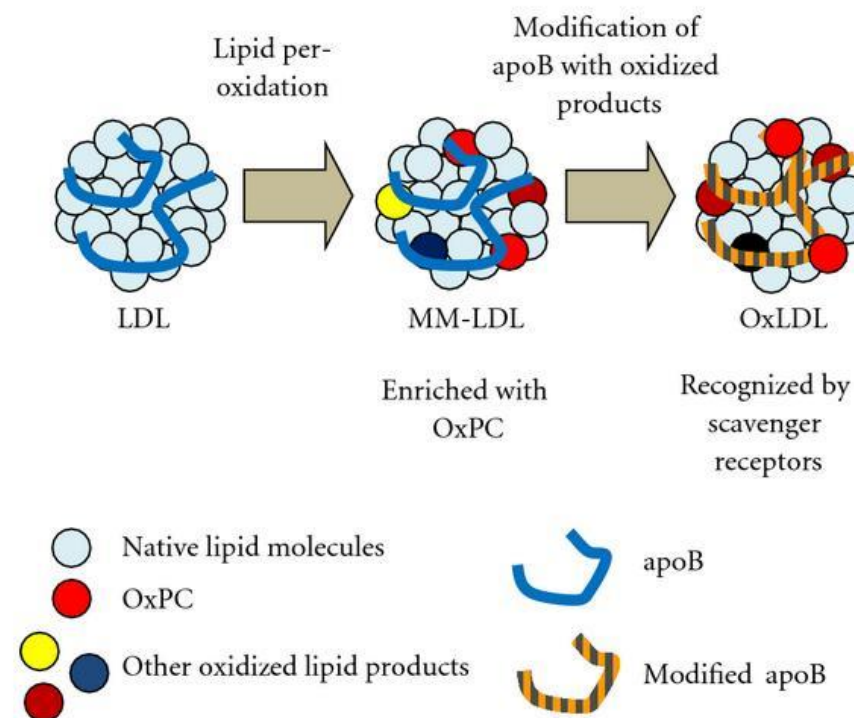
Lp (a) tulemused 2019-2023

- Lp (a)
- RV: <75 nmol/L
- **>RV – 22,4%**
- **>125 nmol/L – 13,0%**
 - **N – 13,7%**
 - **M – 12,5%**

ObjectGender	Normis	Üle normi	Total
☐ F	3746	1143	4889
0-12	5		5
13-18	24	5	29
19-25	91	17	108
26-35	336	69	405
36-45	644	170	814
46-55	910	269	1179
56-65	956	304	1260
66-75	601	223	824
76+	179	86	265
☐ M	4515	1241	5756
0-12	10	4	14
13-18	52	6	58
19-25	181	31	212
26-35	575	157	732
36-45	1018	285	1303
46-55	1209	354	1563
56-65	975	264	1239
66-75	391	115	506
76+	104	25	129
Total	8261	2384	10645

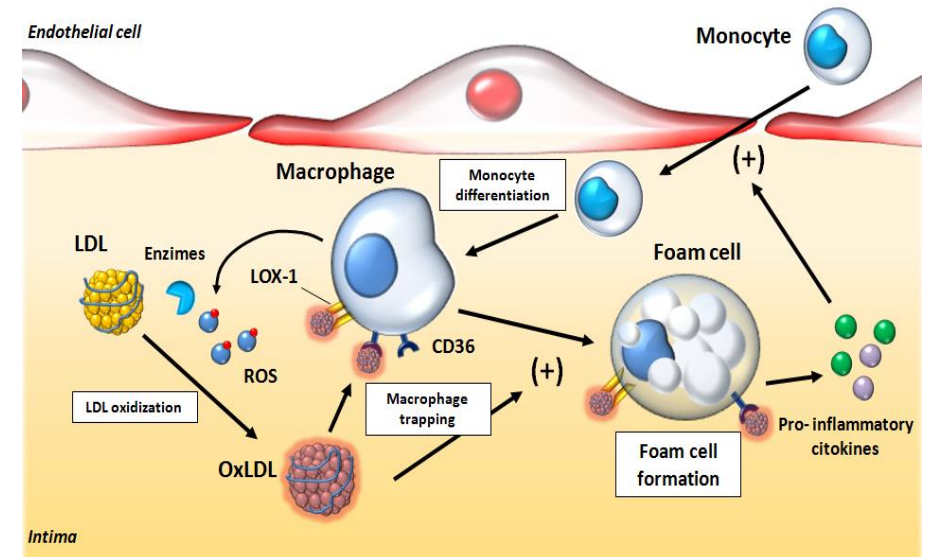
Oksüdeeritud LDL-C (oxLDL)

- SVH kujunemises on roll oksüdatiivsel stressil
 - oxLDL moodustub LDL-C valguliste osakeste (ApoB) seostumisel vabade radikaalidega
 - Tegemist on modifitseeritud LDL-C-ga
 - Normis veres ringleb modifitseerunud LDL-C minimaalselt ja metaboliseeritakse LDL-C partikliga sarnaselt
-
- RV: 20-170 ng/ml
 - Teket soodustab: suitsetamine, kehvasti rasvase toidu ja transrasvade liigne tarbimine, krooniline väga kõrge LDL-C tase, hüperhomotsüsteineemia, kõrge PAI-1 sisaldus, dekompanseeritud diabeet, metaboolne sündroom



oxLDL toime

- Sügava kestva (*high grade*) oksüdatiivse stressi tingimustes suureneb oxLDL teke
- oxLDL on aterosklerootilise protsessi käivitamisel oluline komponent:
 - oxLDL võetakse makrofaagidesse ja kuhjub subendoteliaalkihis kroonilise põletiku foonil
 - On seega otsene väga võimas endoteeli kahjustaja
- Soodustab lubinaastu ruptuuri ja lõpptrombi teket



