

Lipidien aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

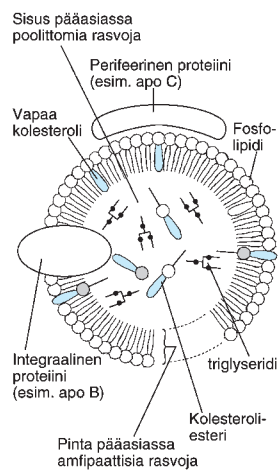
Hyperlipidemiailla tarkoitetaan rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä, joissa kolesterolia tai triglyseridejä sisältävien lipoproteiinien pitoisuus plasmassa on normaalia suurempi. Nämä häiriöt, ennen kaikkea seerumin suurentunut kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus, ovat keskeinen syy suomalaisten suureen sepelvaltimosairastavuuteen ja siitä johtuvaan kuolleisuuteen. Kiinnostus tähän lääketieteen alueeseen on lisääntynyt nopeasti, kun lipoproteiinien aineenvaihduntaa on opittu ymmärtämään. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä korjaamalla sepelvaltimotautiin sairastuvuutta ja kuolleisuutta on voitu merkittävästi vähentää, minkä vuoksi rasva-aineenvaihduntaan vaikuttavien lääkeaineiden farmakologian tunteminen on tärkeää.

Plasman lipidit ja lipoproteiinit

Plasman tärkeimmät lipidit ovat kolesteroli, triglyseridit ja fosfolipidit. Plasmassa valtaosa lipideistä on sitoutuneina proteiineihin, jotka saavat ne vesiliukoiseen muotoon (kuva 44-1). Lipidejä kuljettavat lipoproteiinit, jotka jakautuvat neljään pääluokkaan: kylomikronit, VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) ja HDL (high density lipoprotein). Nämä lipoproteiinit voidaan jakaa vielä alaryhmiin, joista tunnetaan parhaiten HDL:n fraktiot HDL₂ ja HDL₃. Lipoproteiinit sisältävät kukin eri määrän lipidejä ja spesifisiä apolipoproteiineja.

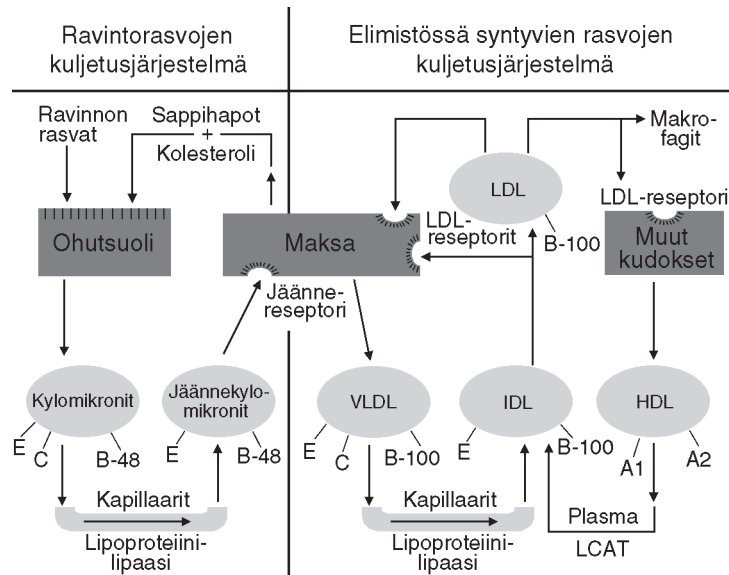
Lipoproteiinit voidaan erottaa toisistaan ultrasentrifugaation, elektroforeesin ja eräiden saostusmenetelmien avulla. Näistä ultrasentrifugaatio on tarkka ja luotettava menetelmä, mutta työläytensä vuoksi se ei sovi kliiniseen rutiinikäyttöön. Lipoproteiinien elektroforeesia on aikaisemmin käytetty runsaasti, ja siihen on perustunut hyperlipoproteinemioiden jako ns. Fredrikssonin luokkiin. Saostusmenetelmät soveltuvat ennen kaikkea HDL-kolesterolin ja sen fraktioiden määrittämiseen. Yksinkertaisuutensa vuoksi ne sopivat hyvin käytännön lipoproteini diagnostiikkaan.

Lipoproteiinien aineenvaihdunta (kuva 44-2) on havainnollista jakaa ravintorasvojen kuljetusjärjestelmään ja elimistössä syntyvien



Kuva 44-1. Plasman lipoproteiinin yleinen rakenne.

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 44-2. Ravintorasvojen ja elimistössä syntyvien rasvojen kuljetusjärjestelmät. LCAT = lesitiinikolesteroliassyliitransferaasi. Lipoproteiinien tärkeimmät apoproteiinit merkitty kirjaimilla. (mukaan Goldstein ym.; N Engl J Med 309; 288, 1983).

- *kylomikronit*

rasvojen kuljetusjärjestelmään. Ravinnon kolesteroli ja triglyseridit pakkautuvat ohutsuolen epiteelisoluissa kylomikroneihin ja erittyvät ekstrasellulaaritilaan. Kylomikronit kulkeutuvat lymfateiden kautta verenkiertoon, jossa rasva- ja lihaskudoksen kapillaarien endoteelisolujen pinnan lipoproteiini-lipaasi hydrolysoi kylomikronien sisältämiä triglyseridejä rasvahapoiksi ja glyseroliksi. Vapautuneet rasvahapot kulkeutuvat rasva- tai lihassoluihin ja glyseroli plasman mukana maksaan. Kylomikronien koon pienetessä niiden pinnasta irta-aa rakenneosia, jotka liittyvät HDL-hiukkasiin. Prosessin loppu- tuotteena muodostuneet kylomikronijäänteet ja niiden sisältämä kolesteroli kulkeutuvat reseptorivälitteisesti maksaan.

