

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

✉ Postiaadress: Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: bulletin@sam.ee

Sõltumatu väljaanne  
Märts 2000 nr. 24

<b>Selles numbris:</b>	
Kroonilise südamepuudulikkuse ravi:	
β-adrenoblokaatoritega	165
Spironolaktooniga	166
Angiotensiin II retseptorite antagonistid ja krooniline südamepuudulikkus	168

## Lugupeetud lugeja!

Toimetusel on palve, et lugejad kinnitaksid Ravimiinfo Bülletääni edasist tellimissoovi täites lisatud talongi ning ühtlasi teataksid ka oma muutunud aadressist meie posti- või e-maili aadressil (vt lisatud talong).

**Järgmises numbris:** Tuberkuloosi raviskeemidest ja antibiootikumide valikust kopsupõletiku kemoterapias.

**Uudis:** alates 15. märtsist k.a. on võimalik teatist ravimite kõrvaltoimetest täita elektrooniliselt:

<http://www.sam.ee/ravinfo.html>

## β-ADRENOBLOKAATORID KROONILISE SÜDAMEPUUDULIKKUSE RAVIS

Seni ei ole β-adrenoblokaatoreid soovitatud kroonilise südamepuudulikkuse (standard)ravis nende negatiivse inotropse toime tõttu müokardile (st müokardi süstoolne kokkutõmme aeglustub, jõudlus väheneb).

Kui varasemate kroonilise südamepuudulikkusega haigete elulemust mõjutavate uuringute põhjal oletati, et sobida võiksid ainult sisemise sümpatomimeetilise aktiivsusega β-adrenoblokaatorid, näiteks karvedilool, siis hilisemad (MDC ehk *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy*, CIBIS-II ehk *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*, MERIT-HF ehk *Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) on tõestanud pigem β-adrenoblokaatorite kui ravimiklassi efektiivsust südamepuudulikkuse kombinatsioonravis [1].

**Lühidalt patofüsioloogiast.** Südamepuudulikkus on kliiniline sündroom, mida iseloomustavad häired paljudes organsüsteemides. Enamväljendunud sümptomiteks on düspnoe, väsimus ja vähenenud koormustaluvus. Sündroomi vahetuks põhjuseks on südamevatsakese (enamasti vasema) düsfunktsioon, mis põhjustab organismis neurohumoraalseid kompensatoorseid ümberkõlastusi: aktiveeruvad sümpaatiline närvisüsteem, reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteem, naatriureetiliste peptiidide süsteem, vasopressiini süsteem. Kompensatoorsed muutused on aga düsproportsionaalsed ja põhjustavad perifeerset vasokonstriktsiooni, mis vähendab veelgi südame väljutusmahtu. Südame väljutusmahu 3 põhilist determinanti

on südame eelkoormus, järelkoormus ja müokardi jõudlus, neist olulisim on järelkoormus — perifeersete veresoonte resistentsus.

70%-l kroonilise südamepuudulikkuse juhtudest on tegu süstoolset tüüpi puudulikkusega, mille põhjuseks on enamasti südame isheemiatõbi, harvem dilatatiivne kardiomiopaatia (viiruslik, toksiline). Diastoolset tüüpi südamepuudulikkuse põhjusteks võivad olla müokardi hüpertroofia, fibroos või infiltratsioon.

**Valikraviks** süstoolset tüüpi kroonilise südamepuudulikkuse puhul (diastoolset ja segatüüpi südamepuudulikkust on vähe uuritud) on siiani olnud AKE inhibiitori ja diureetikumi kombinatsioon.

Uuringute põhjal on näidatud, et AKE inhibiitorid suurendavad patsientide 1 aasta elulemust (üheaastase jälgimisperioodi jooksul on ravitute hulgas surmajuhte vähem esinenud) 12...33%; kuid äkksurmade esinemissagedust oluliselt ei mõjuta (surmajuhtude põhjusi uurides esines ravitute ja ravimata patsientide gruppides äkksurmasid ühepalju) [2].

Kroonilise südamepuudulikkusega patsientide seas esineb äkksurmasid südame rütmihäirete tõttu 40...60% (üheaastase jälgimisperioodi vältel)[1].