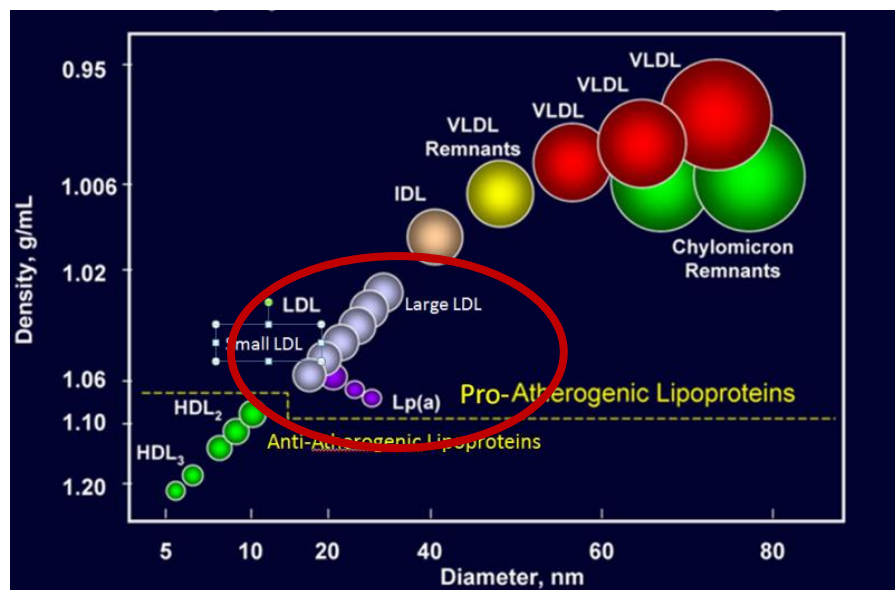
oxLDL tulemused 2019-2023

- oxLDL
- RV: 20-170 ng/ml
- **>RV – 25,1%**

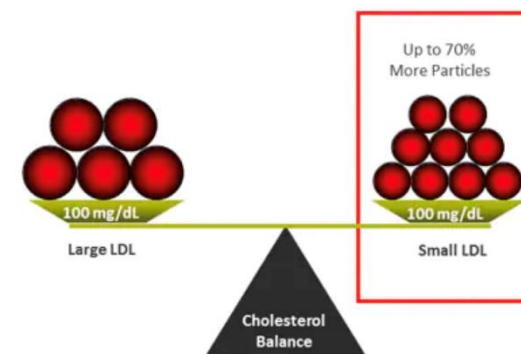
ObjectGender	Normis	Üle normi	Total	
☒ F	1	308	114	423
0-12			1	1
13-18		1	1	2
19-25		1	1	2
26-35		23	16	39
36-45	1	55	23	79
46-55		91	39	130
56-65		77	20	97
66-75		42	10	52
76+		18	3	21
☒ M	3	315	96	414
0-12		1	3	4
13-18		1	2	3
19-25		2	2	4
26-35		44	23	67
36-45	2	72	27	101
46-55	1	86	23	110
56-65		75	8	83
66-75		25	6	31
76+		9	2	11
Total	4	623	210	837

Lipoproteiinide profiil

- Võimaldab täpsustada veres tsirkuleerivate LDL-C osakeste alaklasse ja hinnata nende aterogeensust
- Traditsiooniline test mõõdab LDL-C üldsisaldust

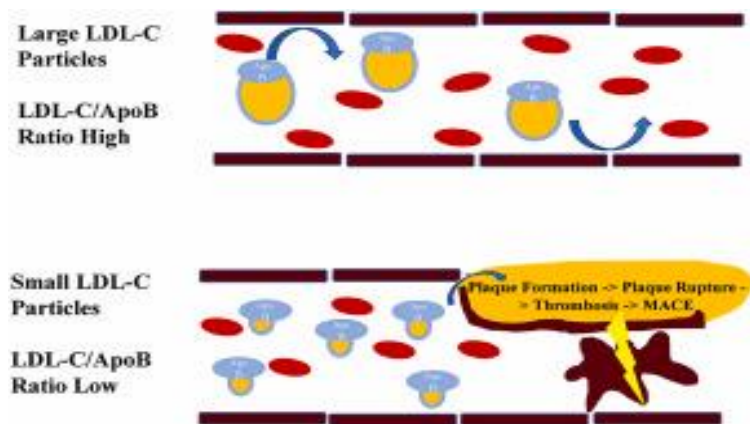


- LDL-C alaklassid jaotatakse füüsikalis-keemiliste omaduste alusel:
 - **LDL-C 1-2 alaklass** – suuremad ja vähem tihedad LDL-C osakesed (**lbLDL** - *large buoyant LDL*)
 - **LDL-C 3-7 alaklass** – väiksemad ja tihedamad LDL-C osakesed (**sdLDL** - *small dense LDL*)
- LDL-C aterogeensust mõjutab osakeste hulk

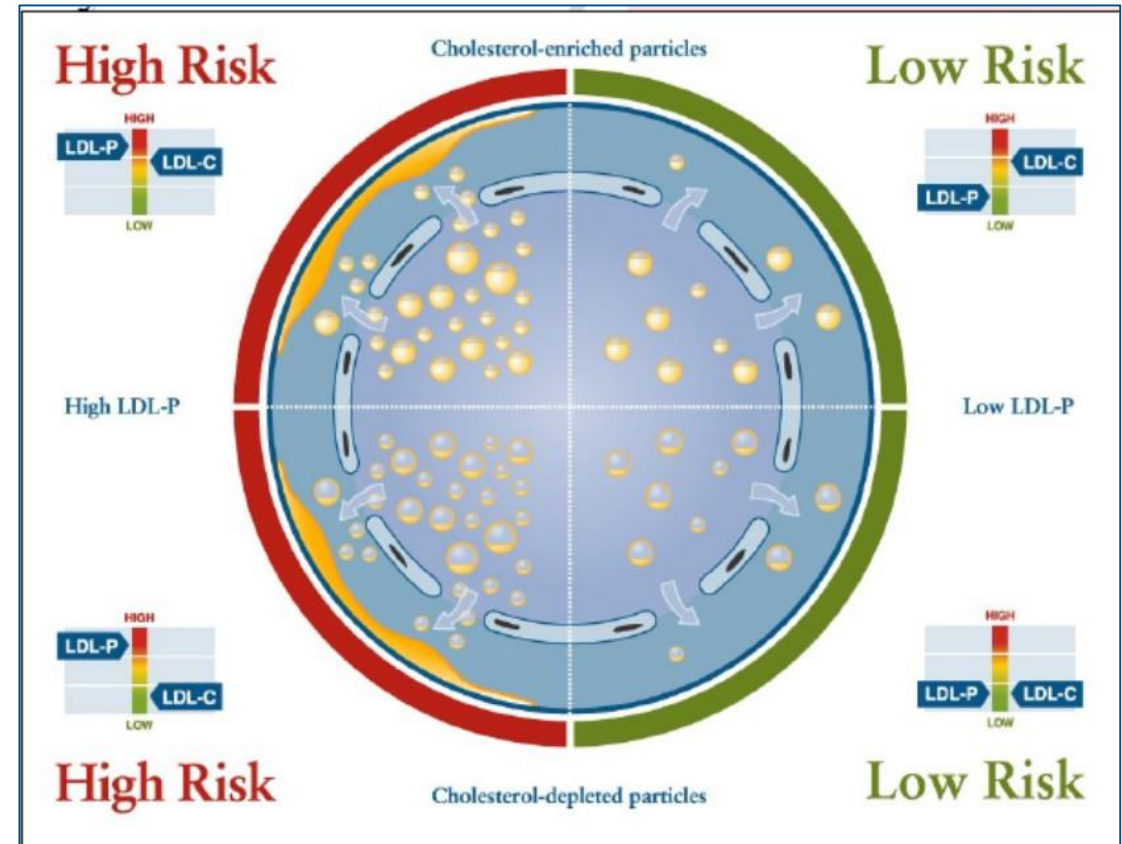


LDL-C aterogeensus

- **sdLDL osakeste** suurenenud osakaal veres:
 - **Suurendab SVH riski 3-7 x** ja seda ka nn „normtasemel“ oleva kolesterooli ja LDL-C korral
 - **Soodustab põetikuliste ja ateroskleroosiliste protsesside teket arterite seinas**
 - Suurendab ka diabeedi avaldumise riski

