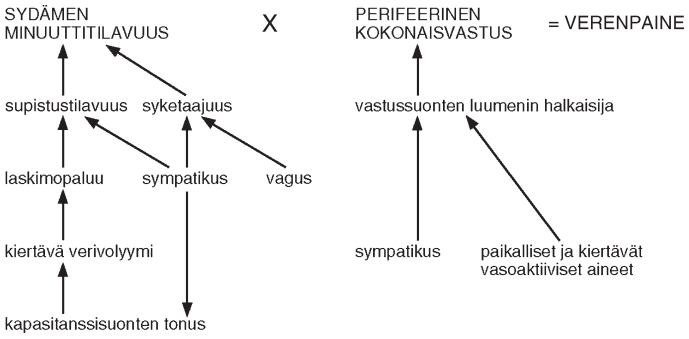
# Verenpainetaudin, angina pectoriksen ja sydämen vajaatoiminnan lääkehoito

## Verenpainetaudin lääkehoito

### Yleistä

Valtimoverenpaine määräytyy kahdesta tekijästä: sydämen aikayksikössä pumppaamasta verimäärästä (sydämen minuuttitilavuudesta) ja verenkierron ääreisvirtausvastuksesta. Kuvassa 36-1 on kaavio tärkeimmistä verenpaineeseen vaikuttavista tekijöistä. Verenpaine on sydämen minuuttitilavuuden (supistustilavuus × syketaajuus) ja kokonaisääreisvirtausvastuksen tulo. Supistustilavuus ja syketaajuus ovat riippuvaisia lähinnä sydämeen palaavasta verimäärästä ja sydämeen tulevien autonomisten hermojen aktiivisuudesta. Virtausvastukseen puolestaan vaikuttaa vastussuonten läpimitta, jota säätelevät ensisijaisesti sympaattinen hermosto sekä kiertävät ja paikallisesti muodostuvat vasoaktiiviset aineet. Virtausvastus on kääntäen verrannollinen suonen luumenin säteen neljänteen potenssiin, joten pienikin läpimitan muutos vaikuttaa suuresti virtausvastukseen.




Kuva 36-1. Tärkeimmät verenpaineeseen vaikuttavat tekijät.

## Kohonnut verenpaine

Kohonnut verenpaine on yleinen keski-ikäisessä suomalaisväestössä. Noin 450 000 suomalaista saa säännöllisesti lääkkeitä kroonisen verenpainetaudin vuoksi. Yleisin kohonneen verenpaineen muoto on essentiaalinen eli primaarinen hypertonia (n. 95 % kaikista hypertonioista). Sen syntymekanismi on edelleen epäselvä, mutta hemodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kohonnut valtimopaine johtuu ainakin osittain sympaattisen hermoston aktiivisuuden lisääntymisestä. Taudin alkuvaiheessa sydämen minuuttitilavuus on suurentunut, mutta ääreisvirtausvastus on normaali tai vain hieman lisääntynyt. Myöhemmin verisuonten media hypertrofioituu, ja luumenin läpimitta pienenee. Minuuttitilavuus näyttää normaalistuvan, mutta virtausvastus jää pysyvästi suurentuneeksi. Kaavamaisesti hypertonian kehitysvaiheet voidaan esittää seuraavasti:

LABIILI HYPERTONIA:

verenpaine = **sydämen minuuttitilavuus** × perifeerinen kokonaisvirtausvastus

STABIILI HYPERTONIA:

verenpaine = sydämen minuuttitilavuus × **perifeerinen kokonaisvirtausvastus**

Tärkeimpiä sekundaarisen hypertonian syitä ovat munuaisperäiset (parenkyymisairaus, munuaisvaltimon ahtauma) ja endokriiniset syyt (feokromosytooma ja eräät lisämunuaisen kuoren liikatoiminnan muodot), aortan ahtauma, raskaustoksemia ja lakritsin liikasyönti.

Käsitykset kohonneen ja normaalin verenpaineen rajasta ovat vuosien mittaan vaihdelleet. Verenpaine katsotaan kohonneeksi, jos toistuvissa mittauksissa diastolinen paine on vähintään 90 mmHg *tai* systolinen paine 140 mmHg. Kohonneeseen verenpaineeseen liittyy selvästi lisääntynyt sydän- ja verisuonisairauksien vaara, joka alkaa kasvaa jo vähän suurentuneista verenpainearvoista lähtien. Riskiä lisäävät rasva-aineenvaihdunnan häiriöt, tupakointi, sokeritauti, liikunnan vähäisyys, liikapaino, lähisuvussa esiintyneet sydän- ja verisuonitaudit sekä miessukupuoli.