- *HDL*

- *VLDL*

Kolesterolia syntetisoi maksasoluissa lisäksi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:sta (HMG-CoA). Maksassa kolesteroli erittyy joko sappinesteeseen (muuttumattomana tai sappihapoiksi muuttuneena) tai yhdessä triglyseridien kanssa VLDL-hiukkasiin verenkierroon. VLDL-hiukkaset kulkeutuvat samalla tavalla kuin kylomikronit rasva- ja lihaskudokseen, jossa kapillaarien lipoproteiini-lipaasi hydrolysoi VLDL-hiukkasten sisältämiä triglyseridejä ja rasvahapot siirtyvät soluihin. Myös VLDL-hiukkasiista irta-aa tässä vaiheessa HDL-materiaalia. VLDL-hiukkaset muuttuvat näin IDL-välivaiheen kautta kolesterolia sisältäviksi LDL-hiukkasiiksi.

- *LDL*

LDL-hiukkaset siirtyvät sitten ekstrasellulaaritilaan, jossa ne luovuttavat kolesterolia kudoksille sitoutuessaan solujen pinnalla oleviin LDL-reseptoreihin. Muihin kudoksiin sitoutumattomat LDL-hiukkaset siirtyvät pääosin takaisin maksaan, joka säätelee maksasolujen LDL-reseptorien määrää kolesterolin tarpeensa mukaan. Kudoksissa oleva ylimääräinen kolesteroli siirtyy HDL-hiukkasten välityksellä maksaan.

- *HDL*

Hyperlipoproteinemiat

Diagnostiikka

Käytännön diagnostiikassa seulontakokeiksi riittävät seerumin kokonaiskolesteroli- ja triglyseridien määrittäminen. Jos kolesterolipitoisuus osoittautuu tarkistuksen jälkeenkin suureksi, määritetään seuraavaksi seerumin HDL-kolesteroli-pitoisuus. LDL-kolesterolin pitoisuus voidaan laskea seuraavan kaavan avulla: LDL-kolesteroli = kokonaiskolesteroli – 0,45 x triglyseridit – HDL-kolesteroli. Tarkempia lipoproteiinimäärytyksiä tarvitaan vain erityisistä syistä. Diagnostiikkaan kuuluu olennaisesti sen selvittäminen, onko lipidihäiriö primaarinen vai sekundaarinen, muista taudista johtuva. Potilaan tutkiminen muita sepelvaltimotaudin riskitekijöitä ajatellen on tärkeää, samoin on tärkeää selvittää, onko potilaalle jo kehittynyt sepelvaltimotauti. Myös sukuanamneesin selvittäminen kuuluu osana diagnostiikkaan.

Luokittelu

Hyperlipidemiat voidaan luokitella taulukon 44-1 mukaisesti kuuteen pääryhmään lipoproteiini ja lipidipoikkeamien perusteella. Käytännön hoidon ratkaisuja varten riittää kuitenkin karkeampi jaotteleminen kolmeen ryhmään, hyperkolesterolemiaan, sekahyperlipidemiaan ja hypertriglyseridemiaan. Hyperkolesterolemia on näistä kolmesta tavallisin.

Käytännössä voidaan tautikohtaiseen diagnoosiin päästä familiaalisen hyperkolesterolemian (FH) selvittelyssä. Tämän muodon aiheuttaa autosomaalinen mutanttigeeni, joka periytyy dominantisti. Geenin suhteen homotsygooteilla henkilöillä tauti on erittäin vaikea, mutta tällainen tilanne on harvinainen. Heterotsygootteja Suomessa sen sijaan on 10 000–15 000. Tauti johtuu solujen LDL-reseptorien

- *hyperkolesterolemia*

Taulukko 44-1. Primaariset hyperlipidemiat.

Tyyppi (yleisyys)	Tärkein lipidipoikkeavuus		
	Kokonaiskolesteroli	LDL-kolesteroli	Triglyseridit
Familiaalinen hyperkolesterolemia (1/500)	+++	+++	N(+)
Familiaalinen kombinoitunut hyperlipidemia (1/100)	N/++	N/++	N/++
Tavallinen hyperkolesterolemia (erittäin yleinen)	+ / ++	+ / ++	N
Remnanttihyperlipidemia (harvinainen)	+ / ++	N	+ / ++
Familiaalinen hypertriglyseridemia	N / ++	N	+ / +++
Hyperkylomikronemia (harvinainen)	N / ++	N	++ / +++

N = normaali, + = vähäinen, ++ = kohtalainen, +++ = suuri

puuttumisesta joko kokonaan (homotsygootit) tai puoliksi (heterotsygootit). Tällöin LDL-partikkelit eivät pääse poistumaan verestä ja plasman LDL-pitoisuus suurenee. Tämä johtaa aterogeneesin kiihtymiseen, verisuonten ahtautumiseen, trombooseihin ja iskeemisiin kudonvaurioihin. Tunnusomaisia taudille ovat jänneksantoomat, ksantelasmat silmäluomissa, arcus lipoides ja ennen kaikkea varhainen sepelvaltimotauti. Seerumin kolesterolitaso on heterotsygooteilla yleensä 9–15 mmol/l.

Muun kuin familiaalisen hyperkolesterolemian tarkka taudinmääritys ei ole hoidon kannalta välttämätöntä. Suurimman osan muista kuin FH-hyperkolesterolemioista muodostaa ns. tavallinen eli polygeeninen hyperkolesterolemia.

- *sekahyperlipidemia*

Sekahyperlipidemiällä tarkoitetaan tilaa, jossa sekä seerumin kolesteroli- että triglyseridipitoisuudet ovat suurentuneet. Tila on varsin tavallinen. Tarkempi etiologinen diagnostiikka edellyttäisi sukututkimusta esimerkiksi kombinoituneen familiaalisen hyperlipidemian diagnosoimiseksi. Tämä ei käytännössä ole hoidon kannalta mahdollista.