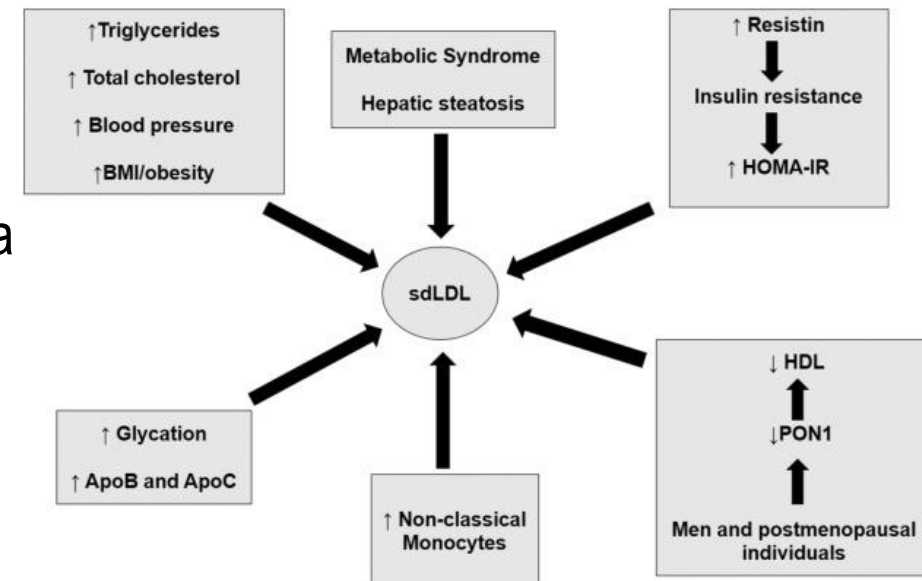


ApoB, Apolipoprotein B; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; MACE, major cardiovascular event



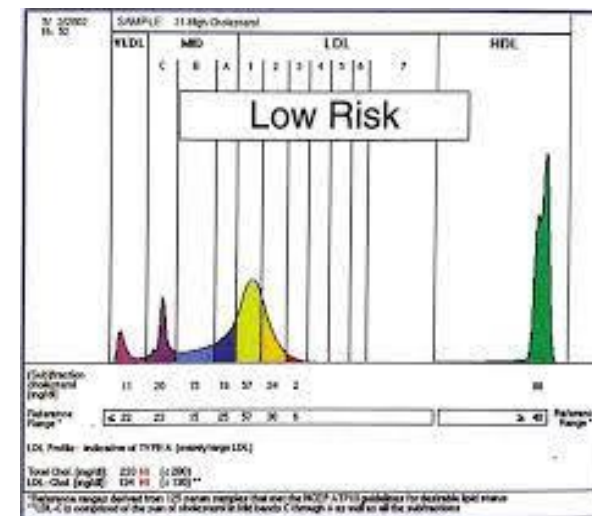
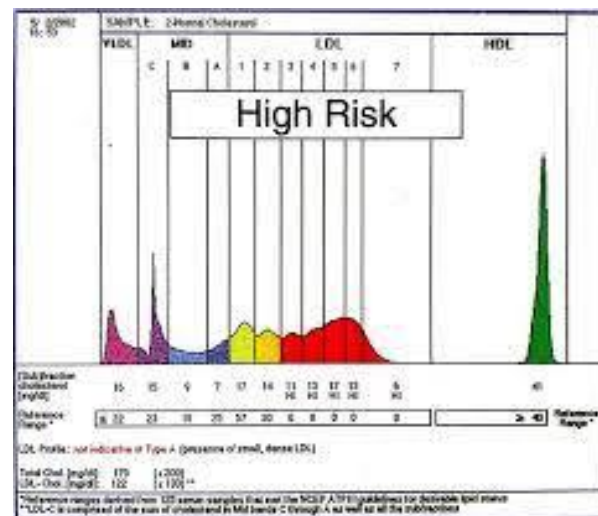
sdLDL

- **sdLDL osakeste** tase on geneetiliselt määratud
- Meestel kõrgem kui naistel
- Moodustumine on seotud ka elustiiliga, ohustatud on isikud:
 - Kes tarvitavad suures koguses rafineeritud suhkruid, küllastatud- ja transrasvu
 - Kellel on vähene füüsiline aktiivsus
- Teke on suurem diabeetikutel ja metaboolse sündroomiga isikutel



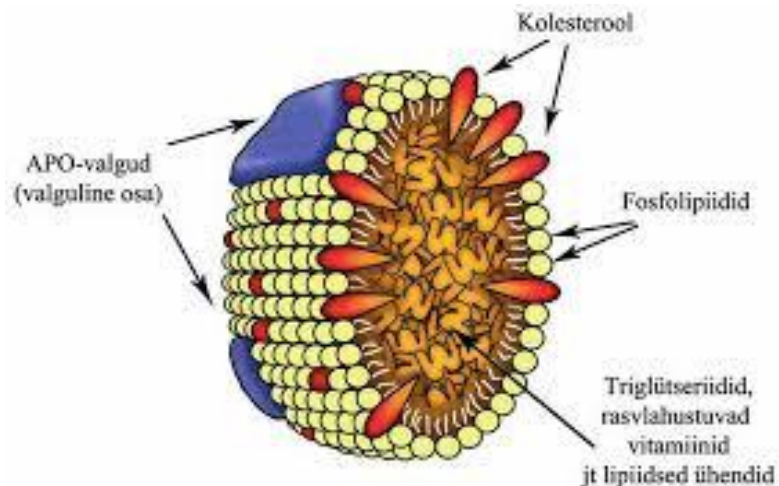
Lipoproteiinide profiil

- Analüüsiga määratakse:
 - Kolesterooli koguhulk
 - Erineva tihedusega lipoproteiinide sisaldus (VLDL-, IDL-, LDL-, HDL-C)
 - **Veres tsirkuleerivate LDL-C osakeste alaklassid**
- Vastuseks individuaalne raport + graafik
- Originaaltulemuste mg/dL teisendamiseks mmol/L on kofitsent 0,0259



Apolipoproteiinid ehk apoproteiinid (Apo)