**Teised ravimid.** Digoksiini lisamine on mõnede uuringute andmetel põhjendatud sümptomaatilise

ravina (hospitaliseerimiste arv vähenes), kuid elulemuse digoksiin ei mõjuta. Antiarütmiliste ravimite seas läbi viidud uuringute alusel ei ole I (näiteks kinidiin ja lidokaiin) ja IV klassi (näiteks verapamiil) antiarütmikumid kroonilise südamepuudulikkuse säilitusravis kohta leidnud; vaid amiodarooni puhul leiti vähenenud positiivne mõju patsientide elulemusele.

Kaheaastase uuringu tulemusena isosorbiid-dinitraadi (160 mg/p) ja hüdralasiini kombinatsioonravi *versus* platseebo leiti ravigrupis 34% suuremuse vähenemist; samas ainult prasosiini kasutamine kroonilise südamepuudulikkusega haigete pikaajases ravis ei ole näidanud elulemuse paranemist. Kuna AKE inhibiitorid on siiski efektiivsemad, kasutatakse nitraate eelkõige patsientidel, kes AKE inhibiitoreid ei talu.

**β-adrenoblokaatorid.** 1999. aastal avaldatud MERIT-HF-uuring keskendus β-adrenoblokaatorite toime uurimisele kroonilise südamepuudulikkuse korral. Võrreldavad patsientide grupid ühtlustati kõigi tähtsamate omaduste suhtes, sh vanus, kaal, sugu, südamepuudulikkuse aste, kaasuvad südame-veresoonkonna haigused, muud kasutatavad ravimid. Kokku osales uuringus 3991 patsienti, neist 41% diagnoositi II astme südamepuudulikkusest (NYHA klassifikatsiooni alusel), 56% III astme ja 3,6% patsientidest IV astme südamepuudulikkusest. Ühele patsientide grupile manustati lisaks AKE inhibiitori ja diureetikumi kombinatsioonravile pikendatud toimeaine vabanemisega metoprolooli (algdoos 12,5 mg, annust suurendati 2 kuu vältel järkjärgult 200 mg-ni 1 kord päevas); võrdlusgrupile platseebot.

Uuringu tulemusena leiti metoprolooli kasutanud haigete grupis võrreldes platseebogrupiga suuremuse

vähenedes 34% ( $p=0,0062$ ), äkksurmade arv vähenes 41% ulatuses ( $p=0,0002$ ). Mõneti ootamatult leiti, et metoprolool langetas vererõhu vähem platseebogrupiga võrreldes. β-adrenoblokaatoritele iseloomulike kõrvaltoimete sagedus ei erinenud metoprolooli- ja platseebogrupis.

β-adrenoblokaatorite ja AKE inhibiitorite aditiivse koostoime tulemusena väheneb südame ja veresoonkonna neuroendokriinne aktivatsioon, remodelleerub vatsakese müokardi struktuur, energiabilanss ja elektrofüsioloogia. β-adrenoblokaatorid vähendavad tunduvalt sümpaatilise närvisüsteemi aktiivsuse järskete tõuse ja vagaalset vastusreaktsiooni, mis võib olla vatsakeste fibrillatsiooni ja äkksurma põhjuseks.

β-adrenoblokaatorid on vastunäidustatud dekompenseerunud südamepuudulikkuse korral, II või III astme atrioventrikulaarse blokaadi, siinussõlme nõrkuse sündroomi, siinusbradükardia korral alla 55 löögi minutis, süstoolse arteriaalse vererõhu korral alla 100 mm/Hg, arteriaalse verevarustuse raske häire, astma ja obstruktiivse kopsuhaiguse puhul.

#### **Kokkuvõte.**

1. Kroonilise südamepuudulikkuse ravi reaalne eesmärk on patsiendi elua pikenemine ja sümptomite vähenemine.

2. β-adrenoblokaatori pikaajaline kasutamine kompenseeritud kroonilise südamepuudulikkuse korral parandab patsientide elulemuse oluliselt ning on seega igati õigustatud.

3. Ravimi võimalikke kõrvaltoimeid aitab vältida ravi alustamine väikeste annustega, suurendades annuseid järkjärgult nädalate või kuude jooksul talutava individuaalselt sobiva annuseni, jälgides patsiendi enesetunnet, muutusi EKG-s ja vererõhu väärtusi.

