

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

✉ Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: bulletin@sam.ee; <http://www.sam.ee/bulletin/index.html>

Sõltumatu väljaanne
Juuli 2000 nr. 26

Selles numbris:

Vere lipiidide sisaldust vähendavad ained	175
Liht-naistepuna koostoimed ravimitega	180

Lugupeetud lugeja!

Järgmises numbris: astma ravimid

VERE LIPIIDIDESISALDUST VÄHENDAVAD AINED

Koronaararterite ja perifeersete veresoonte arterioskleroos ja selle tüsistused on arenenud riikides sagedasimaks surma põhjuseks. Epidemioloogilised uurimused on näidanud hüperlipideemia olulisust südame-veresoonkonna haiguste riskitegurina.

Arterioskleroosi patogeneesi keskseks mehhanismiks on kolesterooli ladestumine veresoone seinas. Selles protsessis osalevad peaaegu kõik vere lipoproteiinide fraktsioonid: väga madala tihedusega lipoproteiin (VLDL, *very low density lipoprotein*), jäänuk-külomikronid ja madala tihedusega lipoproteiin (LDL, *low density lipoprotein*). Kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL, *high density lipoprotein*), vastupidiselt, seob kolesterooli perifeersete kudede rakkudelt ja vere lipoproteiinidelt. Aterogeneesi seisukohalt on oluline LDL/HDL kolesterooli suhe.

Kolesterooli ainevahetuse häired võivad olla pärilikud (nt perekondlik hüperkolesteroleemia, perekondlik kombineeritud hüperlipideemia), sekundaarsed (põhjuseks diabeet, hüpotüreoos, nefrootiline sündroom, alkoholism, rasvumine, mitmed ravimid) või idio- paatilised (tabel 1). Raske hüperlipideemia korral on sageli tegemist kombineeritud põhjustega.

Vere lipiididesisaldust langetava ravi eesmärgiks on isheemiatõve vältimine või selle progresseerumise pidurdamine. Ravi alustamise aluseks olevad plasma kolesterooli ja selle erinevate fraktsioonide sisalduse väärtused olenevad isheemiatõve või selle riskifaktorite olemasolust ning on ära toodud erinevates ravi- juhtnöörides [1].

Hüperlipideemiate ravi esmane meetod on dieetravi. Dieetravi on sageli küllaldaselt efektiivne adipoossetel ja ebasoodsate toitumisharjumustega patsientidel. Oluline on ka füüsiline aktiivsus ning teiste südame- veresoonkonna haiguste riskitegurite (suitsetamine, kõrgeenenud vererõhk, hüperglükeemia jt) mõjutamine. Ravimite kasutamine vere lipiididesisalduse mõjutamiseks on õigustatud, kui 3 kuud kestnud dieetravi ja

kehalise aktiivsuse suurendamine ei ole viinud kolesterooli ja LDL-C (LDL-kolesterooli) ning hüpertri- glütserideemia korral triglütseriidide kontsentratsiooni soovitud tasemele.

HÜPERLIPIDEEMIA RAVIMID

HMG-CoA (3-hüdoksü-3-metüülglutarüül-koensüüm A) reduktaasi inhibiitorid e statiinid on hüperkolesteroleemia valikravimid, kui madala rasvasisaldusega dieet ja füüsilise aktiivsuse suurendamine ei vähenda piisavalt lipiidide kontsentratsiooni veres. Statiinide kasutamise eesmärgiks on isheemiatõve ja selle progresseerumise ärahoidmine. Kliinilised uuringud näitavad, et suurimat kasu ravist saavad kõrge kardiovaskulaarse riskiga ja isheemiatõbe põdevad patsiendid. Ei ole tõestatud, et isheemiatõve tunnusteta madala kardiovaskulaarse riskiga isikutel vähendaks statiinide kasutamine suremust. Statiinide efektiivsus sõltub suuresti patsiendi kardiovaskulaarsest riskist enne ravi alustamist ja saavutatud kolesterooli kontsentratsiooni muutusest, vähem kolesteroolitaseme absoluutväärtusest. Isheemiatõve