- Lipoproteiinide valgulised komponendid
- Sünteesitakse maksas ja soolestikus

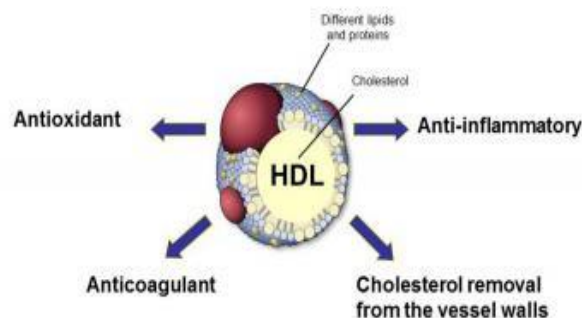


- **Funktsioon:**

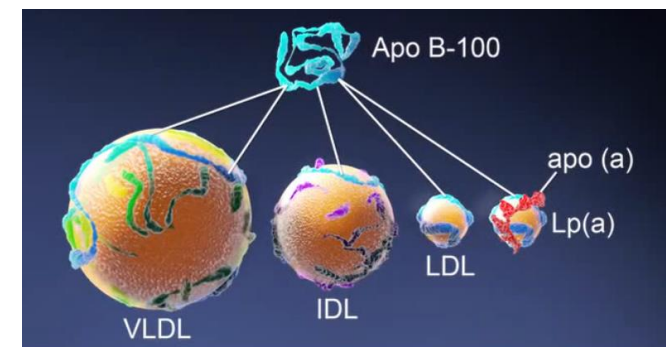
- Tagavad lipoproteiini lahustuvuse veres
- Reguleerivad lipolüütiliste ensüümide aktiivsust
- Seostudes rakkudel olevate retseptoritega reguleerivad lipoproteiinide liikumist rakkudesse ja välja

Apolipoproteiinid

- **ApoA1 on põhiline valk HDL-C**
- Piisav tase vähendab SVH riski:
 - Soodustab kolesterooli transporti maksa
 - Vähendab TG taset
 - Vähendab trombide teket
- RV: M 39,27-73,19 $\mu\text{mol/L}$ ja N 44,6-76,8 $\mu\text{mol/L}$



- **ApoB on põhiline valk VLDL-, IDL-, LDL-C**
- Liigne sisaldus suurendab SVH riski
 - Läbivad endoteeli barjääri
 - Soodustab kolesterooli ladestumist arteri endoteeli rakkudesse, aterosklerootilise naastu moodustumise
- RV: M 1,07-2,73 $\mu\text{mol/L}$ ja N 1,07-2,44 $\mu\text{mol/L}$, eaketel tõusutrend



Apolipoproteiinide taset mõjutavad tegurid

- **ApoA1**
- **Sisaldust tõstavad:**
 - Treening, kehakaalu alandamine, rasedus, hüpertürees, mõnede ravimite tarvitamine (nt östrogeen, suukaudsed kontratseptiivid, statiinid)
- **Sisaldust vähendavad:**
 - Geneetiline, rasvumine, suitsetamine, kr neerupuudulikkus, maksatsirroos, diabeet, mõnede ravimite tarvitamine (nt beeta-blokaatorid), geneetiline
- **ApoB**
- **Sisaldust tõstavad:**
 - Rasva- ja suhkruriks toit, magamatus, unehäired, suitsetamine, rasedus, geneetiline, perekondlik hüperlipideemia, diabeet, hüpotürees, mõnede ravimite tarvitamine (nt androgeenid, beeta-blokaatorid)
- **Sisaldust vähendavad:**
 - Kehakaalu alandamine, alatoitumus, maksahaigused, hüpertürees, mõnede ravimite ja lisaainete tarvitamine (nt lipiide langetavad ravimid, östrogeenid, türoksiin, vitamiin B3)

Rasvhapete sisaldus

- SVH, diabeedi, vähi ja rasvumise riski vähendavad piisav;
 - **Oomega-3 RH sisaldus**
 - ω -3 puudus dieedis suurendab riski haigestuda SVH-sse ja sh võib tekkida südame äkksurm
 - **Monoküllastumata (ω -9) RH sisaldus**
- Riski suurendavad (tõstavad LDL- c taset veres) liigne:
 - **Oomega-6 RH sisaldus**
 - **Küllastatud RH sisaldus**
 - **Trans-RH sisaldus**



Rasvhapeete pakett

- **Sisaldab:**

- Polüküllastumata RH:
 - Oomega-3 RH %
 - Oomega-6 RH %
 - Oomega-6 ja oomega-3 suhe
- Monoküllastumata RH %
- Küllastatud RH %
- Trans-rasvhapped %
- **Oomega-3 indeks erütrotsüütides %**

- **Oomega-3 indeks:**

- ω -3 RH vaeguse laboratoorne parameeter
- Näitab bioaktiivsete ω -3 RH eikosapentaeenhappe (EPA) ja dokosaheksaeenhappe (DHA) % kogu RH hulgast erütrotsüütides
- Piisav 8-11%