#### **Kasutatud kirjandus:**

1. *Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. Lancet, June 12, 1999; 2001-2007; 1988-89.*

2. *McNeil JJ, Krum H. Cardiovascular Disorders. In: Speight TM, Holford NHG, ed. Avery's Drug Treatment, 4<sup>th</sup> ed. Auckland: Adis International Ltd; 1997, 823-38.*

## **SPIRONOLAKTOON KROONILISE SÜDAMEPUUDULIKKUSE RAVIS**

Spirolaktoon on aldosterooni antagonist, mille toimemehhanismiks on aldosterooni retseptorite blokeerimine neeru distaalsetes tuubulites ja kogumistorukestes, samuti süljenäärmetes ja seedetraktis. Spirolaktoon soodustab naatriumi ja vee suurenenud eritumist ning kaaliumi tagasiimendumist, suureneb ka magneesiumi tagasiimendumine ja kaltsiumi eritumine.

Spirolaktooni kasutatakse peamiselt tema diureetiliste omaduste tõttu astsiidi ja tursete ravis maksatsirroosi või südamepuudulikkuse korral, primaarse hüperaldosteronismi ravis ja täiendava ravimina hüpertensiooni korral [1,4,5]. Kroonilise südamepuudulikkuse kombinatsioonravis kasutatakse diureetikume, AKE inhibiitoreid, südameglükosiide ja

β-adrenoblokaatoreid. Diureetikumidest kasutatakse kõige enam tiasiide ja lingudiureetikume, kuid koos nendega ka kaaliumisäästvaid diureetikume (nt spironolaktoon), vältimaks hüpokaleemia teket ning alternatiivina asendusravile kaaliumisooladega.

Spirolaktooni toimet kroonilise südamepuudulikkusega haigetel uuriti 1999. aastal avaldatud

RALES-(Randomized Aldactone Evaluation Study) kliinilises uuringus, mille käigus hinnati aasta vältel spironolaktooni väikese annuse (25 mg päevas) toimet vasaku vatsakese süstoolsest puudulikkusest põhjustatud kroonilise südamepuudulikkusega patsientide suuremusele. Uuringus osales 1663 patsienti, kellest 46%-l esines IV astme südamepuudulikkus (NYHA klassifikatsiooni järgi) 53,5%-l III aste ja 0,5%-l II aste. Südamepuudulikkus 54%-l haigetest oli tingitud südame isheemiatõvest. Uuringus osalenud haigete ravis kasutati AKE inhibiitoreid ja lingudiureetikume, samuti  $\beta$ -adrenoblokaatoreid, südameglükosiide ja vasodilataatoreid. Platseebo lisati 841 ja väike annus spironolaktooni 822 uuritava raviskeemi. Kaaliumisäästvaid diureetikume ei olnud patsiendid varem kasutanud. [1]

Uuringu tulemusel selgus, et haigete elulemus spironolaktooni saanud patsientide grupis oli märkimisväärselt suurem kui platseebo grupis. Patsientide suurem kardiaalsetel põhjustel (südamepuudulikkuse dekompenseerumine, müokardiinfarkt, äkksurm) oli spironolaktoonigrupis 31% võrra väiksem ( $p < 0,001$ ) ja südamehaiguse tõttu hospitaliseerimist (südamepuudulikkuse süvenemine, stenokardia, ventrikulaarne arütmia, müokardi infarkt) esines 30% vähem ( $p < 0,001$ ). Haigete üldseisund (hinnati NYHA klassifikatsiooni järgi) paranes spironolaktoonigrupis, võrreldes platseebogrupiga 8% võrra. [1]

Uuringu tulemusena leiti, et aldosterooni antagonistit täiendav kasutamine lisaks teistele südamepuudulikkuse korral kasutatavatele ravimitele annab head efekti raske kroonilise südamepuudulikkusega haigetel. AKE inhibiitorite kasutamine standardse annuses ei pärsi piisavalt efektiivselt aldosterooni moodustumist. Aldosteroonil on oluline roll südamepuudulikkuse patofüsioloogias: soodustab naatriumi peetust, magneesiumi ja kaaliumi eritumist, sümpaatilise närvisüsteemi aktivatsiooni ning parasümpaatilise pidurdust. Aldosteroon soodustab südamelihase ja veresoonte fibroosi, baroretseptorite vaegtalitlust ja veresoonte kahjustust ning halvendab arteriaalset venitavatavust. Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi pärssimine AKE inhibiitoritega vähendab aldosterooni moodustumist vaid lühiaegselt. Spironolaktooni kardioprotektiivne toime avaldub tema võimes vähendada kirjeldatud aldosterooni toimeid. Spironolaktooni ööpäevane annus 12,5...25 mg on efektiivne aldosterooni retseptorite blokeerimiseks ja suurendab kodade natriureetilise peptiidi kontsentratsiooni veres, kuid ei oma märkimisväärset diureetilist toimet. Patsiendid talusid spironolaktooni suhteliselt hästi — ravi katkestanute