sekundaarses preventioonis vähendavad statiinid oluliselt kardiovaskulaarset suremust ja haigestumust, samuti revaskulariseerivate protseduuride vajadust (tabel 2). Kuna ravi eesmärgiks on eluea pikendamine ja kardiovaskulaarhaigestumuse vähendamine, ei saa erinevate statiinide efektiivsust hinnata nende lipiidelangetava toime tugevuse järgi. Erinevaid statiine võrdlevad usaldusväärsed kliinilised uuringud puuduvad [2,3].

Statiinidel on sarnane toimemehhanism (kolesterooli sünteesi vähendamine ensüümi HMG-CoA reduktaasi inhibeerimise teel), ent neil on olulisi erinevusi metabolismis ja toimes plasma lipiidide sisaldusele (tabel 3). Lisaks lipiidide metabolismi mõjutamisele vähendavad statiinid fibrinogeeni kontsentratsiooni veres ning vere viskoossust, suurendavad transplantatsioonijärgselt immuuntolerantsi, vähendavad LDL-C sidumist veresoonte silelihasrakkude poolt, aktiveerivad endoteeli lämmastikoksiidi süntaasi, suurendavad aterosklerootilise naastu stabiilsust.

Statiine soovitatakse võtta õhtuti, kuna öösel on kolesterooli süntees aktiivsem. Pravastatiini tuleb võtta tühja kõhuga, sest toit vähendab tema imendumist.

Statiinid metaboliseeruvad maksas ensüümi tsütokroom P450 (CYP) vahendusel. Raske maksa haiguse korral tuleb statiinide annust vähendada. Oluline osa (kuni 47%) pravastatiinist eritub neerude kaudu [3], mistõttu kõrvaltoimete oht suureneb neerupuudulikkuse korral.

Statiinid on loomkatsetes teratogeensed ja seetõttu raseduse puhul vastunäidustatud.

Statiinide sagedasemateks kõrvaltoimeteks on seedetraktivaevused (kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus), lihaskahjustus ja hepatiit. Harvem (<1%) esineb müopaatiat (lihaskahjustus koos seerumi kreatiinkinaasi sisalduse tõusuga üle 1000 Ü/l), nahalöövet, perifeerset neuropaatiat, unetust, kontsentreerumishäireid. Kesknärvisüsteemi haaravate kõrvaltoimete esinemisel on otstarbekas kasutada hematoentsefaalbarjääri mitte läbivaid statiine (pravastatiin, atorvastatiin, fluvastatiin). Maksa kahjustus tekib kuni 1%-l patsientidest, kellel kasutatakse statiinide suuri annuseid ja üliharva väiksemate annuste korral. Maksakahjustuse ohtlikkuse tõttu on ravi alustamise järgselt ja ravi käigus vähemalt iga 6-12 kuu järel vajalik maksaensüümide aktiivsuse määramine [4]. Kõrvaltoimed mööduvad reeglina ravi katkestamisel. Nii hepato- kui müotoksilisuse oht on suurem patsientidel, kellel esineb neerukahjustus või kes kasutavad samal ajal teisi CYP isoensüüm CYP3A4 poolt metaboliseeritavaid ravimeid.

Lihaskahjustuste risk kümnekordistub statiinide kooskasutamisel nt gemfibrosiili, niatsiini, erütromütsiini, itrakonasooli, tsüklosporiini ja diltia-seemiga. CYP3A4 aktiivsust pidurdab ka greipfruudimahl. Ravimid, mis CYP3A4 indutseerivad (rifampitsiin, karbamasepiin, barbituraadid), võivad statiinide toimet nõrgendada. Fluvastatiini metaboliseeriv ensüüm CYP2C9 metaboliseerib ka varfariini ja tolbutamiidi. Ka simvastatiinravi ajal on kirjeldatud varfariini toime tugevnemist. Nende ravimite kasutamise puhul on kohane valida statiinidest pravastatiin, mille metabolismis tsütokroomidel olulist tähtsust ei ole [5]. Müopaatia oht suureneb statiinide kasutamisel koos fibraatide ja nikotiinhappega, siin on tegemist farmakodünaamilise interaktsiooniga [2,6].