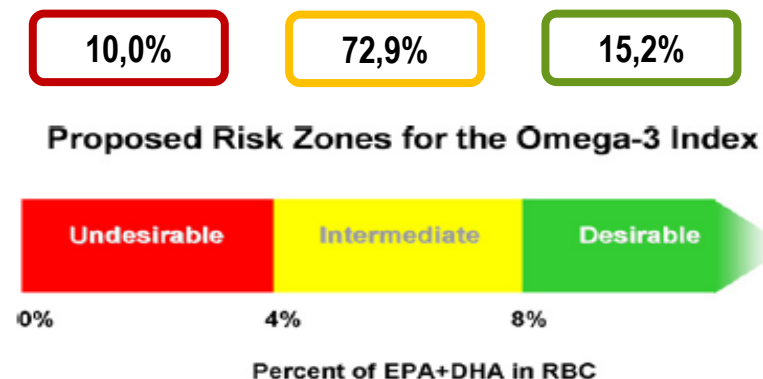


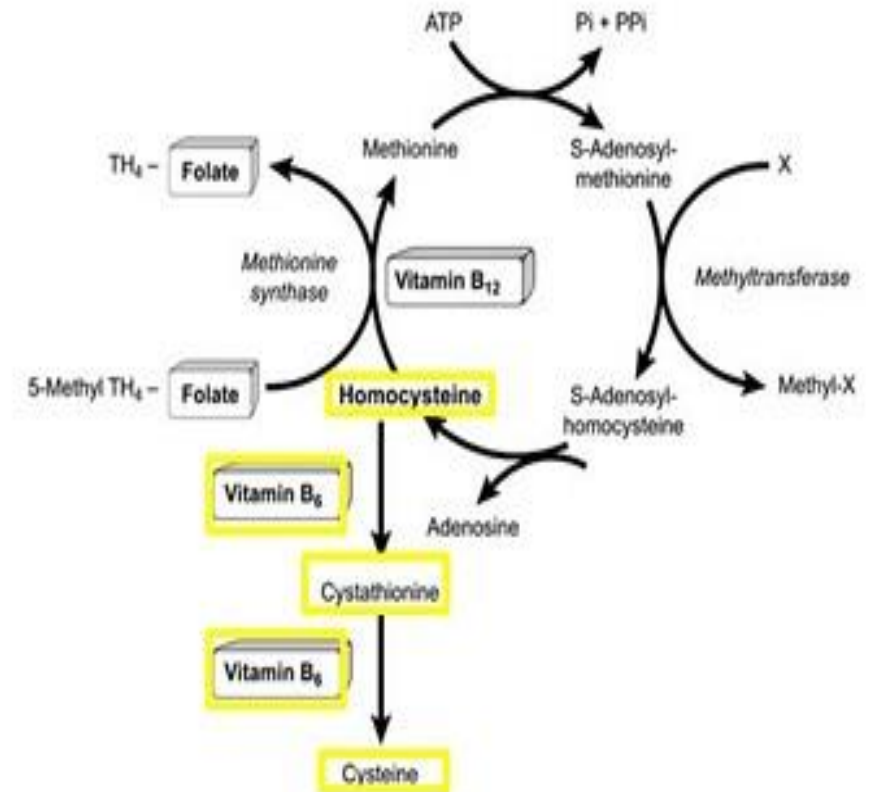
Fig. 3. Proposed risk zones for the omega-3 index (RBC EPA + DHA). Proposed cutpoints were estimated from a review of the literature [36].

Kellel määrata rasvhapete pakett?

- Suure füüsilise aktiivsusega inimestel vältimaks defitsiidi tekkimist
- Isikutel, kes kasutavad RH sisaldavaid toidulisandeid
- Kõrgenenud SVH riskiga isikutel, sh düslipideemiaga isikud
- Neil, kes soovivad minimeerida südame äkksurma riski
- Krooniliste põletikega isikutel
- Diabeetikutel

Homotsüsteiin

- Aminohape, moodustub metioniinist
- Homotsüsteiinist saab piisava B12-vit ja folaadi olemasolul omakorda toota metioniini
 - Metioniin on vajalik närvikiudude kaitsmiseks
- Transporditakse aktiivselt rakust välja
- Eritatakse organismist neerude kaudu tsüsteiinina B6-vit kaasabil
- Sisaldus plasmas sõltub:
 - B6-, B12-vit ja folaadi sisaldusest
 - Neerufunktsioonist

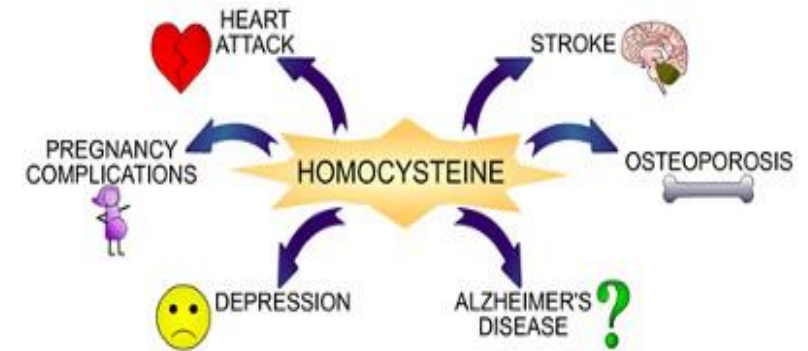


Homotsüsteiin

- **Homotsüsteineemia:**

- Kahjustab rakke
- Kahjustab veresooni ja soodustab ateroskleroosi teket, tõstab vererõhku
- Kiirendab vananemise ja oksüdatsiooni protsesse, soodustab oksüdatiivse stressi arengut, kahjustab aju
- Nõrgestab immuunsüsteemi, soodustab põletike teket ja püsimist ning tugevdab valu
- Suurendab trombide tekkimise riski: aktiveerib vere hüübimist ja vähendab tekkinud trombide lammutamist
- Suurendab raseduspatoloogia riski: preeklampsia, raseduse katkemine, enneaegne sünnitus

- **Homotsüsteiini kontsentratsiooni tõus ca 5 µmol/l üle normi → SVH riski suurenemine (nt M 1,6x ja N 1,8x)**



Homotsüsteiin

- Ref.väärtus: 5–15 $\mu\text{mol/l}$
- Sisaldus plasmas sõltub:
 - **Vanusest:**
 - Lastel on madalam kui täiskasvanutel
 - Homotsüsteiini tase veres kasvab pidevalt koos vanusega
 - **Soost:**
 - Enne puberteeti on poistel ja tüdrukutel tase sarnane
 - Puberteedieas tõuseb sisaldus poistel rohkem kui tüdrukutel, meestel on tase ~20% kõrgem kui naistel
 - Sisaldus on kõrgem suitsetajatel, alkoholi ja kohviga liialdamisel, vähese füüsilise aktiivsusega inimestel
- Vähenenud kontsentratsioon ei oma kliinilist tähendust

Homotsüsteini määramine ja preanalüütika

- 99% plasmas olevast homotsüsteiinist on seotud albumiini või muude madalamolekulaarsete ühenditega ja ainult 1% ringleb vabalt
- Analüüsi käigus mõõdetakse kogu homotsüsteini sisaldust
- **Proov ei tohi olla hemolüütiline**
- **Plasma tuleb max ühe tunni jooksul rakkudelt eraldada**
 - Homotsüsteini sisaldus eraldamata plasmas kasvab iga tunniga umbes 7-10%
 - Kuni eraldamiseni hoida verd jahedas
- Kerge eine enne proovi andmist tulemust ei mõjuta, vältida valgurikast toitu, mis võib tulemust suurendada 10-15%
 - Määrates analüüsi koos folaadi ja B12-vit tuleb kasutada paastuplasmat