arv ei erinenud spironolaktooni- ja platseebogrupides.

Hüperkaleemia oht on suurem siis, kui kasutada spironolaktooni annustes üle 50 mg päevas või neerupuudulikkusega patsientidel, mistõttu ei ole soovitatav ravimit kasutada sellistel haigetel, kellel on kaaliumi plasmakontsentratsioon kõrgem kui 5 mmol/l ja kreatiniini kontsentratsioon üle 2,5 mg/l [1,2,3].

Spironolaktooni annused teistel eesmärkidel kasutamise korral on märgatavalt suuremad. Tursete ja hüpertensiooni ravis kasutatakse annuseid 100...200 mg ööpäevas, primaarse hüperaldosteronismi korral aga isegi kuni 400 mg ööpäevas. Ravimi kasutamisel tekkinud kõrvaltoimetena on märgitud peavalu ja uimasust, seedetrakti ärritusnähte koolikataoliste kõhuvalude ja lahtisusega. Ravi tagajärjel võivad tekkida hüpotensioon, muutused elektrolüütide tasakaalus. Pikaajalise ravi korral on täheldatud ka hormonaalste häirete esinemist; hirsutism, günekomastia, impotens (meestel), hääle madaldumine ja menstruaaltsükli häired (naistel). Kõrvaltoimed taanduvad reeglina ravimi ärajätmisel. Koostoimetest teiste ravimitega on olulisemad hüperkaleemia teke kasutamisel koos kaaliumi sisaldavate preparaatidega või AKE-inhibiitoritega; digoksiini plasmakontsentratsiooni tõus (võib olla vajalik digoksiiniannuse vähendamine), antihüpertensiivse toime tugevnemine kasutades koos teiste diureetikumidega või antihüpertensiivsete preparaatidega. Vältida tuleks spironolaktooni kasutamist koos atsetüülsalitsüülhappe ja teiste salitsülaatidega naatriureetilise efekti inhibeerumise tõttu (kui spironolaktooni kasutatakse diureetilisel eesmärgil). Spironolaktoon on vastunäidustatud anuuria, ägeda neerupuudulikkuse, hüperkaleemia, hüponatreemia, maksapuudulikkuse, teadvusehäirete ja ülitundlikkuse korral spironolaktooni suhtes.

Spironolaktooni ööpäevase annuse hind varieerub sõltuvalt annusest. Hetkel kehtivate hulgihindade järgi on spironolaktooni 25 mg tableti ja seega ka vajamineva kroonilise südamepuudulikkuse ravi ööpäevase annuse hind ~1 EEK.

#### **Kokkuvõte.**

1. Spironolaktoon on kaaliumisäästva diureetikumina kasutatav aldosterooni antagonist.
2. Spironolaktooni kasutamine väikeses mittediureetilises annuses lisaravimina kroonilise südamepuudulikkuse korral on tema madala hinna, märgatava elulemuse tõusu ja ravi tulemuste paranemise tõttu igati põhjendatud ning võiks kuuluda iga sellise haige raviskeemi.

**Kasutatud kirjandus:**

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *The New England Journal of Medicine* 1999 Sept 2;10: 709-17.
2. Struthers AD. Why does spironolactone improve mortality over and above an ACE inhibitor in chronic heart failure? *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999 May; 47: 479-82.
3. Spironolactone for heart failure. *Medical Letter* 1999 Sept 10; (1061); 81-82.
4. Martindale. *The Complete Drug Reference*. 32<sup>nd</sup> ed., 1999., 946-48.
5. O'Brien AAJ, Bullpit CJ. Hypertensive Diseases. In: Speight TM, Holford NHG, ed. *Avery's Drug Treatment*, 4<sup>th</sup> ed. Auckland: Adis International limited; 1997 901-02.