- *hypertriglyseridemia*

Hypertriglyseridemiassa seerumin triglyseridipitoisuus on suurentunut. Lievämuotoisena tila on usein sekundaarinen ja liittyy lihavuuteen, sokeritautiin tai alkoholinkäyttöön. Vaikeissa tapauksissa mukana on geneettinen tekijä. Lipidihäiriöiden yhteydessä matala seerumin HDL-kolesterolipitoisuus lisää edelleen sepelvaltimotaudin vaaraa. Tämä tulee ottaa huomioon potilaan hoidossa ja pyrkiä lisäämään HDL-kolesterolin pitoisuutta.

Hoidon tavoitteet

Hyperlipidemioiden hoidon tavoitteena on vähentää sairastuvuutta ateroskleroottisiin valtimosairauksiin. Hoidossa seerumin kolesterolipitoisuus pyritään saamaan pienemmäksi kuin 5 mmol/l ja LDL-kolesterolipitoisuus pienemmäksi kuin 3,5 mmol/l. Seerumin triglyseridipitoisuuden tavoite on alle 2 mmol/l. Potilaskohtaisesti tulee kiinnittää huomiota myös muihin riskitekijöihin, kuten tupakointiin, verenpainetautiin ja tietoihin lähisukulaisten sepelvaltimotaukeista. Niillä potilailla, joilla useita riskitekijöitä, hoidon aloittaminen voi olla aiheellista lievemmissäkin hyperlipidemioissa.

Perushoitona ovat elämäntapojen muutokset, joilla pyritään vaikuttamaan seerumin lipideihin ja samalla vähentämään muita sepelvaltimotaudin riskitekijöitä. Näistä keskeisiä ovat tupakan polton lopettaminen, verenpainetaudin asianmukainen hoito ja liikunnan lisääminen.

Hyperlipidemioiden lääkehoito

Hyperlipidemioiden hoidossa on käytettävissä useita eri mekanismeilla vaikuttavia lääkeaineita. Potilaan lääkitystä suunniteltaessa on selvitettävä, onko potilaalla hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia vai hyperlipemiyhdistelmä, jossa sekä kolesteroli- että triglyseripitoisuudet ovat suurentuneet. Myös selvästi vähäinen HDL-kolesterolipitoisuus tulee ottaa huomioon lääkevalintaa tehtäessä.

Hyperlipidemioiden hoitoon käytettävät tärkeimmät lääkeryhmät ovat maksassa kolesterolin synteesiä estävät HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit), rasvahappojen oksidaatiota lisäävät fibraatit, sappihappojen ja sterolien imeytymistä estävät resiinit ja guarkumi sekä lipolyysiä estävä asipimoksi. Potilaan taudin erityisominaisuuksien ja lääkevästeiden mukaan osaa niistä voidaan tarvittaessa myös yhdistellä keskenään. Taulukossa 44-2 on esitetty hyperlipidemioiden hoidossa käytettävien lääkeaineiden ryhmittely ja vaikutukset lipideihin.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät eli statiinit

Maksassa kolesterolin synteesin alkuvaiheessa 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:sta (HMG-CoA) muodostuu mevalonaattia HMG-CoA-reduktaasin katalysoimana. Statiinit vaikuttavat

- vaikutusmekanismi

Taulukko 44-2. Hyperlipidemioiden hoidossa käytettävät lääkeaineet. Nuolien lukumäärä kuvaa vaikutuksen suhteellista voimakkuutta.

Lääkeaine	Vaikutusmekanismi	Vaste		
		Kolesteroli	Triglyseridit	HDL
Resiinit Kolestipoli Kolestyramiini	Sappihappojen imeytymisen esto	↓↓	↑	↑
Statiinit Atorvastatiini Fluvastatiini Lovastatiini Pravastatiini Serivastatiini Simvastatiini	Kolesterolisynteesin esto	↓↓↓	↓	↑
Fibraatit Betsafibraatti Gemfibrotsiili	PPAR- α :n aktivaatio; LPL↑	↓	↓↓↓	↑↑
Asipimoksi	VLDL:n tuotannon väheneminen; lipolyysin esto	↓	↓↓	↑
Guarkumi	Sappihappojen imeytymisen esto	↓	–	–

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

estämällä HMG-CoA-reduktaasin toimintaa. Esto on luonteeltaan kilpailevaa. Maksan kolesterolimäärän vähenemisen seurauksena maksasolujen LDL-reseptorien määrä kasvaa, mikä pyrkii kompensoimaan maksan pienentynyttä sterolipitoisuutta. LDL-reseptorien määrän lisääntymisen vuoksi maksa ottaa verenkierrosta enemmän LDL-kolesterolia, jolloin LDL-kolesterolin määrä veressä vähenee. Kolesterolisynteesin eston seurauksena kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuudet vähenevät 30–40 % lähtöarvoistaan. Vaste on annoksesta riippuvainen; annoksen kaksinkertaistaminen lisää vastetta 5–10 %. Koska kolesterolisynteesi on vilkkainta yöllä, otetaan statiinit yleensä nukkumaan mennessä.

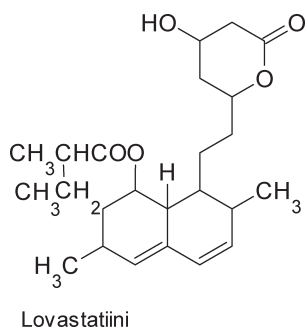
- yhdisteet

Ensimmäiset statiinit eristettiin *Penicillium*- ja *Aspergillus*-homesienistä 1970-luvulla. Suurin osa käytössä olevista statiineista on valmistettu puolisynteettisesti tai täysin synteettisesti. Suomessa on rekisteröity käyttöön kuusi statiinia: atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, serivastatiini ja simvastatiini. Taulukossa 44-3 kuvataan niiden farmakologisia ominaisuuksia; suurimmat erot ovat farmakokinetiikassa. Hoitovasteen suhteen kaikki statiinit ovat samanarvoisia.

- käyttö

Statiineilla on keskeinen merkitys hyperkolesterolemioiden hoidossa. Ne vähentävät tehokkaasti erityisesti LDL-kolesterolin määrää, jopa 40 %. Myös seerumin triglyseridipitoisuudet pienenevät 10–20 %. Statiineilla on lievä HDL-kolesterolin määrää lisäävä vaikutus.