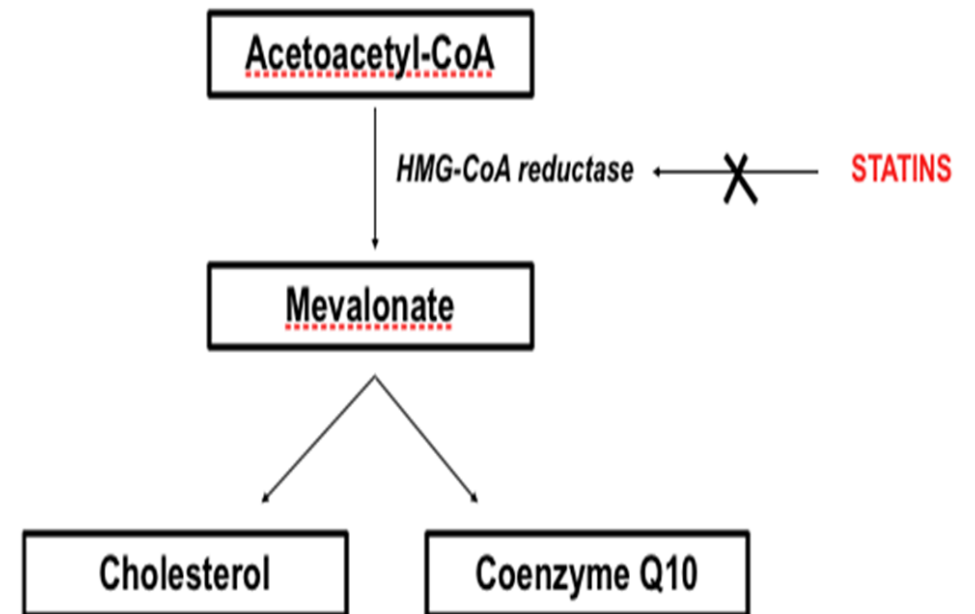
Koensüüm Q10

- Rasvlahustuv
- Q10 põhiepooks organismis on maks
- RV: 0,8-1,4 mg/L
- **Oluline antioksidant**
- Osaleb rakkude energia tootmise protsessis
- **Sisaldus on kõrgem suure energiatarbega kudedes – lihasrakkudes** (südamelihas, skeletilihäs)
- Juba 5-10% Q10 sisalduse vähenemine südamelihases mõjutab südamelihase talitlust (rütmihäired, hüpertoonia, südamepuudulikkus)
- Kardiomüopaatiaga patsientidel on leitud madalam Q10 tase veres

Sisaldus: <RV – 17,6%

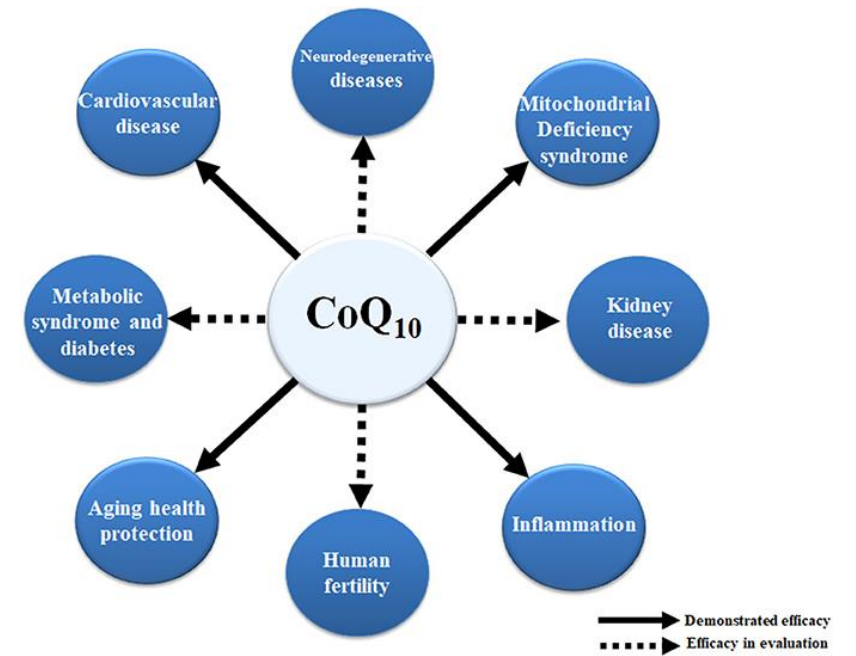
Q10 defitsiidi põhjused

- Sapi või pankrease ensüümide defitsiit, imendumishäired
- Soolekahjustused
- Antibiootikumide kasutamine
- **Kolesteroolitaset langetavate ravimite tarvitamine**
- Kloriididerikas joogivesi
- Rauda liig
- Vanem iga ja kroonilised haigused
- **Füüsiline ülekoormus (kestvusspordialad)**
- **Suitsetamine**



Q10 defitsiidi tunnused

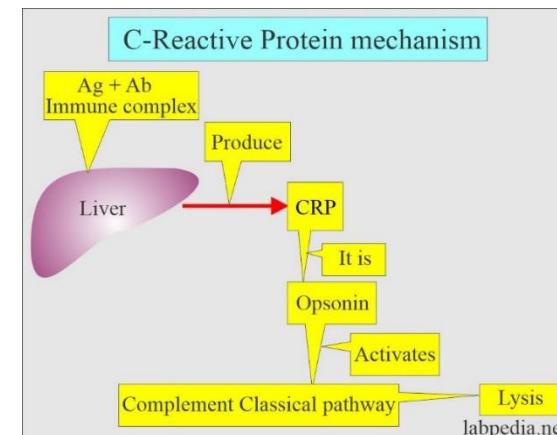
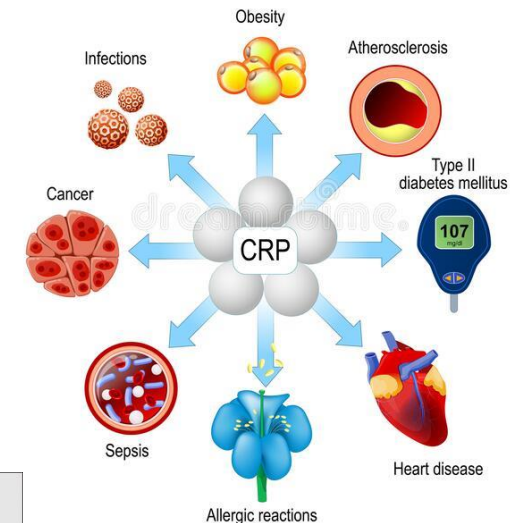
- Väsimus
- Kehalise koormuse taluvuse vähenemine
- Lihasväsimus ja lihasvalud
- Südamelihase talitluse häired (nt rütmihäired)
- Ateroskleroosi ilmingud
- Paradontiit
- Immuunsüsteemi häired
- Suurenenud risk kasvajate tekkeks ja arenguks
- Suurenenud risk neurodegeneratiivseteks häireteks
- Vananemise kiirenemine



Kõrgtundlik C-reaktiivne valk (hsCRP)