Sapphappeid siduvad vaigud (ioonvahetusvaigud, sapphapete sekvestrandid) on tänapäeval kasutusel patsientidel, kellel statiinravi üksi ei ole piisavalt toimiv. Sellesse ravimirühma kuuluvad kolestüramiin ja kolestipool seovad sooles sapphappeid, väldivad nende tagasiimendumist ja seeläbi soodustavad maksas kolesteroolist sapphapete sünteesi. Samas suureneb ka VLDL sekretsioon verre ja plasma triglütseriidide kontsentratsioon. Seetõttu on kolestüramiin ja kolestipool näidustatud patsientidele, kellel esineb hüperkolesteroleemia, aga puudub hüpertriglütserideemia. Kombinatsioonis statiinidega on kolesterooli süntees pärssitud ja ionvahetusvaikude toime soodsam. Statiinravile ionvahetusvaigu lisamisel suureneb plasma HDL-C (HDL-kolesterooli) kontsentratsioon ligikaudu 0.04 mmol/l [7].

Ioonvahetusvaikude kõrvaltoimeteks on kõhupuhitus ja -kinnisus. Kõhukinnisuse vastu kasutatakse kiurikast toitu või roojamassi suurendavaid lahtisteid. Kolestüramiin ja kolestipool vähendavad rasvlahustuvate vitamiinide imendumist, kuid see toime ei ole tavaliselt kliiniliselt oluline. Ioonvahetusvaigud vähendavad paljude ravimite (varfariin, digoksiin, türoksiin, tiasiiddiureetikumid, foolhape, statiinid) imendumist. Selle vältimiseks tuleb neid ravimeid manustada tund enne või vähemalt 4 tundi pärast kolestipooli ja kolestüramiini sissevõtmist.

Kliinilises uuringus on tõendatud kolestüramiini müokardiinfarkti haigestumust ja koronaarsuremust vähendav toime. Kolestüramiini tarvitanud patsientide üldsuremus uuringu kestel oli sarnane platseebo-grupile [2].

Nikotiinhape laialdasemat kasutamist hüperlipideemiate ravis takistavad kõrvaltoimed, eelkõige vasodilatatsioon. Nikotiinhape vähendab nii kolesterooli kui triglütseriidide sisaldust plasmas. Nikotiin-

happe HDL-C sisaldust suurendav toime on tugevam kui teistel hüperlipideemia ravimitel [7]. Nikotiinhapet kombineeritakse sapphappeid siduva vaigu või fibraadiga. Kliinilistes uuringutes on näidatud nikotiinhappe müokardiinfarkti haigestumust vähendav toime. Statiini ja nikotiinhappe kombinatsiooni toimet haigestumusele ja elulemusele ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud, aga kombinatsioon alandab LDL-C kontsentratsiooni rohkem kui kumbki ravim üksinda, ilma et suureneks kõrvaltoimete sagedus.

Nikotiinhappe peamiseks kõrvaltoimeks on naha õhetus, mis sunnib ligikaudu 10% patsientidest ravi katkestama. Kuna nikotiinhappe seda toimet vahendavad prostaglandiinid, on naha õhetust võimalik vältida aspiriini manustamisega 30...60 minutit enne nikotiinhapet. Toime suhtes areneb tahhüfülaksia ja aspiriini kasutamise võib mõne päeva pärast lõpetada. Muudest kõrvaltoimetest esineb konjunktiviiti, ninakinnisust, kõhulahtisust, ihtüoosi, hepatiiti, hüperglükeemiat ja hüperurikeemiat.

