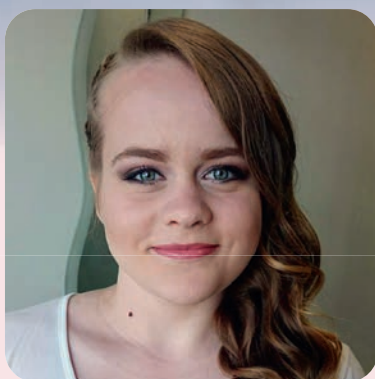


Kardio- vaskulaar- süsteemi haiguste

ravimite kasutamine
eakatel patsientidel



Krista Kurvet

proviisoriõppe üliõpilane

Tartu Ülikooli farmaatsia instituut



Veera Bobrova

nooremlektor ja doktorant

Tartu Ülikooli farmaatsia instituut



Daisy Volmer

kaasprofessor

Tartu Ülikooli farmaatsia instituut

Kardiovaskulaarsüsteemi (KVS) haigused on Maailma Terveorganisatsiooni poolt defineeritud kui grupp südame ja veresoonekonna häireid ning on tänapäeval üks levinumaid haigusi.⁽¹⁾ Eesti Haigekassa andmeil moodustavad kõrgvererõhktõvega patsiendid 24% kõigist Eesti ravikindlustatud isikutest ja hinnanguliselt on enam kui 60% eakate vererõhk kõrgeenenud.⁽²⁾ Kuna KVS-i haigused on sagedased vanemaaliste hulgas, on oluline uurida KVS-i haiguste ravimite kasutamist, nende võimalikke kõrval- ja koostoimeid teiste ravimitega ning potentsiaalselt sobimatuid ravimeid just eakatele. Selleks

teostati 2019.–20. a küsitlusuuring 65 a ja vanemate Eesti apteegikülastajate hulgas (N=297), kellest 70% olid naised. Tegemist on osaga suuremast rahvusvahelisest EUROAGEISMi uuringust „Ebakohane ravimite väljakirjutamine ning ravimite ohutut kasutamist toetavate teenuste kättesaadavus Euroopa eakatel patsientidel“.

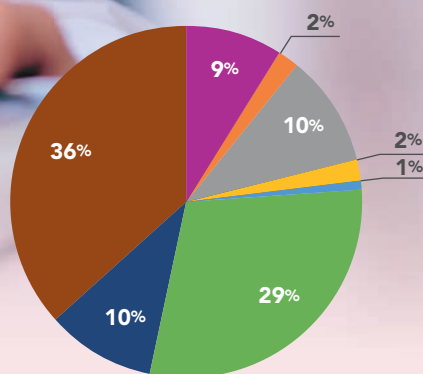
Patsientidele määratud kardiovaskulaarsüsteemi haiguste ravimid

Uuringus osalenud patsientidest 79%-le (n=235) oli määratud vähemalt üks KVS-i haiguste ravim, mis kuulus ATC jaotuse järgi rühma C01-C09, sagedamini kasutatavad ravimirühmad olid reniin-angio-

tensiini süsteemi toimivad ained ja beetablokaatorid (joonis 1). Kõige sagedamini välja kirjutatud ravim oli metoprolool, mis oli määratud 40%-le KVS-i ravimeid saavatest patsientidest (n=94). Võrreldes KVS-i haiguste ravimeid tarvivate küsitlusele vastanutega, hindasid neid mittetarvitavad küsitlusele vastanud oma tervist märkimisväärselt paremaks.

Patsientidele välja kirjutatud potentsiaalselt sobimatud ravimid

Potentsiaalselt sobimatute ravimite (PIMs, Potentially Inappropriate Medications) esinemine uuritud patsientide raviskeemides toimus EURO-FORTA ja EU(7)-PIM-i



- | | |
|---|---|
| ■ C01-Südamehaiguste ravi | ■ C02-Hüpertensioonivastased ained |
| ■ C03-Diureetikumid | ■ C04-Perifeersed vasodilataatorid |
| ■ C05-Vasoprotektorid | ■ C07-Beetablokaatorid |
| ■ C08-Kaltsiumikanali blokaatorid | ■ C09-Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained |

Joonis 1. Ravimgruppide protsentuaalne jaotus ATC rühmade järgi.



Tabel 1. Kõige sagedasemad PIM-id EURO-FORTA nimekirja järgi.