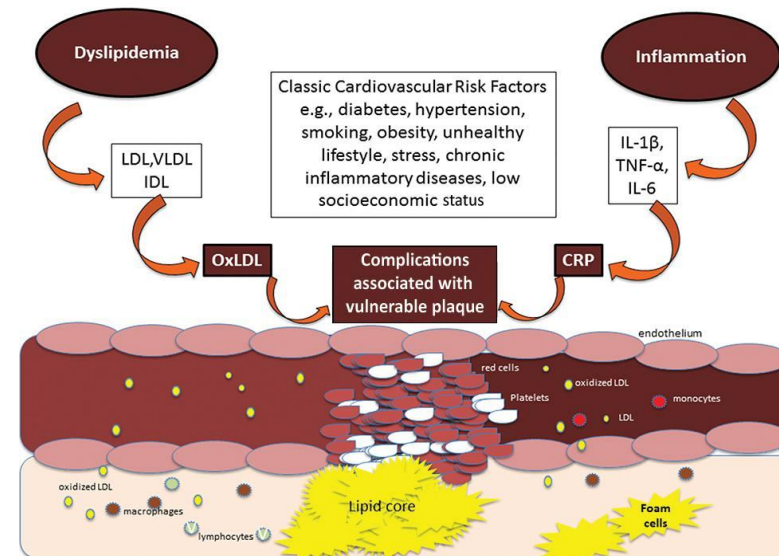
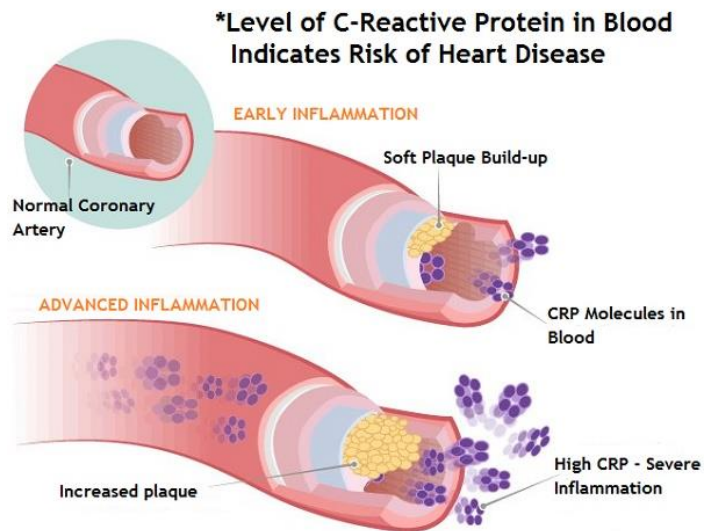
- Tundlik põletiku ja SVH riski marker
- CRV väärtused on korrelatsioonis põletikulise protsessi aktiivsusega (ägeda faasi valk) ja vähenevad kiiresti haiguse taandumisel
- CRV toime:
 - Tunda ära potentsiaalselt mürgised ained, mis vabanevad koe kahjustumisel, siduda ja muuta need kahjutuks
 - Muuta võõrakud fagotsüteeritavaks
 - Esile kutsuda võõrakkude lüüsi

Increased levels of C-reactive protein



hsCRP

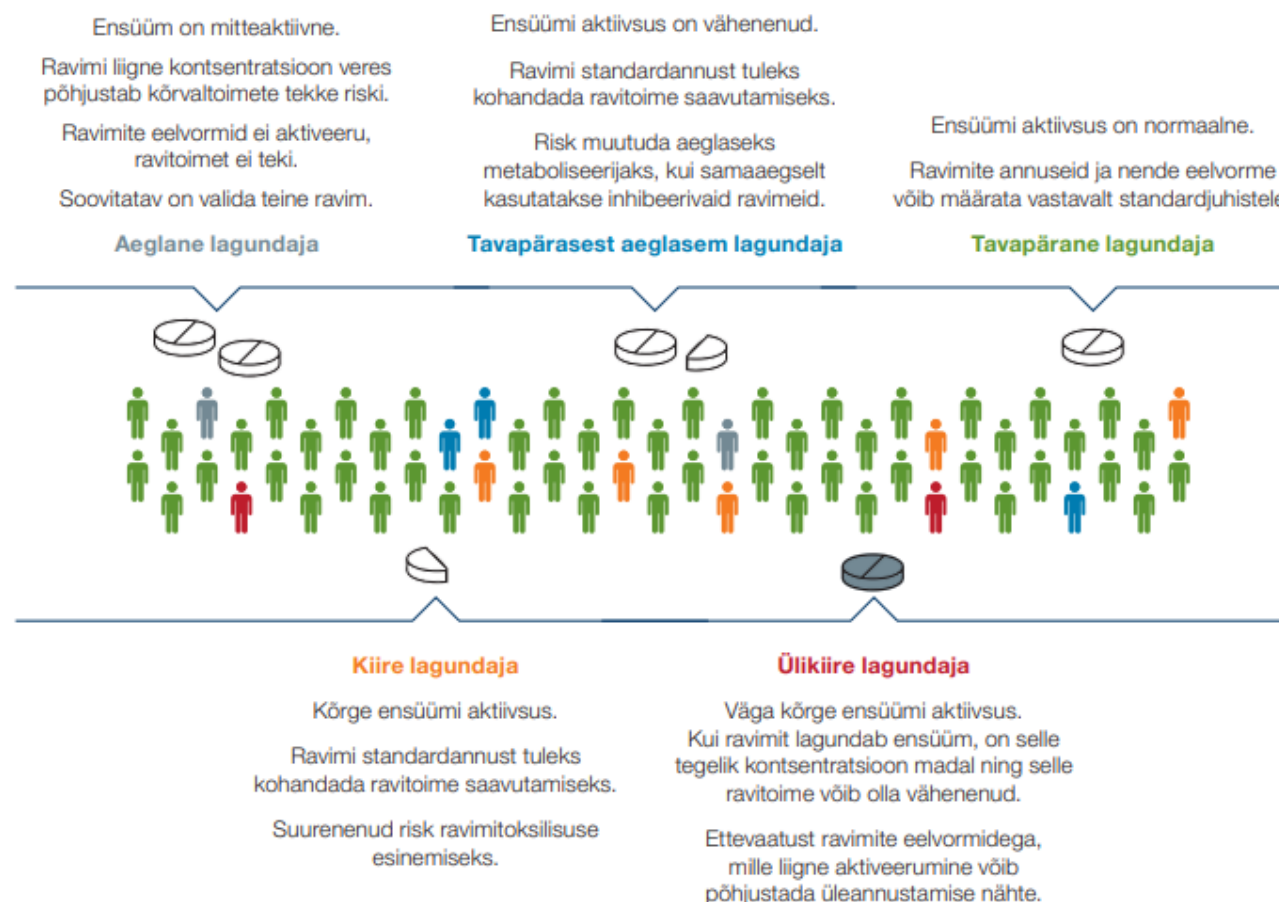
- SVH riski hindamisel on oluline välistada kaasuv infektsioon või põetikuline haigus
- SVH riski selgitamisel arvestatakse hsCRV väärtusi koos lipiidide analüüside tulemustega
- Krooniline põetik on ateroskleroosi põhjustaja ja vastupidi ateroskleroosilises veresoone seinas areneb põetik



**KUI STATIINRAVI EI ANNA OODATAVAT
TULEMUST VÕI TEKIVAD KÕRVALNÄHUD,
VÕIB ABI OLLA FARMAKOGENEETIKAST**

Farmakogeneetika efektiivsema ja ohutuma ravi määramiseks

- Üks ravim samas annuses ei sobi kõigile ühtmoodi
- Farmakogeneetika võimaldab uurida patsiendi personaalset **geeniprofiili** ning vastvalt sellele **määrata sobivad ravimid õiges annuses**
- Farmakogeneetika jagab inimesed **5 aktiivsusgruppi** →