Taulukko 36-1. Verenpainetaudin hoidossa käytettäviä lääkeaineita.

| |
|---|
| Diureetit |
| Sympaattisen hermoston toimintaan vaikuttavat lääkeaineet |
| $\alpha_1$-reseptorin salpaajat |
| β-reseptorin salpaajat |
| α- ja β-reseptorien salpaajat |
| $\alpha_2$-reseptorin agonistit |
| $I_1$-imidatsoliinireseptorin agonistit |
| Reserpiini* |
| Reniini-angiotensiinijärjestelmää estävät lääkeaineet |
| ACE:n estäjät |
| $AT_1$-reseptorin salpaajat |
| Kalsiumkanavan salpaajat |
| Muut verisuonia laajentavat lääkeaineet |
| Minoksidiili* |
| Dihydralatsiini* |

* ei käytössä Suomessa

## Lääkehoidon aiheet

Kohonneen verenpaineen hoidossa on aina pyrittävä verenpainetta alentaviin elämäntojen muutoksiin. Jos tästä huolimatta diastolinen paine pysyy tasolla ≥95 mmHg *tai* systolinen paine tasolla ≥150 mmHg, WHO (1999) suosittaa aloitettavaksi lääkehoidon. Jos poti-

laalla on hypertonian lisäksi muita sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä, lääkitys suositellaan aloitettavaksi jo diastolisen paineen ollessa ≥90 mmHg *tai* systolisen paineen ollessa ≥140 mmHg.

Lääkehoidon tavoitteena on alentaa verenpaine niin normaaliksi kuin se on mahdollista ilman hoidosta aiheutuvia merkittäviä haittoja. Diastolisen paineen tulisi laskea alle 85 mmHg:n ja systolisen paineen alle 140 mmHg:n, erityistapauksissa alemmaksikin.

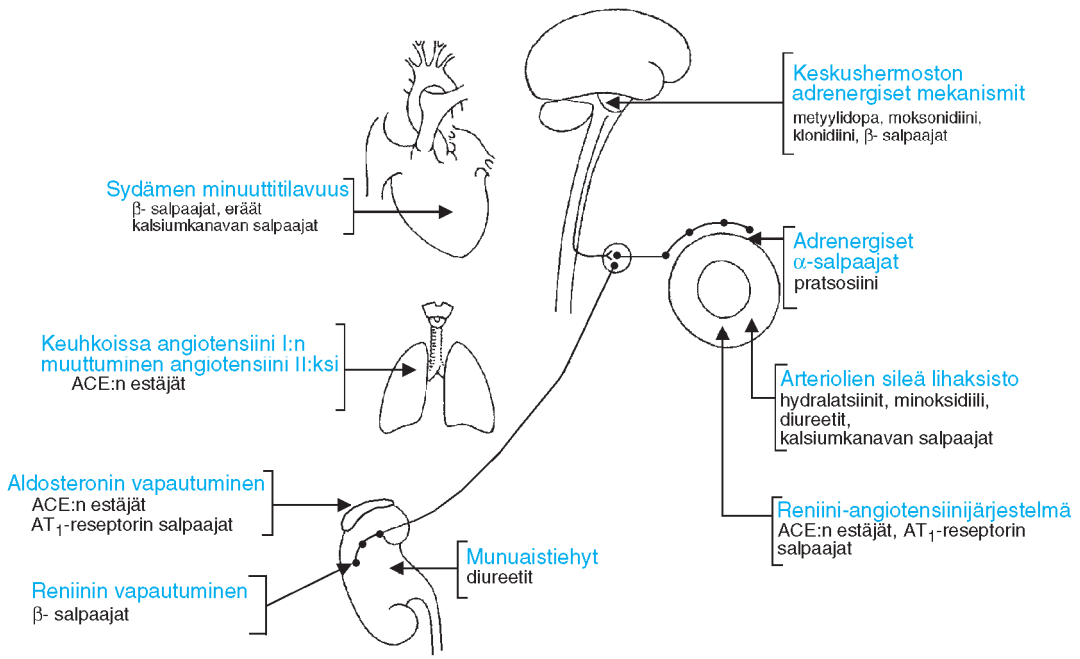
### Verenpainetaudin lääkkeet

Verenpainelääkkeet voidaan ryhmitellä niiden vaikutusmekanismien ja pääasiallisen vaikutuskohteen mukaan taulukossa 36-1 esitetyllä tavalla. Verenpainelääkkeiden vaikutuskohteita on esitetty kuvassa 36-2.