Ravim(id)	EURO-FORTA määratud klass*	EURO-FORTA hoiatused ehk potentsiaalsed kõrvaltoimed	Mitu korda kasutati (n)**; (%)
Spironolaktoon	Hüpertensioon: C	Sage kliiniliselt oluline kõrvaltoime on hüponatreemia	n=11; 5%
Pikatoimelised nitraadid: (Isosorbiitdinitraat, isosorbiitmononitraat)	Müokardiinfarkti järgne ravi: C Koronaarne südamehaigus: C	-	n=10 (3,7); 4%
Amiodaroon	Müokardiinfarkti järgne ravi: C Kodade virvendus: C	-	n=8; 3%
Verapamiili tüüpi kaltsiumi antagonistid (diltiaseem, verapamiil)	Hüpertensioon: D	QT-intervalli pikenemine Hüpotensioon	n=6 (1,5); 3%

* Osa raviaineid on EURO-FORTA nimekirjas sõltuvalt diagnoosist liigitatud erinevatesse klassidesse, nt spironolaktoon on südamepuudulikkuse korral B-klassis, hüpertensiooni ravimisel aga C-klassis.

** Toimeaine kasutamise kordade arv on samal real toimeaine nimetusega, nt 3 korda kasutati isosorbiitdinitraati ja 7 korda isosorbiitmononitraati.

nimekirjade järgi.^(3, 4) FORTA lühend tuleb inglise keelsest väljendist „Fit for the aged“, mis tähendab eakatele sobivat. Andmebaas koosneb 264 ravimist/ravimklassist, mis on sõltuvalt diagnoosist või kliinilisest sündroomist jaotatud 26 gruppi. EURO-FORTA andmebaasis on ravimid jaotatud nelja klassi, kus A- ja B-klassi kuuluvad ravimid on eakatele sobivad ning C- ja D-klassi ravimite puhul tuleks jälgida annustamist või kasutamist pigem vältida.⁽³⁾

Teine potentsiaalselt sobivate ravimite kasutamise analüüsimiseks kasutatud andmebaas oli EU(7)-PIM-i nimekiri. See on seitsme Euroopa riigi ekspertide välja töötatud toimeainete nimekiri, kuhu kuulub 282 raviainet või -klassi 34-st terapeutilisest grupist, mis on jagatud A-kategooriasse, mis tähendab, et seda ravimit tuleks eakatel vältida või B-kategooriasse, mis tähendab et raviaine (või ravimiklass) on loetud PIM-iks ainult kindlate haigusseisundite või kaasuvate haiguste, ravimi annuste ja ravikuuri pikkuse korral.⁽⁴⁾

Mõlema PIM-i nimekirja alusel hinnati ainult KVS-ile toimivaid ravimeid ja identifitseeriti need, mille kasutamisel tuleb eakatel olla ettevaatlik või nende tarbimist üldse vältida.

Tabelis 1 on välja toodud neli kõige sagedasemat PIM-i EURO-FORTA kriteeriumi alusel uuringus osalenud patsientide raviskeemides. Selle kriteeriumi järgi kuulus PIM-ide hulka kokku 10% kõikidest välja kirjutatud KVS-i ravimitest. C- ja D-klassi kuuluvaid KVS-i haiguste ravimeid kasutas 34 patsienti kokku 47 korral (37 korral C- ja 10 korral D-klassi kuuluvad ravimid) ehk keskmiselt 1,4 KVS-i PIM-i ravimit patsiendi kohta. Patsientidest 85% (n=29) raviskeemis oli 1 PIM ja 15% (n=5) raviskeemis 2 PIM-i.

Tabelis 2 on välja toodud neli sagedasemat PIM-i EU-7 nimekirja järgi. Selle kriteeriumi järgi kuulus PIM-ide hulka kokku 14% kõikidest välja kirjutatud KVS-i ravimitest (n=65) ning neid kasutasid 58 uuritavat, mis teeb 1,1 PIM-i patsiendi kohta. Patsientidest 84% (n=49) raviskeemis oli 1 PIM, ja 16% (n=9) raviskeemis oli 2 PIM-i.

Kui neid kahte kriteeriumi omavahel võrrelda, siis tulemused on küllaltki sarnased. Enamik (57%) EU-7 nimekirjas väljatoodud PIM-i ravimitest (n=8) on EURO-FORTA tabelis C-klassis, mis tähendab, et nende kasutamist eakatel tuleks hoolikalt jälgida. EU-7 nimekirjas on PIM-iks

liigitatud spironolaktoon siis, kui selle päevane annus on >25 mg ning sellises annuses kasutas seda ravimit viis uuringus osalenud patsienti. Erandina võib välja tuua pikatoimelised nitraadid, mis on EURO-FORTA tabelis määratud C-klassi, kuid EU-7 nimekirjas pole neid välja toodud.

KVS haiguste ravimite kõrvaltoimed ja koostoimed teiste ravimitega

Uuringus osalenud patsientide raviskeemides hinnati potentsiaalseid koostoimeid Inxbase'i ning kõrvaltoimed selle lisarakenduse Riskbase'i abil.⁽⁵⁾ Ülevaade on antud kas C- või D-klassi koostoimetest, sest need on Inxbase'i kohaselt kliiniliselt olulised.