Fibraadid on laia toimespektriga vere lipiidide sisaldust moduleerivad ained. Fibraatide toimemehhanismiks on lipoproteiinide metabolismi kontrollivate valkude geenide transkriptsiooni mõjutamine [8]. Fibraadid suurendavad rasvhapete metabolismi maksas ja lihases ning vähendavad triglütseriidide teket. Fibraadid on kõige tugevama toimega plasma triglütseriidide sisaldust vähendavad ravimid ning seetõttu näidustatud hüpertriglütserideemia ja kombineeritud hüperlipideemia ravis [8]. Fenofibraat alandab plasma LDL-C kontsentratsiooni rohkem kui klofibraat või gemfibrosiil.

Ühes kliinilises uuringus suurendas klofibraat suremust, kuna haigestumus vähkkasvajatesse, soole-, maksa- ja sapiteede- ning põiehaigustesse sageses. Teises uuringus klofibraadiga ja gemfibrosiili uuringutes sellist toimet ei ilmnenud. Gemfibrosiil vähendas kliinilistes uuringutes müokardiinfarkti haigestumust ja koronaarsuremust [2]. Uute fibraatidega (bezafibraat, gemfibrosiil, fenofibraat) tehakse mitmeid ulatuslikke kliinilisi uuringuid, mille lõppedes saab kindlamalt hinnata selle ravimirühma kasutamise efektiivsust ja ohutust, eriti toimet mittekardiaalsele suremusele.

Fibraatide kõrvaltoimeteks on nahalööbed, iiveldus ja kõhuvalu, sapikivitõbi, erektsioonihäired (peamiselt klofibraadil), müosiit (eriti neerukahjustuse korral), maksakahjustus. Kooskasutamisel varfariiniga tugevneb viimase toime ligikaudu 30%, interaktsiooni aluseks on varfariini väljatõrjumine sidumiskohtadelt albumiinil. Kuna fibraadid elimineeruvad neerude kaudu, kumuleeruvad nad neerupuudulikkuse korral.

Lisaks eltoodutele on hüperlipideemia ravis kasutusel erinevad kiudesisaldavad toidulisandid (guarkummi jt), mis langetavad plasma LDL-C sisaldust 5...10% võrra [7]. Margariinile lisatav sitostanol (taimne sterool) vähendab kolesterooli imendumist soolest. Postmenopausis naistel võib suukaudne östrogeenravi vähendada plasma LDL-C sisaldust kuni 10% ja tõsta HDL-C kontsentratsiooni ligi 15%, samal ajal suureneb veenitromboosi oht ja isheemiatõve esinemissagedus ei vähene. Ka küüslaugu toimet plasma lipiididesisaldusele on mitmes kliinilises uuringus hinnatud, tulemused on olnud vastukäivad. Uuringute teoreetiliseks aluseks on küüslaugu sisalduvad ensüümide (sh HMG CoA reduktaasi) aktiivsust pidurdavad ained. 952 patsiendil läbi viidud kliiniliste uuringute metaanalüüsil leiti, et küüslauku saanute plasma kolesteroolisisaldus oli platseeboga võrreldes vähenenud 12% ja triglütseriidide sisaldus 13%. Uuringute kvaliteet ei luba metaanalüüsi tulemusi lõplikeks pidada [9,10].

Kokkuvõte

1. Hüperlipideemia efektiivne ravi on kulukas, seetõttu tuleb ravimeid kasutada vastavalt ravijuhtnõoidele ja nendel patsiendigruppidel, kelle puhul kasutatava ravimi efektiivsus on veenvalt tõestatud – eelkõige peale läbipõetud müokardiinfarkti, mille kohta läbiviidud uuringute kokkuvõte on toodud tabelis 3.