## Diureetit

Kaikkia salureettisia diureetteja on käytetty alentamaan verenpainetta, mutta parhaiten tarkoitukseen soveltuvat tiatsidit ja niiden analogit: hydroklooritiatsidi, indapamidi, trikloorimetiatsidi.

Kuva 36-2. Verenpainelääkkeiden vaikutuskohteita.



Diureetteina tiatsideja tehokkaammat bumetanidi ja furosemidi eivät yleensä sovellu lyhyemmän vaikutusaikansa ja nopean diureettisen vaikutuksensa takia yhtä hyvin hypertonian hoitoon, mutta niillä on tärkeä asema sydämen vajaatoiminnan lääkehoidossa. Kaliumia säästäviä diureetteja (amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni) voidaan heikon tehonsa takia suositella kohonneen verenpaineen hoitoon vain tiatsidien ohella korjaamaan kaliumin menetystä.

• *vaikutusmekanismi*

Hoidon alussa tiatsidit lisäävät natriumin ja veden eritystä, jolloin solunulkoinen nestemäärä ja plasman tilavuus pienenenevät. Tämän vuoksi sydämen minuuttitilavuus pienenee, mikä selittää osaksi verenpaineen laskun. Verisuonten reaktiivisuus noradrenaliinia ja angiotensiiniä kohtaan heikkenee, samoin laskimopuolen vaste eri ärsykkeisiin. On myös esitetty, että diureetit vaikuttaisivat suoraan perifeeriseen vastukseen vähentämällä verisuonten seinämän soluvälinesteen määrää tai valtimoiden sileän lihaksen supistuvuutta. Hoidon jatkuessa ekstrasellulaarinesteen ja plasman tilavuudet palautuvat lähelle normaalia, mutta verenpaineen lasku säilyy ja usein vielä voimistuu. Lopullinen teho saavutetaan 3–4 viikossa hoidon aloittamisesta. Tällöin sydämen minuuttitilavuus on jo yleensä normaalistunut, mutta ääreisvirtausvastus jää pienentyneeksi.

• *käyttöaiheet*

Diureetit ovat hinnaltaan edullisia ensi vaiheen verenpainelääkkeitä. Yksin niitä käytetään lähinnä lievän hypertonian hoitoon. Ne tehostavat muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta ja soveltuvat näin ollen hyvin myös yhdistelmähoitoon vaikeammissa tapauksissa. Ne vähentävät hyvin tai tyydyttävästi hypertonian myöhäiskomplikaatioita, kuten aivoverenkiertohäiriöitä sekä sydämen ja munuaisten vajaatoimintaa. Kullakin diureetilla on optimiannos, jota ei juuri kannata ylittää, sillä lisääntyneestä diureesista huolimatta annoksen suurentaminen ei paranna niiden antihypertensiivistä vaikutusta.

• *haittavaikutukset*

Diureettien haittavaikutukset jäävät yleensä vähäisiksi, koska kohonneen verenpaineen hoidossa käytettävät annokset ovat pienempiä kuin diureetteina käytettävät annokset. Hypokalemiaa esiintyy toisinaan silti hypertoniankin hoidossa. Myös reniini-angiotensiinijärjestelmä aktivoituu ja veren glukoosi- ja uraattipitoisuudet voivat kasvaa. Tiatsidien sukulaisaine indapamidi vaikuttaa vain vähän tai ei lainkaan elimistön glukoosi- ja lipidiaineenvaihduntaan, mutta toisaalta samantehoisin annoksin tehtyjä luotettavia vertailututkimuksia eri tiatsidijohdosten kesken ei ole. Nykykäsityksen mukaan hypertonian hoitoon tarvittavin annoksin myös muiden tiatsidisukuisten diureettien metaboliset vaikutukset ovat vähäiset.

Diureettien farmakologia on käsitelty luvussa 35.

**Valmisteita**
*Hydrochlorothiazidum*, hydroklooritiatsidi (Hydrex®)
hydroklooritiatsidi + amiloridi (Amitrid®, Diuramin®, Diurex®, Miloride®, Moduretic®, Sparkal®)
*Indapamidum*, indapamidi (Natrilix®)
trikloorimetiatsidi + triamtereeni (Uretren comp)

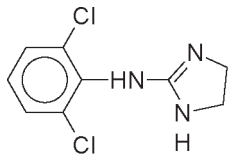
# Adrenergista aktiivisuutta vähentävät lääkeaineet

## Sentraalisella mekanismilla adrenergista aktiivisuutta vähentävät lääkeaineet

- *klonidiini*
  - *vaikutusmekanismi*

Klonidiini on imidatsoliinijohdos. Se vähentää verenpainetta stimuloimalla sentraalisten vasomotoristen keskusten inhibitorisia $\alpha_2$-reseptoreja (ks. luku 10 ja 14). Tällöin sympaattinen tonus vähenee ja verenpaine laskee. Klonidiini stimuloi myös sentraalisia $I_1$-imidatsoliinireseptoreita, jotka nekin säätelevät sympaattista tonusta.