Kõige enam potentsiaalseid koostoimeid andsid KVS-i haiguste ravimid mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA), mis võisid esineda 25%-l KVS-i ravimite kasutajatest (n=59). Koostoime tagajärjel võib KVS-i ravimite antihüpertensiivne toime nõrgeneda ning suurendada neerupuudulikkuse oht. Inxbase'i hinnangul oli tegemist C-klassi koostoimega, mis tähendab, et koostoime on kliiniliselt oluline ja seda saab enamasti kas ennetada või

vähendada annuse kohandamisega. Ravimi vererõhku langetava toime vähenemist ei nimetanud siiski ükski uuringus osalenud patsient.

Sageduselt teisena leiti koostoimed kahe KVS-i ravimi vahel, neid võis esineda 4%-l KVS-i ravimite kasutajatest (n=10). Nende tagajärjel võis tekkida:

a) spironolaktooni ja AKE inhibiitori/ARB-i ning sotalooli ja furosemiidi (C-klassi) koostoimena hüperkaleemia ja rütmihäired. Ühel patsientidest olid raviskeemis kaaliumi säästvad diureetikumid, mis võivad tekitada hüpokaleemiat ning seega ennetada hüperkaleemia tekkimist;

b) amiodarooni ja metoprolooli/verapamiili ning metopro-

looli ja verapamiili koostoime tagajärjel võib tekkida hüpotensioon, bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad ja kõik need koostoimed kuuluvad Inxbase'i hinnangul D-klassi, mis tähendab, et see on kliiniliselt väga oluline ning kirjeldatud koostoimeid tuleks pigem vältida.

c) spironolaktooni ja digoksiini koostoimena digoksiini taseme tõus seerumis, mis kuulus Inxbase'i hinnangul C-klassi.

Riskbase'i andmete põhjal oli lähtuvalt kasutatavatest ravimitest mõnevõrra suurenenud oht kõhukinnisuse tekkeks 76-l uuritaval, nendest 40%-l (n=30) esines viimase 30 päeva jooksul ka tegelikult

kõhukinnisus. Enamikul juhtudel võib seda seostada aga hoopis teiste raviskeemis olnud ravimitega (nt opiaadid).

Ortostatism võis tekkida 19-l patsiendil. Nendest 47,4% (n=9) mainisid ka tegelikult uimasust ja 63% (n=12) peapööritust; nendest seitsmel võis seda tõenäolisemalt seostada KVS-i ravimitega (nitraadid/doksasosiin või nifedipiin).

Uuringus osalenutel esinenud kardiovaskulaarsed sümptomid

KVS-i haigustega patsientidel esines sagedamini selliseid KVS-i sümptomeid nagu tahhükardia, valu rinnaku taga, pahkluu turse ja muud tursed (tabel 3). Nii KVS-i haiguste ravimite saajate kui ka

Tabel 2. Kõige sagedasemad PIM-id EU-7 nimekirja alusel.

Ravim	EU-7 selgitus	EU-7 soovitus	Kas patsientidel esines mõni EU-7 mainitud sümptom?	Kasutamise kordade arv (n); %
Trimetasidiin	Võib süvendada parkinsonismitaolisi sümptomeid.	Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel kasutada annust 20 mg päevas.	Ühel uuringus osalenul tekitas käte värisemist.	n=10 4%
Amiodaroon	Võib tekkida QT-intervalli pikenemine ja torsades de pointes	Alustada madalaimast võimalikust annusest, kasutada võimalikult madalat säilitusannust, nt 200 mg 48 tunni jooksul.	- (2 patsienti saavad 200 mg 2 korda päevas, teised 200 mg 1 kord päevas.)	n=8 3%
Digoksiin	Eakatel on glükosiidide suhtes suurem tundlikkus; võib tekkida toksilisus.	Tahhükardia korral alternatiivid kardioselektiivsed beetablokaatorid. Kongestiivse südamepuudulikkuse korral alternatiiviks diureetikumid, AKE-inhibiitorid. Eakatel alustada annusega 0,0625–0,125 mcg päevas.	- Enamik patsiente saab seda annuses 62,5 mcg, kuid nad on seda ravimit kasutanud juba aastaid.	n=7 3%
Pentoksüfülliin	Pole tõendatud efektiivsust, ebasoodne riski/kasu suhe, enamiku vasodilaatoritega kooskasutamisel suurem risk ortostaatiliseks hüpotensiooniks, kukkumiseks.	Neerupuudulikkuse korral päevast doosi vähendada (mõõduka neerupuudulikkuse korral 400 mg 2 korda päevas; raske neerupuudulikkuse korral 400 mg 1 kord päevas)	Üks patsientidest kukkus tasakaaluhäirete tõttu. Kõik patsiendid saavad seda 400 mg päevas.	n=6 3%

Märkus: Kõik patsientidel olnud sümptomid on esinenud viimase 30 päeva jooksul enne küsitlemist.