2. Hüperlipideemia ravi isheemiatõve haigetel (sekundaarne preventioon): lipiidide sisaldust vähendav ravi on näidustatud peale müokardiinfarkti ja stenokardiahaigetel, nii naistel kui meestel olenevata east. Ravi eesmärgiks on vastavalt kliinilistele uuringutele LDL-C väärtus 3,2 mmol/l. Pravastatiin või simvastatiin on valikravimiks. Kliinilised uuringud on näidanud ka gemfibrosiili ja kolestüramiini efektiivsust. Klofibraadi ja bezafibraadi kasulikkusest sellel patsientide grupil puuduvad andmed.

3. Isheemiatõve tunnuste puududes (primaarne preventioon) võib medikamentooset plasma lipiididesisaldust langetavat ravi alustada, kui hüperlipideemia püsib kõrgetel väärtustel vaatamata adekvaatsele dieedile ja elustiili muutustele. Otsutamisel tuleb aluseks võtta patsiendi üldine kardiovaskulaarne risk (vererõhu väärtus, suitsetamine, diabeet, perekonnaanamnees), kuigi erinevate riskifaktorite tähtsust raviotsuste alusena on vähe uuritud. Kliinilised uuringud kinnitavad statiinravi efektiivsust, kui LDL-C kontsentratsioon on üle 4,5 mmol/l. Gemfibrosiili ja kolestüramiini efektiivsus on tõestatud plasma LDL-C sisalduse korral üle 4,9 mmol/l. Plasma kolesteroolisisaldust

langetava ravi efektiivsusest koronaartõve primaarses puuduvad piisavad andmed.
preventsioonis naistel ja üle 73-aastastel isikutel

Kasutatud kirjandus

1. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *The European Heart Journal* 1998; 19: 1434-1503
2. Cholesterol-lowering drugs. *Prescrire International* 1999; 8(42):116-20
3. Hurley, E. Assessing the statins. *The Australian Prescriber* 1999; 22:114-17
4. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Joint Formulary Committee. Lipid regulating drugs. In: *British National Formulary*, 39th ed. London: Pharmaceutical Press, 2000, 123-28
5. Maron DJ, Fazio S, Linton, MF. Current perspectives on statins. *The Circulation* 2000; 101(2):207
6. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *The Canadian Medical Association Journal* 1999; 161(10): 1281-1286
7. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341(7): 498-511
8. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 1998; 81(7): 912-17
9. McDermott JH. Complementary lipid-lowering therapies. *The American Journal of Health-System Pharmacy* 1999; 56(16): 1668-71
10. Cardiovascular disorders. In: *Clinical Evidence*, 3rd ed. London: BMJ Publishing Group, 2000, 1-154

LIHT-NAISTEPUNA (*Hypericum perforatum L.*) KOOSTOIMED RAVIMITEGA

Liht-naistepuna kasutatakse nõrga rahustava vahendina kergemate meeleoluhäirete korral, tema arvatavaks toimemehhanismiks on serotoniini tagasihaarde inhibeerimine kesknärvisüsteemi sünapsites. Eestis on liht-naistepuna ja selle preparaadid klassifitseeritud ravimisarnaste preparaadidena, mida müüakse apteegis ilma retseptita. Seetõttu ei informeeritud paljud patsiendid oma arsti naistepuna kasutamisest.

Viimastel aastatel on saadud palju teateid ravimite efektiivsuse vähenemisest nende kasutamisel koos liht-naistepunaga. Sellisteks ravimiteks on HIV-proteaasi inhibiitorid (nt indinaviir), suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, suukaudsed antikoagulandid, tsüklosporiin, teofülliin, varfariin ja digoksiin.