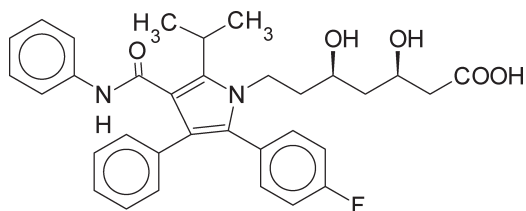
Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että statiinit vähentävät sepelvaltimotautiin liittyvää sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Hyperkolesterolemian hoidon lisäksi statiineilla onkin kasvava merkitys sepelvaltimotaudin sekundaari- ja primaaripreventiossa; hyöty on erityisesti osoitettavissa potilailla, joilla on suvussa sepelvaltimotautia ja joilla on useita muitakin riskitekijöitä. Huomionarvoista on myös se, että potilaat, joiden kolesterolipitoisuudet ovat vain lievästi suurentuneet, hyötyvät statiinihoidosta.



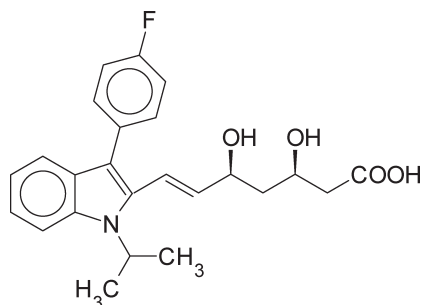
Taulukko 44-3. Statiinien farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Ominaisuus	Atorvastatiini	Fluvastatiini	Lovastatiini	Pravastatiini	Serivastatiini	Simvastatiini
Aihiolääke	Ei	Ei	Kyllä	Ei	Ei	Kyllä
Hyötyosuus suun kautta	12	19–29	< 5	18	60	< 5
Ruoan vaikutus	Ei	Ei	Parantaa	Vähentää	Ei	Ei
T _{1/2} (h)	14	0,5–1	2	2	2–3	2
Metaboloiva entsyymi	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Sulfotransferaasi	CYP3A4, CYP2C8	CYP3A4

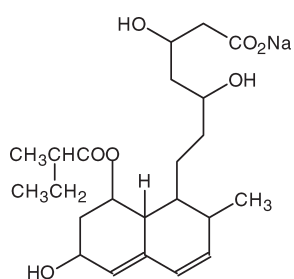
44. Lipidien aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



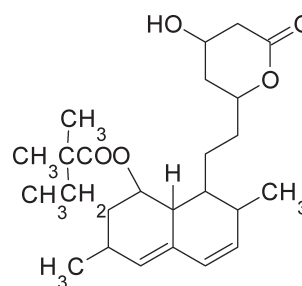
Atorvastatiini



Fluvastatiini



Pravastatiini

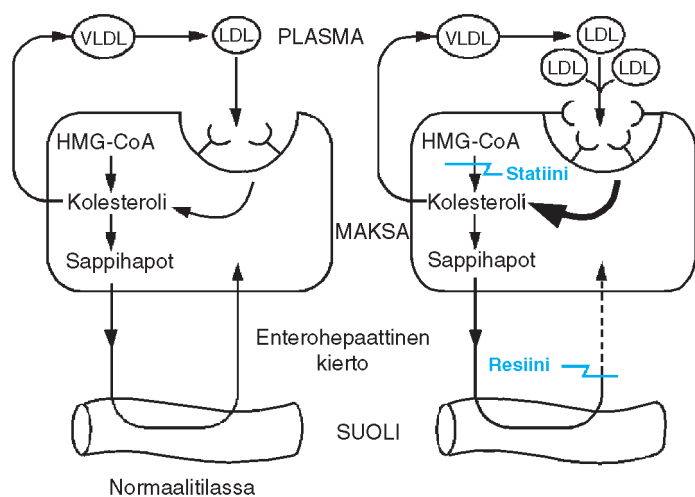


Simvastatiini

Statiineja voidaan myös tarvittaessa yhdistää muihin lipidilääkkeisiin. Resiiniin (ks. jäljempänä) ja statiinin yhdistelmällä on synergistinen vaikutus, kun sappihappojen takaisinimeytyminen estyy suolesta, jolloin maksa metaboloii lisääntyvässä määrin kolesterolia sappihapoksi. Kun kolesterolin synteesi on estetty statiinilla, kiihdyttävä LDL-reseptorien synteesi maksasoluissa entisestään ja LDL-kolesterolia siirtyy entistä enemmän verenkierrosta maksaan (kuva 44-3).

Valmisteita

Atorvastatinum, atorvastatiini (Lipitor)
Fluvastatinum, fluvastatiini (Canef, Lescol)
Lovastatinum, lovastatiini (Lovacol, Mevacor)
Pravastatinum, pravastatiini (Pravachol)
Serivastatinum, serivastatiini (Lipobay)
Simvastatinum, simvastatiini (Corolin, Zocor)



Kuva 44-3. Statiinien ja resiiniin yhteiskäytön vaikutukset.