Klonidiinin biologinen hyötyosuus on hyvä. Sen eliminaation puoliintumisaika on yli 12 tuntia ja n. 60 % siitä erittyy muuttumatta virtsaan. Käyttöaiheiksi sopivat keskivaikea ja vaikea hypertonia sekä raskauden ajan hypertonia. Klonidiini soveltuu yhdistettäväksi diureettiin tai verisuonia laajentavaan lääkeaineiseen. Viime vuosina klonidiinin käyttö on kovasti vähentynyt haitattomampien verenpainelääkkeiden tultua käyttöön.



Klonidiini

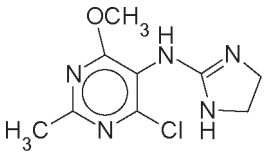
  - *haittavaikutukset*

Klonidiinin haittavaikutukset ovat yleisiä etenkin hoidon alussa. Näitä ovat väsymys, suun kuivuminen, huimaus, impotenssi ja ummetus. Klonidiinia on määrättävä varoen sydänsairaille sekä aivoverenkierron häiriöistä, masennuksesta tai munuaissairauksista kärsiville. Klonidiinihoito on lopetettava vähitellen, sillä äkillinen hoidon keskeytys voi johtaa adrenergisesta aktivaatiosta johtuvaan kimmovasteeseen, so. verenpaineen nousuun.

**Valmisteita**
*Clonidinum*, klonidiini (Caprysin®, Catapresan®)

- *moksonidiini*
  - *vaikutusmekanismi*

Moksonidiini on imidatsolijohdos, joka vähentää verenpainetta stimuloimalla aivorungon $I_1$-imidatsoliinireseptoreita. Näillä näyttää olevan tärkeä merkitys sympaattisen hermoston aktiivisuuden sentraalisessa säätelyssä. Moksonidiini hakeutuu klonidiinin tapaan jonkin verran myös sentraalisiin $\alpha_2$-reseptoreihin ($\alpha_{2A} > \alpha_{2B}$). Moksonidiini herkistää insuliinivastetta eikä vaikututa epäedullisesti seerumin lipideihin.



Moksonidiini

Moksonidiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, sitoutuu vain vähän seerumin proteiineihin ja erittyy pääosin muuttumatta virtsaan. Munuaisten vajaatoiminnassa se pyrkii kumuloitumaan. Sen puoliintumisaika on 2–3 tuntia.

  - *käyttöaiheet*

Moksonidiini on uusi verenpainelääke eikä sitä toistaiseksi voida pitää ensi vaiheen lääkkeenä. Se vaikuttaa hyvin siedetyltä.

  - *haittavaikutukset*

Haittoja ovat mm. suun kuivuminen, huimaus, unihäiriöt, astenia ja hermostuneisuus. Moksonidiini saattaa voimistaa alkoholin ja rauhoittavien lääkkeiden vaikutuksia. Sen ei toistaiseksi ole todettu aiheuttavan verenpaineen kimmovastetta, mutta silti hoito on syytä lopettaa hitaasti.

**Valmisteita**
*Moxonidinum*, moksonidiini (Physiotens®)

## Adrenergisia β-reseptoreita salpaavat lääkeaineet

**Valmisteita**
**Beeta$_1$-selektiiviset beetasalpaajat**
*Acebutololum*, asebutololi (Diasectral®, Espesil®)
*Atenololum*, atenololi (Atenblock®, Atenol®, Tenoblock®, Tenoprin®, Uniloc®)
*Betaxololum*, betaksololi (Kerlon®)
*Bisoprololum*, bisoprololi (Emconcor®)
*Esmololum*, esmololi (Breviblock®)
*Metoprololum*, metoprololi (Metblock®, Metoprolin®, Metozoc®, Seloken®, Seloken ZOC®, Selopral®, Spesicor®, Spesicor Dos®)
*Seliprololum*, seliprololi (Selectol®)