Liht-naistepuna indutseerib tsütokroom P450 isoen süümi CYP3A4, mille tagajärjel ravimite metabolism kiireneb, plasmakontsentratsioon väheneb ja terapeutiline toime nõrgeneb. Interaktsiooniuuringutes on näidatud CYP3A4 aktiivsuse ligi kahekordset tõusu. Võrdluseks, teine tuntud CYP3A4 indutseerija rifampitsiin põhjustas samades tingimustes isoen süümi aktiivsuse kolmekordse tõusu. Teise koostoime mehhanismina oletatakse toimet p-glükoproteiini-le. Liht-naistepuna tarbimise järsk lõpetamine võib viia samaaegselt manustatud ravimi plasmakontsentratsiooni ohtliku tõusuni ja kõrvaltoimete tekkeni (näit. tsüklosporiin, digoksiin; teofülliin ja varfariin). Immuunpuudulikkuse sündroomiga haiged, keda ravitakse indinaviiri või teiste retroviiruste vastaste ravimitega, ei tohiks samal ajal tarvitada liht-naistepuna. Indinaviiri ja liht-naistepuna kooskasutamisel väheneb indinaviiri plasmakontsentratsioon (AUC, area under the curve) 57%. Ka liht-naistepuna kasutamine transplantatsiooni järgselt koos tsüklosporiiniga on ohtlik, kirjeldatud on äratõukereaktsioone. Koostoime

võimalikkust tuleb silmas pidada kõikide CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite (mh suukaudsed rasestumisvastased vahendid, kaltsiumikanalite blokaatorid, antiepileptikumid, antibiootikumid ja seenetvastased ravimid) ja liht-naistepuna samaaegse kasutamise puhul [1].

Kuna liht-naistepuna toimib serotoniin-ergilise mehhanismi kaudu, on kirjeldatud koostoimeid antidepressantidega, mille toimemehhanismiks on serotoniini tagasihaarde pidurdamine [2]. Tekib nn serotoniin-sündroom: akatiisia, lihastõmbused ja müokloonus, hüperrefleksia, higistamine, erektsioon, külmavärinad ja treemor, raskel juhul krambid ja kooma. Nähud mööduvad tavaliselt iseenesest, serotoniini antagonistide või teiste ravimite kasulikkus ei ole tõestatud [3].

Kasutatud kirjandus:

1. Roby CA, Anderson GD, Kantor E et al. St John's Wort: effect on CYP3A4 activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 67: 451-57
2. Potentially harmful drug interaction with St John's Wort and prescription drugs. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter* 2000; 10(3):1
3. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and mania. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996, 431-59

Tabel 1. Ravimid, mis võivad põhjustada plasma lipiididesisalduse suurenemist.

Östrogeenid Isotretioniin Sertraliin HIV-proteaasi inhibiitorid Beeta-adrenoblokaatorid Glükokortikosteroidid Tsüklosporiin Tiasiiddiureetikumid

Tabel 4. Eestis registreeritud vere lipiididesisaldust vähendavad ained.

Ravim	Näidustus	Ravipäeva maksumus (jaehind kroonides) keskmise doosi (20mg) puhul
HMG CoA reduktaasi inhibiitorid e statiinid		
Simvastatiin (ZOCOR®, MSD)	Primaarne hüperkolesteroleemia (hüperlipideemia IIa), mis ei ole allunud muutustele dieedis ja elustiilis. Südame isheemiatõbi, kui kolesterooli sisaldus veres on 5.5 mmol/l või suurem (koronaarsurma ja mitte-fataalse müokardiinfarkti riski vähendamine; müokardi revaskulariseerimisprotseduuride vajaduse vähendamine; koronaarateroskleroosi progresseerumise aeglustamine, sh uute täielike oklusioonide tekke aeglustamine).	25.50
Pravastatiin (LIPOSTAT®, BMS)	Primaarne hüperkolesteroleemia (hüperlipideemia IIa), mis ei ole allunud muutustele dieedis ja elustiilis. Südame isheemiatõbi, kui kolesterooli sisaldus veres on 5.5 mmol/l või suurem (koronaarsurma ja mitte-fataalse müokardiinfarkti riski vähendamine; müokardi revaskulariseerimisprotseduuride vajaduse vähendamine; koronaarateroskleroosi progresseerumise aeglustamine, sh uute täielike oklusioonide tekke aeglustamine).	18.20
Fluvastatiin (LESCOL®, Novartis)	Primaarne hüperkolesteroleemia (hüperlipideemia IIa), mis ei ole allunud muutustele dieedis ja elustiilis. Südame isheemiatõbi (koronaarateroskleroosi progresseerumise aeglustamine)	8.70
Atorvastatiin (SORTIS®; Parke-Davis)	Primaarne hüperkolesteroleemia (hüperlipideemia IIa ja IIb), mis ei ole allunud muutustele dieedis ja elustiilis.	16.70
Fibraadid		
Fenofibraat (LIPANTHYL®, Fournier)	Endogeenne hüpertriglütserideemia, mis ei ole allunud muutustele dieedis ja elustiilis.	7.30 (200 mg)