Tabel 3. KVS-i haiguste ravimite kasutajatel ja mittekasutajatel esinenud kardiovaskulaarsed sümptomid.

Sümptom	KVS-i haiguste ravimite kasutajad		KVS-i haiguste ravimite mitte-kasutajad		p-väärtus
	n	%	n	%	
Hüpotensioon	56	24	9	15	0,11
Bradükardia	23	10	2	3	0,98
Tahhükardia	93	40	10	16	≤0,01
Valu rinnaku taga	85	36	9	15	≤0,01
Pahkluturse	69	29	6	10	≤0,01
Muud tursed	49	21	5	8	0,01

mittesaaajate seas esines väljatoodud sümptomitest kõige rohkem tahhükardiat, mis on täiesti ootuspärane, kuna sageli ei pruugi see olla seotud KVS-i haigusega, vaid ka näiteks ärevusega.

Patsiente, kes kurtsid hüpotensiooni, tasakaaluhäireid ja peeringlust ning sellest tingitud kukkumist, oli KVS-i haiguste ravimite kasutajatest 8%-l (n=18), kellest 12-l võis kukkumist kõige tõenäolisemalt seostada metoprolooliga.

Kokkuvõte

Uuringu tulemused näitasid, et suuremale osale uuringus osalenutest oli välja kirjutatud vähemalt üks KVS-i haiguste ravim, mis viitab selle haiguste rühma sagedasele esinemisele. Lisaks mõjutas KVS-i haigus ka patsiendi tervise enesehinnangut, olles madalam kui nendel patsientidel, kellel KVS-i haigusi ei esinenud. Potentsiaalselt sobimatuid ravimeid oli uuringus osalenud patsientidele välja kir-

jutatud pigem vähe, kuid identifitseeritud PIM-id olid kliiniliselt olulised, mille puhul tuleb hoolikalt jälgida nende kasutamist või sellest võimalusel üldse loobuda. Sellistel juhtudel on kindlasti vajalik täiendav konsultatsioon arstiga. Uuringus osalenute poolt kirjeldatud ja andmebaaside Inxbase ja Riskbase alusel hinnatud potentsiaalsed koos- ja kõrvaltoimed langesid osaliselt kokku ja olid peamiselt seotud hüpotensiooni ja sellest tingitud tasakaaluhäiretega, mis võisid viia isegi kukkumiseni. Viimast probleemi võib teoreetiliselt seostada metoprolooli ebakohase annusega. Patsientide poolt kirjeldatud KVS-i haiguste sümptomid võivad olla potentsiaalselt seotud kahe põhjusega: kas haiguse sümptomid ei ole raviga kontrollitud (ravimi annus on pigem madal) või ei ole ordineeritud ravimi kogus konkreetsele patsiendile sobiv ja tekivad kõrvaltoimed (ravimi annus on pigem kõrge).

Hoolimata sellest, et antud uuring ei toonud välja sagedasi probleeme eakate KVS-i ravimite kasutamisel, on siiski vajalik selle ravimirühma tarbimise regulaarne jälgimine. Uurimistöös leitud PIM-id on teoreetilised ja nende teadmine aitab praktikas vältida kõrvaltoimeid (näiteks tuues välja ravimeid, mida tuleks pigem vältida või ravimiannuseid, mida pole soovitatav ületada), mis võivad olla patsientidele ohtlikud. Tööd on võimalik edasi arendada, kogudes näiteks täiendavaid andmeid patsientide vererõhu väärtuste kohta. Mõõta võiks ka muid tervisenäitajaid, nt neerufunktsiooni, et näha, kas ja kuidas koostoimed, mille esinemist inimesed esialgu ei tunne, nende organismi mõjutavad. Samamoodi võiks võimalusel vaadelda, kas tervislikum toitumine ja mõõdukas füüsiline aktiivsus langetavad KVS-i haigustega inimestel näiteks vererõhku. 🍷

Kasutatud kirjandus

1. Maailma Terviseorganisatsioon. [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (20.03.2021)
2. Eesti täiskasvanute kõrgevererõhktove käsitlus esmatasandil ravijuhend. <https://ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/134/taiskasvanute-korgvererohktove-kasitlusesmatasandil#08064a7a> (01.03.2021)
3. Pazan, F., Weiss, C., & Wehling, M. (2018). The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs and Aging*. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0514-2>
4. Renom-Guiteras, A., Meyer, G., Thürmann, P. A. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2015; 71 (7): 861–875. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
5. Inxbase ja Riskbase. <https://ravimid.med24.ee/> (01.03.2021)