Statiinien haittavaikutukset

- *yleiset*
 - *maksa*
- Statiinit ovat hyvin siedettyjä lääkeaineita. Tavallisimmat haitat ovat päänsärky, ihottumat ja ruoansulatuskanavan oireet. Noin 1 %:lla potilaista maksan toimintaa kuvaavat seerumin transaminaasiarvot kohoavat. Jos maksaentsyymiarvojen nousut ovat selviä (yli 3 kertaa viitealueen yläraja), on hoito syytä lopettaa. Maksaan kohdistuva haitta on annoksesta riippuvainen, ja pienillä annoksilla maksan toiminnanhäiriöt ovat harvinaisia. Statiineja ei saa antaa maksasairauksia sairastaville potilaille.
- *lihas*
- Statiinit suurentavat n. 10 %:lla potilaista seerumin kreatiniinikinaasia merkinä lihaksiin kohdistuvasta vaikutuksesta. Myopatiaa, lihasheikkoutta ja lihaskipua esiintyy n. 0,1 %:lla. Vaarallisin haitta on rhabdomyolyyysi, johon on liittynyt munuaisten vajaatoiminta. Fibrinogeenin ja nikotiinihappojohdosten samanaikainen käyttö näyttää lisäävän statiinien lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Samoin lihasoireita esiintyy enemmän pienikokoisilla vanhuksilla.
- *keskushermosto*
- Eräät statiinit aiheuttavat myös keskushermosto-oireita, kuten univaikeuksia, painajaisunia ja keskittymisvaikeuksia. Statiineilla on eroja keskushermostoon pääsyssä: atorvastatiini, fluvastatiini ja pravastatiini eivät kulkeudu keskushermostoon, ja siksi niillä voi olettaa olevan vähemmän keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia.
- *teratogeenisuus*
- Statiineja ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, koska ne ovat eläintutkimusten mukaan teratogeenisiä.

Statiinien interaktiot

Statiinit eliminoituvat pääasissa sappeen metaboloituttuaan maksassa ja vain pieni osa erittyy muuttumattomana virtsaan. Statiinien tärkeimmät metaboliareitit on esitetty taulukossa 44-3. Ainakin diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, fluoksetiini, greippimehu, HIV-proteaasin estäjät, itrakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, nifedipiini, siklosporiini ja verapamiili voivat suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien statiinien pitoisuuksia estämällä niiden metaboliaa. Osa estosta tapahtuu ilmeisesti ensikierron metabolian aikana imeytymisvaiheessa, jolloin statiinin hyötyosuus voi lisääntyä. CYP3A4:ää estävien lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää huomattavasti statiinien haittavaikutusten riskiä, ellei statiinien annosta pienennetä merkittävästi. Barbituraatit, fenytoiini, karbamatepiini ja rifampisiini voivat puolestaan metabolian stimulaation kautta vähentää statiinien tehoa.

Fluvastatiini metaboloituu CYP2C9:n kautta, minkä vuoksi yhteiskäyttö CYP2C9:n estäjän (mm. amiodaroni, disulfiraami, flukonatsoli, metronidatsoli, tsafirlukasti) kanssa voi lisätä fluvastatiinin haittavaikutuksia.

Pravastatiini metaboloituu sulfotransferaasin avulla, minkä vuoksi sillä voi olettaa olevan vähemmän metaboliatason interaktioita

44. Lipidien aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet

muiden lääkkeiden kanssa. Siklosporiinin on osoitettu lisäävän pravastatiinin hyötyosuutta. Noin 50 % pravastatiinista erittyy muuttumattomana virtsaan, joten munuaistoiminta kannattaa tarkistaa sen annosta määritettäessä.

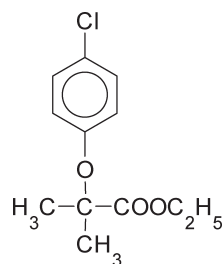
Fibraatit

Fibraatit ovat fibriinihapon johdoksia. Ensimmäisenä käyttöön tuli klofibraatti, joka ei ole enää käytössä Suomessa. Fibraateista on meillä käytössä betsafibraatti ja gemfibrotsiili, joiden kliininen teho on parempi kuin klofibraatin ja joilla on vähemmän haitallisia sivuvaikutuksia.

Fibraattien vaikutusmekanismi on monimutkainen ja osittain selvittämättä. Fibraatit sitoutuvat PPAR- α :n (peroxisome proliferator-activated receptor) aktivoiden sen. PPAR- α (ks. kuva 44-4) on tumareseptori, joka vaikuttaa transkriptiotekijänä useiden lipoproteiinigeenien säätelyyn. PPAR- α :n endogeenisinä ligandeina toimivat rasvahapot ja eräät eikosanoidit kuten leukotrieni B₄. Fibraatit saavat aikaan PPAR- α :n välittämänä apoproteiinien apoA-I:n ja apoA-II:n synteesin. Nämä ovat tärkeitä apoproteiineja HDL-partikkelissa. Fibraatit vähentävät apoC-III:n tuotantoa maksassa, minkä seurauksena VLDL-partikkeleiden katabolia aktivoituneen lipoproteiinilipaasin kautta lisääntyy. Näiden lisäksi fibraatit tehostavat rasvahappojen soluunottoa ja rasvahappojen β -oksidatiota.

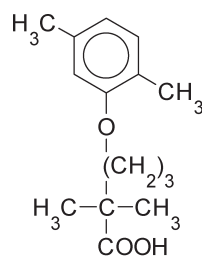
Tehostuneen triglyseridipitoisten partikkelien katabolian ja vähentyneen VLDL-tuotannon seurauksena fibraatit pienentävät seerumin triglyseridipitoisuutta n. 40–50 %. Fibraateilla on selvä HDL-kolesterolia lisäävä vaikutus; keskimäärin HDL-kolesterolipitoisuus suurenee 10–15 %. Sen sijaan fibraattien vaikutukset LDL-kolesteroliin ovat vaihtelevia potilaiden rasva-aineenvaihdunnan yksilöllisten säätelyerojen vuoksi. Usein LDL-kolesterolipitoisuus pienee n. 10 %, mutta joillakin potilailla fibraatit voivat jopa suurentaa LDL-pitoisuutta.

Fibraatit sopivat erityisesti hypertriglyseridemioiden hoitoon. Sen lisäksi ne ovat tehokkaita yhdistelmälipemian hoidossa. Helsinki Heart Study -tutkimus osoitti, että gemfibrotsiili vähentää sepelvaltimokuolleisuutta yli 30 % viiden vuoden aikana vaikuttamatta kuitenkaan tilastollisesti merkittävästi kokonaiskuolleisuuteen.