## ANGIOTENSIIN II RETSEPTORITE ANTAGONISTID JA KROONILINE SÜDAMEPUUDULIKKUS

AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitoritel on kliinilistes uuringutes tõestatud elulemust parandav toime kroonilise südamepuudulikkuse korral, samuti müokardi infarkti järgselt Samas on AKE inhibiitoritel olulisi kõrvaltoimeid, millest kõha on sageli (5%-l patsientidest) ravi katkestamise põhjuseks [1]. Kõha tekke aluseks AKE inhibiitorite kasutajatel peetakse bradükiniini hulga suurenemist. Angiotensiin II retseptorite (AT<sub>1</sub> alatüübi) antagonistid ei suurenda bradükiniini hulka ja seetõttu ei põhjusta kõha teket sagedamini kui platseebo [2], samas blokeerivad angiotensiin II toime AT<sub>1</sub> alatüübi retseptoritel. Tulenevalt sellest loodeti, et angiotensiin II retseptorite antagonistid on efektiivsed ja AKE inhibiitoritest paremini talutavad kroonilise südamepuudulikkuse ravimid.

1997 aastal avaldatud ELITE uuringus [3] võrreldi AKE inhibiitor kaptopriili ja angiotensiin II retseptorite antagonistiga losartaani 722 eakal (• 65a) südamepuudulikkust (NYHA II-IV) põdeval patsiendil. Uuringu eesmärgiks oli ravimite ohutuse, eelkõige renaalsete efektide, võrdlemine. Toimes neerude funktsioonile erinevusi ei avastatud, küll aga leiti, et 1-aastase jälgimisperioodi lõpul oli suurem losartaani saanute hulgas 46% madalam kui kaptopriili grupis (17/4.8% vs 32/8.7%, p=0.035).

Kuna uuritute arv oli väike, viidi losartaani ja kaptopriili suuremust vähendava toime võrdlemiseks läbi ELITE II uuring, mille esialgsed tulemused avaldati Ameerika Südameassotsiatsiooni (American Heart

Association) 1999 aastakonverentsil [4,5]. ELITE II uuringus osales 3152 • 60a kroonilise südamepuudulikkusega (NYHA II-IV) patsienti, kes enne uuringut ei olnud saanud raviks AKE inhibiitoreid ega angiotensiin II retseptorite antagonistide. ELITE II uuring kinnitas, et losartaan põhjustab oluliselt vähem kõrvaltoimeid kui kaptopriil ning ravi katkestanute arv losartaani grupis oli oluliselt väiksem kui kaptopriilravi saanute hulgas (149/9.4% vs 228/14.5%, p<0.001). Samas oli losartaani saanute grupis veidi (statistiliselt mitteoluliselt) enam surmajuhtumeid (280/17.7% vs 250/15.9%, p=0.16). Uuring ei kinnitanud hüpoteesi, et losartaan vähendab kaptopriilist enam üldsuremust ning äkksurmade ja elustatud südameseiskuste juhtude arvu. ELITE II uuringu alusel ei saa väita, et angiotensiin II retseptorite antagonist losartaan on kroonilise südamepuudulikkuse ravis sama efektiivne kui AKE inhibiitorid.

ELITE ja ELITE II uuringu tulemuste alusel jäävad kroonilise südamepuudulikkuse valikravimiteks AKE inhibiitorid. Angiotensiin II retseptorite antagonistide roll kroonilise südamepuudulikkuse ravis selgub edasiste kliiniliste uuringute järel. Kasutades angiotensiin II retseptorite antagonistide kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kes ei talu AKE inhibiitoreid, tuleb silmas pidada, et kliinilistes uuringutes ei ole hinnatud nende kasutamist antud patsientide grupil.

**Kasutatud kirjandus:**

1. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. *Incidence, mechanisms and management. Drug Safety* 1996 Vol. 15(1):72-78.
2. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* Vol. 355 (9060):637-45.
3. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997, Vol. 349(9054):747-52.
4. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study - ELITE II. *Journal of Cardiac Failure* 1999 Vol. 5(2):146-54.
5. Topol E. ACE inhibitors still the drug of choice for heart failure — and more. *Lancet* Vol. 354 (9059):1797