Tabel 2. Andmed statiinide efektiivsuse kohta isheemiatõve sekundaarses preventioonis müokardi infarkti järgselt.

	Uuring		
	4S (1994)	CARE (1996)	LIPID (1998)
Ravim	Simvastatiin	Pravastatiin	Pravastatiin
Doos	10...40 mg	40 mg	40 mg
Osalejate arv	4444	4159	9014
Jälgimise kestus, a	5,4	5,0	6,1
Keskmine vanus, a	59	59	62
≥ 65 a osakaal, %	23	31	39
Müokardiinfarkt (MI) anamneesis, %	79	100	64
Üldkolesterool, keskmine, mmol/l	6,75	5,40	5,64
LDL-C, keskmine, mmol/l	4,87	3,59	3,88
Võrdlusgrupi absoluutne risk	5,2%	2,6%	2,6%
NNT (number needed to treat, patsientide arv, keda aasta aega ravides hoitakse ära 1 koronaar-surma või mittefataalne MI)	63	167	172
RRR (relative risk reduction, suhteline koronaar-surma või mittefataalse MI riski vähenemine)	34%*	24%	24%

* Tabelis esitatud andmed osutavad, et 4S uuringus osalesid 2 korda kõrgema riskiga ning kõrgema plasma lipiidide (üldkolesterool, LDL-C) sisaldusega patsiendid ning tulenevalt sellest on loomulik, et NNT on väiksem ja RRR suurem kui CARE ja LIPID uuringute puhul.

4S - Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study. *Lancet* 1994; 344:1383-89

CARE – Plehn JF et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events study. *Circulation* 1999; 99: 216-23

LIPID – The long-term intervention with pravastatin in ischemic disease study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1349-57

Tabel 3. Statiinide päevaannused, toime plasma lipiididesisaldusele, metabolismis osalevad ensüümid ja eliminatsioon neerude kaudu.

Ravim	Simvastatiin	Pravastatiin	Fluvastatiin	Atorvastatiin
Päevaannus	10...80mg	10...40mg*	20...80mg	10...80mg
Plasma LDL sisaldust langetav toime 40mg päevaannuse puhul	41%	34%	24%	50%
Plasma HDL sisaldust tõstev toime 40mg päevaannuse puhul	12%	12%	8%	6%
Plasma triglütseriidide-sisaldust langetav toime 40mg päevaannuse puhul	18%	24%	10%	29%
Metabolismis osalevad tsütokroom P450 isoensüümid	CYP3A4	Vähetahtis	CYP2C9	CYP3A4
Neerude kaudu väljutatava ravimi osakaal	13%	20-47%	< 6%	< 2%

* ka 80mg päevaannuse toimet on kliiniliselt uuritud, see vähendas LDL taset 38-39% ja ei põhjustanud märkimisväärselt rohkem kõrvaltoimeid.