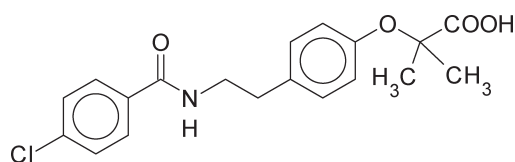


Klofibraatti

- vaikutusmekanismi



Gemfibrotsiili



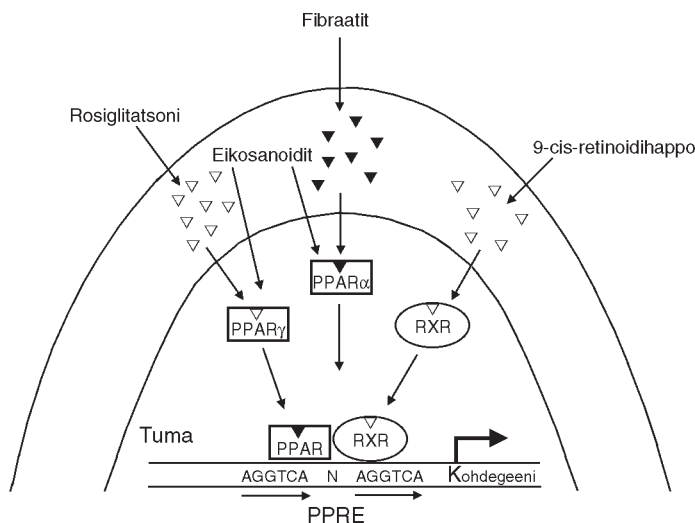
Betsafibraatti

Valmisteita

Bezafibratum, betsafibraatti (Bezafibrat Generics, Bezalip)
Gemfibrozilum, gemfibrotsiili (Gevilon, Lopid)

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Kuva 44-4. PPAR-signaalin välittyminen. Ligandin kiinnittyttyä PPAR ja retinoidi X -reseptori (RXR) heterodimerisoituvat ja sitoutuvat kohdegeenissä olevaan tunnistusalueeseen (PPRE). Tämän seurauksena kohdegeenin transkription aktiivisuus joko lisääntyy tai vähenee. PPAR- α :n endogeenisinä ligandina toimivat rasvahapot ja eräät eikosanoidit. Fibraatit sitoutuvat PPAR- α :an, minkä seurauksena mm. apoA1:n ja apoA-II:n synteesi kiihtyy ja apoCIII:n synteesi maksassa vähenee. Kuvassa on myös piirretty PPAR- γ , joka on tärkeä rasvasolujen differentiaation säätelijä. PPAR- γ :an sitoutuvat uudet insuliiniherkistäjät kuten rosiglitatsoni.



Gemfibrotsiilista on julkaistu uusia tutkimustuloksia, jotka osoittavat, että se vähentää merkittävästi sepelvaltimokuolleisuutta myös sellaisilla potilailla, joilla on normaali kokonaiskolesterolipitoisuus mutta vähäinen HDL-kolesterolipitoisuus.

- *betsafibraatti*

Betsafibraatti imeytyy lähes täydellisesti suun kautta annettaessa. Noin puolet betsafibraatista erittyy muuttumattomana munuaisten kautta, puolet glukuronidikonjugaattina tai hydroksyloituneena betsafibraatina. Eliminaatio on hidastunut munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Betsafibraatti vähentää jossakin määrin verihitaleiden aggregaatiota ja pienentää plasman fibrinogeenipitoisuuksia. Betsafibraatti saattaa tehostaa antikoagulanttihoidon vaikutusta ja siksi antikoagulantin annosta tulee pienentää.

- *gemfibrotsiili*

Gemfibrotsiili imeytyy lähes täysin ruoansulatuskanavasta. Noin 95–97 % gemfibrotsiilista on sitoutunut seerumin proteiineihin. Gemfibrotsiili metaboloituu maksassa useiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Suurin osa niistä erittyy virtsaan glukuronikonjugaatteina.

Myös gemfibrotsiili voi tehostaa antikoagulanttien vaikutusta, joten niiden annosta tulee pienentää.

Fibraattien haittavaikutukset

- *ruoansulatuskanava*

Fibraatit ovat yleensä hyvin siedettyjä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan oireet kuten kivut, ripuli, pahoinvointi ja oksennukset. Fibraatit lisäävät sappikivien muodostumista ja sappitietulehduksia. Sappikivien lisääntyminen johtuu kolesterolin li-

LIHAVUUDEN LÄÄKEHOITO

Liikapaino on kasvava ongelma länsimaissa. Lihavuuden yleistymisen syynä ovat vähentynyt fyysinen aktiivisuus ja muutokset ruokailutottumuksissa ja energiansaannissa. Lihavuus edistää monien kansanterveydellisesti merkittävien sairauksien kehittymistä.

Hypotalamuksen neuroendokriinilla mekanismeilla on keskeinen merkitys ruokahalun säätelyssä. Periferiasta tulevat hormonaaliset ja neuronaalet signaalit viestivät hypotalamuksen neuroneille elimistön energiatasesta. Tärkeitä palautesignaaleja ovat mm. leptiini ja insuliini. Erityisesti *arcuatus*-tumakkeista paraventriculaariturmakkeisiin projisoituvat neuropeptidi Y-radat ovat tärkeitä ruokahalun säätelyssä. Neuropeptidi Y:n lisäksi mm. pro-opiomelanokorttiinista peräisin oleva α -MSH, kortikotropiinia vapauttava hormoni (CRH), 5-hydroksitryptamiini, galaniini, GABA, AGRP, opioidipeptidit, oreksiini ja glukagonin kaltainen peptidi toimivat elimistön energiatasapainon säätelyssä tärkeinä välittäjäaineina. Näihin välittäjäainemekanismeihin spesifisesti vaikuttavilla lääkkeineillä saattaa olla lihavuuden lääkkeellisessä hoidossa tulevaisuudessa merkitystä.