Farmakogeneetika DNA paneel

Farmakogeneetiline populatsioon



Farmakogeneetika DNA paneel



Ravi tavapärase
ravimtoimeaine ja doosiga



Ravi alternatiivse
ravimtoimeaine või doosiga



Ravi alternatiivse
ravimtoimeainega

Farmakogeneetika DNA paneel

- 29 geeni
- 200+ toimeainet
- TAT 21 tööpäeva
- EDTA-veri / põsekaabe
- 315 €

Farmakogeneetika DNA paneel: 24 kardiovaskulaarsüsteemiga seotud toimeainet

atcgrp1

- Kardiovaskulaarsüsteem

atcgrp2

- Beetablokaatorid
- Lipiidisisaldust muutvad ained
- Südamehaiguste ravi
- Hüpertensioonivastased ained
- Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained

Aktiivne toimeaine

- atenolool
- **atorvastatiin**
- bisoprolol
- karvedilool
- digoksiin
- flekainiid
- **fluvastatiin**
- hüdralasiin
- irbesartaan
- lidokaiin
- losartaan
- **lovastatiin**
- mavakamteen
- metoprolol
- nebivolool
- glütserüültrinitraat
- **pitavastatiin**
- **pravastatiin**
- propafenoon
- propranolool
- kinidiin
- ranolasiin
- **rosuvastatiin**
- **simvastatiin**

Mees, 58

Kardiovaskulaarsüsteem	Beetablokaatorid	metoprolool	CYP2D6 IM Tavapärasest aeglasem metaboliseerija	C
	Lipiidisisaldust Muutvad Ained	atorvastatiin	SLCO1B1 Puudulik geeniproducti funktsioon	C
		fluvastatiin	SLCO1B1 Puudulik geeniproducti funktsioon	C
		lovastatiin	SLCO1B1 Puudulik geeniproducti funktsioon	C
		pitavastatiin	SLCO1B1 Puudulik geeniproducti funktsioon	C
		pravastatiin	SLCO1B1 Puudulik geeniproducti funktsioon	C
		rosuvastatiin	SLCO1B1 Puudulik geeniproducti funktsioon	C
		simvastatiin	SLCO1B1 Puudulik geeniproducti funktsioon	D

Mees, 58

simvastatiin

D Selle genotüübiga patsientidel on suurem simvastatiinhappega kokkupuude võrreldes normaalse ja vähenenud funktsiooniga patsientidega; oluliselt suurem müopaatia risk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: Sõltuvalt soovitud toime tugevusest **kirjutage välja muu statiin**.

SLCO1B1: Puudulik geeniproducti funktsioon

lovastatiin

C Sellise genotüübiga patsientidel on suurem lovastatiiniga kokkupuude võrreldes normaalse ja vähenenud funktsiooniga patsientidega, mis võib avalduda suurenenud müopaatiariskina. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: Sõltuvalt soovitud toime tugevusest **kirjutage välja muu statiin**.

SLCO1B1: Puudulik geeniproducti funktsioon

atorvastatiin

C Selle genotüübiga patsientidel on suurem atorvastatiiniga kokkupuude võrreldes normaalse ja vähenenud funktsiooniga patsientidega, mis võib avalduda suurenenud müopaatiariskina. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: Kirjutage algannusena välja ≤ 20 mg ja kohandage atorvastatiini annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 20 mg annus, **kaaluge rosuvastatiini või kombinatsioonravi kasutamist**.

SLCO1B1: Puudulik geeniproducti funktsioon

rosuvastatiin

C Selle genotüübiga patsientidel on suurem rosuvastatiiniga kokkupuude võrreldes normaalse ja vähenenud funktsiooniga patsientidega. ≤ 20 mg annuste puhul esineb tavaline müopaatiarisk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: kirjutage algannusena välja ≤ 20 mg ja **kohandage rosuvastatiini annuseid haigusepõhiste ja konkreetsele rahvastikurühmale kohaste ravijuhendite alusel**. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 20 mg annus, kaaluge kombinatsioonravi kasutamist. Lisaks tuleb kontrollida, kas geeni ABCG2 fenotüüp on kättesaadav. Kui ABCG2 geeni fenotüübi funktsioon on häirunud, kirjutage algannusena välja ≤ 10 mg ja kohandage rosuvastatiini annuseid haigusepõhiste ja konkreetsele rahvastikurühmale kohaste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 10 mg annus, kaaluge kombinatsioonravi kasutamist.

SLCO1B1: Puudulik geeniproducti funktsioon

Geenide mõju ravimite toimele – geenivaramu andmetel

Vajab tähelepanu

Atorvastatiin

Lipiidisaldust langetav ravim, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse alandamine veres

Fluvastatiin

Lipiidisaldust langetav ravim, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse alandamine veres

Lovastatiin

Lipiidisaldust langetav ravim, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse alandamine veres

Nt: Suurenenud atorvastatiini biosaadavus võrreldes SLCO1B1 geeniproducti tavapärase funktsiooni fenotüübiga, mis võib suurendada müopaatia tekkeriski annusete juures, mis ületavad 40mg päevas. Kui ravitoime saavutamiseks on vajalik >40mg annus, kaaluda kombineeritud raviskeemi kasutamist muude vere lipiidisaldust vähendavate ravimitega, mis ei ole statiinid.

Vajab tähelepanu – toimeaine, mille puhul tuvastasime, et Sul on geenivariandid, mis võivad mõjutada selle toimeaine ainevahetust

Pitavastatiin

Lipiidisaldust langetav ravim, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse alandamine veres

Pravastatiin

Lipiidisaldust langetav ravim, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse alandamine veres

Rosuvastatiin

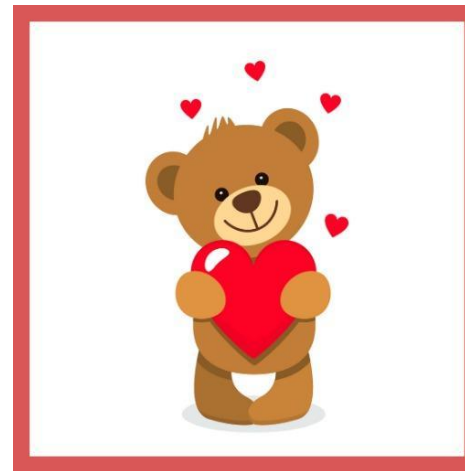
Lipiidisaldust langetav ravim, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse alandamine veres

Simvastatiin

Lipiidisaldust langetav ravim, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse alandamine veres

Tänu kolleegidele laborist

- Materjalide ettevalmistamisel olid abiks laboriarstid Meeli Glükmann ja Irina Utenko ning turundusspetsialist Annika Jürimäe
- Tulemuste statistika osas oli abiks andmeanalüütik Roland Jõesalu



Tänan!

Kaunist sügist kõigile!