Lihavuuden hoidossa tärkeintä on elämäntapojen muuttaminen, erityisesti liikunnan lisääminen ja ruokailutottumusten muuttaminen vähärasvaisempaan suuntaan. Lihavuuden yleisyyden takia lääkkeetön hoito on suurimmalle osalle liikapainoisista järkevin vaihtoehto. Ihmisen syömiskäyttäytyminen on monimutkainen sosiaalinen tapahtuma, jossa muitakin tekijät kuin nälkä ovat tärkeitä. Sen vuoksi ruokahalun kontrolloiminen lääkkeillä ei ole ollut helppoa. Toisaalta suhteellisen pienikin painon aleneminen auttaa korjaamaan kohonnutta verenpainetta, glukoositasapainoa ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia. Saattaa myös olla, että lihavuus yksinään ei ole niin suuri riskitekijä kuin on oletettu. Jos liikapainoinen huolehtii fyysisestä kunnostaan, ei hänellä eräiden tutkimuksien mukaan ole juurikaan lisääntynyttä riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin.

Aikaisemmin kliinisessä käytössä olleet anorektiset lääkkeineet, kuten fenfluramiini ja deksfenfluramiini, ovat vaikuttaneet pääasiassa aivojen serotonergisten mekanismien vahvistamisen kautta. Näiden lääkkeiden teho ei ole kovin suuri. Ne ovat aiheuttaneet vakavina haittavaikutuksina keuhkovaltimopaineen kohoamista ja sydämen läppien vaurioita, minkä vuoksi ne on poistettu markkinoilta. Lähinnä USA:ssa on käytetty fenyylipropanoliamiinia ja fentermiiniä, jotka lisäävät noradrenergistä tonusta. Sympatomimeettiset haittavaikutukset ovat rajoittaneet kuitenkin niiden käyttöä.

Tällä hetkellä Suomessa on rekisteröitynä vain yksi lihavuuden hoitoon tarkoitettu lääkeaine, orlistaatti. Hoitorajana on

pidetty painoindeksiä 30 kg/m² (tai 27 kg/m², jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine, diabetes tai hyperlipidemia).

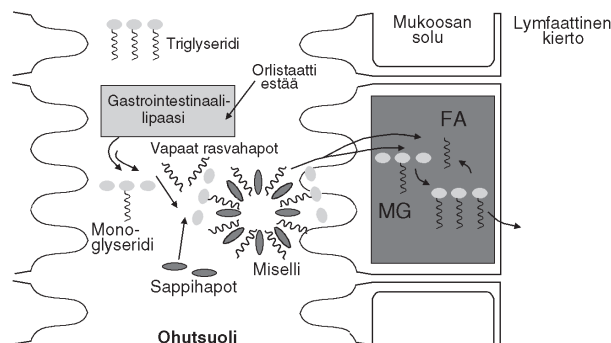
Orlistaatti on lähes imeytymätön lääke-aine, joka estää suoliston lipaasia ja estää ravinnon triglyseridien pilkkoutumista. Tämän seurauksena rasvahappojen ja monoglyseridien imeytyminen heikkenee, jolloin ravinnosta saatavan energian kokonaismäärä vähenee. Vastaavasti rasvan erittyminen ulosteisiin lisääntyy.

Kliinisissä kokeissa orlistaatti on alentanut potilaiden painoa 5–10 % lähtöarvoista. Hoitovaste on säilynyt hyvin kroonisissa kokeissa. Lisäksi orlistaatti pienentää myös seerumin lipiditasoja.

Tärkeimpinä haittoina ovat ruoansulatuskanavan oireet, kuten turvotus, ilmavaivat, rasvaripuli ja öljyiset ulostetahrat. Orlistaatin aiheuttama rasvojen imeytymisen väheneminen saattaa vaikuttaa rasvaliukoisten vitamiinien imeytymiseen pitkäaikaishoidossa. Orlistaattihoitoon tulee aina yhdistää ravitsemusneuvonta, mieluiten ravitsemusterapeutin avustuksella.

Sibutramiini on hyväksytty Yhdysvalloissa lihavuuden hoitoon. Se on tehokas noradrenaliinin ja 5-HT:n takaisinoton estäjä. Pääasiallinen vaikutus kohdistuu ruokahuun, mutta mahdollisesti sibutramiini tehostaa energiankulutusta stimuloimalla termogeneesiä. Potilaiden painon väheneminen on ollut tutkimuksissa samaa luokkaa kuin orlistaatilla hoidettujen, joskaan vertailututkimuksia ei ole tehty. Sibutramiini tulee yhdistää hoidossa vähäkaloriseen ruokavalioon. Sibutramiinin haittavaikutuksia ovat suun kuivuminen, anoreksia ja unettomuus. Se voi kohottaa verenpainetta, minkä vuoksi sitä ei pidä antaa verenpainepotilaille tai sepelvaltimotautia sairastaville. Sibutramiini metaboloituu maksassa CYP3A4:n kautta, joten lääkeinteraktiot metaboliatasolla ovat mahdollisia.

Markku Koulu



- *lihas* sääntyneestä erittymisestä sappeen ja kolesterolin väheisemmästä metaboliasta sappihapoiksi. Fibraatit voivat myös aiheuttaa lihaskipuja ja myosiittia. Seerumin kreatiinikinaasipitoisuudet voivat suureta. Harvinaisina sivuvaikutuksina on kuvattu veden retentiota, potenssihäiriöitä ja hiustenlähtöä.

Sappihappojen ja sterolien imeytymistä estävät lääkkeet

Resiinit

- *vaikutus* Resiinien eli hartsien ryhmään kuuluvia lääkeaineita ovat kolestyramiini ja kolestipoli. Ne ovat imeytymättömiä anioninvaihtajahartseja, joilla on voimakas affiniteetti sappihappoihin. Sitoessaan suolistossa sappihappoja resiinit muodostavat imeytymättömiä kompleksia, jolloin sappihappojen enterohepaattinen kierto estyy. Maksasoluissa kolesterolin metabolia sappihapoiksi kiihtyy. Maksasolun pyrkiessä kompensoimaan kolesterolivajaustaan LDL-reseptorien määrä maksasolujen pinnalla kasvaa ja reseptorivälitteinen LDL-kolesterolin siirtyminen plasmasta maksaan lisääntyy. Resiinien plasman kolesterolipitoisuuksiin kohdistuvia vaikutuksia rajoittaa sappihappojen lisääntyneestä erittymisestä ulosteeseen johtuva kolesteroli- ja sappihapposynteesin kiihtyminen maksasoluissa HMG-CoA-reduktaasientsyymin induoitumisen seurauksena. Tällöin myös VLDL-lipoproteiinien eritysvaikutus verenkiertoon lisääntyy. Nettovaikutuksena seerumin kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuudet pienenevät 10–20 % tavanomaisella hoitoannoksella, mutta plasman triglyseridipitoisuudet saattavat jopa vähän kasvaa. Jos kolesterolisynteesiä estetään samanaikaisesti statiinilla, saadaan aikaan synergistinen vaikutus.
- *käyttö* Resiinien tärkein käyttöaihe onkin hyperkolesterolemian hoito yhdessä statiinin kanssa silloin, kun pelkällä statiinihoidolla ei ole saavutettu riittävää vastetta. Resiinejä käytetään myös helpottamaan seerumin suurentuneesta sappihappopitoisuudesta johtuvaa kutinaa.
- *haittavaikutukset* Koska resiinit eivät imeydy suolistosta, systeemiset haittavaikutukset ovat harvinaisia. Tavallisia haittavaikutuksia ovat sen sijaan suolisto-oireet, kuten ummetus, ilmavaivat, turvotus, pahoinvointi ja epigastriset kivut. Pitkäaikainen suurten annosten käyttö voi johtaa rasvaliukoisten vitamiinien ja foolihapon imeytymisen häiriintymiseen, mutta tämän ilmiön kliininen merkitys lienee vähäinen. Resiinit voivat myös haitata useiden muiden lääkeaineiden imeytymistä. Tämän vuoksi on käytännössä viisainta pitää usean tunnin tauko resiinin ja toisen lääkeaineen nauttimisen välillä.

Valmisteita
Colestyraminum, kolestyramiini (Questran)
Colestipolum, kolestipoli (Lestid)

44. Lipidien aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Guarkumi

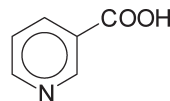
Guarkumi on pitkäketjuinen galaktomannaaneihin kuuluva geeliä muodostava kuitu. Sen tärkein käyttöaihe on aikuisiän diabetes, jonka hoidossa se hidastaa hiilihydraattien imeytymistä. Guarkumi vaikuttaa anioninvaihtajahartsien tapaan sitomalla sappihappoja suolisuudessa. Se pienentää plasman kokonais- ja LDL-kolesterolin pitoisuutta ja parantaa näin HDL/LDL-suhdetta. Vaikutukset ovat kuitenkin verraten vähäisiä. Seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus pienee hoitoannoksia käytettäessä 10–15 %.

Guarkumia voidaan käyttää hyperkolesterolemioiden hoidossa lähinnä muiden hyperlipidemia-lääkkeiden lisänä. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset, kuten ilmavaivat, turvotus ja ripuli, ovat verraten yleisiä.

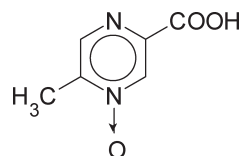
Valmisteita

Guar galactomannanum,
guargalaktomannaani guarkumi
(Guarem)

- käyttö



Nikotiinihappo



Asipimoksi

- vaikutusmekanismi

Lipolyysiä estävät lääkkeet

Nikotiinihappo oli ensimmäisiä hypolipideemisiä lääkkeitä. Sen kolesterolia vähentävä vaikutus todettiin 1950-luvun puolivälissä ja sitä käytetään edelleenkin runsaasti monissa maissa. Suomessa ei ole enää myynnissä nikotiinihappovalmisteita, mutta kylläkin sen johdos asipimoksi.

Asipimoksi

Asipimoksi on nikotiinihapon synteettinen analogi ja muistuttaa lipidivaikutuksiltaan kanta-ainettaan. Asipimoksin vaikutusmekanismi perustuu sen kykyyn estää rasvakudoksessa hormonisensitiivisiä lipaasia. Tällöin lipolyysi estyy ja verenkiertoon pääsevien vapaiden rasvahappojen määrä vähenee. Tämän seurauksena VLDL:n tuotanto ja myös siitä muodostuvan LDL:n määrä vähenee. HDL-kolesterolin ja apoproteiini A1:n pitoisuudet lisääntyvät apolipoproteiini A1:n katabolian estyessä mekanismeilla, jota ei tarkemmin tunneta. Näin asipimoksi pienentää suurentuneita triglyseridipitoisuuksia tehokkaasti samalla, kun seerumin HDL-kolesterolipitoisuus suurenee ja LDL-kolesterolipitoisuus pienenee.

Asipimoksi ei metaboloitu merkittävästi ihmisellä, ja se erittyy muuttumattomana virtsaan puoliintumisajan ollessa n. 2 tuntia.

Asipimoksin haittavaikutukset liittyvät suurelta osin perifeeristen verisuonten laajenemiseen. Tämä aiheuttaa ihon punoitusta, kuumoitusta ja kihelmöintiä, joita esiintyy noin 10 %:lla potilaista hoidon alkuvaiheessa. Asipimoksi ei vaikuta haitallisesti glukoosiainenvaihduntaan eikä uraattipitoisuuksiin kuten nikotiinihappo.

- kinetiikka

- haittavaikutukset

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Asipimoksin käyttöaiheita ovat vaikea hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia. Käytön vasta-aiheina pidetään ulkustautia ja yliherkkyyttä lääkkeelle.

Muut lipidiaineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeet

Kasvisteroleihin kuuluva sitostanoli estää kolesterolin imeytymistä, ja margariinin mukana nautittuna sen on osoitettu pienentävän seerumin suurentunutta kolesterolipitoisuutta. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeenikorvaushoito pienentää selvästi seerumin kolesterolipitoisuuksia.

Juha Rouru ja Markku Koulu