**ei-selektiiviset beetasalpaajat**
*Pindololum*, pindololi (Pindocor®, Pinloc®, Visken®)
*Propranololum*, propranololi (Inderal®, Propral®, Ranoprin®)
*Sotalolum*, sotaloli (Sotacor®, Sotalin®, Sotalol Alpharma®, Sotalol Generics®)
*Timololum*, timololi (Blocanol®)
**yhdistetty alfa-beetasalpaus**
*Carvedilolum*, karvediloli (Cardiol®)
*Labetalolum*, labetaloli (Albetol®)

Sympaattista aktiivisuutta vähentävistä verenpainelääkkeistä yleisimmin käytetään adrenergisia β-reseptoreita salpaavia lääkeaineita (β-salpaajia, ks. luku 15). β-salpaajat jaetaan tavallisesti $\beta_1$-selektiivisiin ja epäselektiivisiin. Selektiivisiä salpaajia ovat asebutololi, atenololi, betaksololi, bisoprololi, esmololi, metoprololi ja seliprololi. Epäselektiivisiä ovat pindololi, propranololi, sotaloli ja timololi. Näistä asebutololilla ja pindololilla on adrenergista ominaisvaikutusta (ISA, intrinsic sympathetic activity). Seliprololi laajentaa vastussuonia mm. stimuloimalla verisuonia laajentavia $\beta_2$-reseptoreja. Sotololilla on puolestaan β-reseptorisalpauksesta riippumaton antiarytminen vaikutus.

• *vaikutusmekanismi*

β-salpaajien hemodynaamiset vaikutukset tunnetaan hyvin, mutta tarkka verenpainetta alentava vaikutusmekanismi ei ole tiedossa. Ne vähentävät sydämen minuuttitilavuutta harventamalla sykettä ja pienentämällä supistustilavuutta. $\beta_1$-salpaus vähentää myös reniinin eritystä munuaisista. Mekanismiksi on esitetty myös keskushermoston ja baroreseptoriheijasteen kautta välittyviä vaikutuksia.

• *vaiheet elimistössä*

Kaikki β-salpaajat alentavat verenpainetta yhtä tehokkaasti. Ne soveltuvat lievän ja keskivaikean hypertonian hoitoon yksin ja vaikeissa hypertonian muodoissa yhdistettyinä muihin verenpainelääkkeisiin, kuten diureetteihin ja verisuonia laajentaviin lääkeaineisiin. Käytössä on myös β-salpaajan ja diureetin sekä β-salpaajan ja kalsiumkanavan salpaajan yhdistelmävalmisteita.

• *käyttöaiheet*

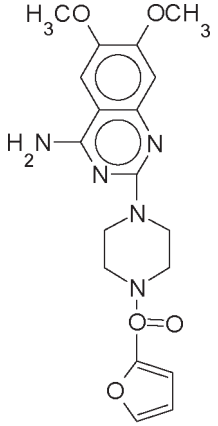
β-salpaajat eivät aiheuta merkittävää ortostaattista tai rasitukseen liittyvää hypotoniaa. Pitkäaikaisessa hoidossa antihypertensiivinen vaikutus säilyy hyvin. β-salpaajat soveltuvat erityisesti verenpainepotilaalle, jolla on samanaikaisesti sepelvaltimotauti, sillä ne ovat tehokkaita myös angina pectoriksen hoidossa. Parhaiten hoitoon reagoivat potilaat, joiden sydämen syketaajuus on kasvanut ja minuuttivolyymi tai plasman reniiniaktiivisuus on suurentunut. β-salpaajat vähentävät hypertoniaan liittyviä aivohalvauksia sekä muita sydän- ja verenkiertokomplikaatioita.

• *haittavaikutukset*

Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat astman paheneminen, erilaisin oirein ilmenevät perifeeriset verenkiertohäiriöt, harvasykkeisyys ja johtumishäiriöt sydämen johtoradassa. Varomaton hoito saattaa johtaa myös sydämen vajaatoimintaan. Muita haittavaikutuksia ovat hypoglykemiariskin lisääntyminen diabeetikolla, jonka diabetesta hoidetaan hypoglykemiaa aiheuttavilla lääkkeillä, psyykkiset ja unen häiriöt sekä ruoansulatuskanavan toiminnan häiriöt. Epäselektiivisten β-salpaajien käyttäjillä voimakas fyysinen tai psyykkinen stressi voi aiheuttaa paradoksaalisen verenpaineen nousun, sillä verisuonia laajentavien $\beta_2$-reseptorien salpautuessa stressin vapauttama adrenaliini johtaa α-reseptorivälitteiseen vasokonstriktioon ja verenpaineen kohoamiseen. $\beta_1$-selektiiviset salpaajat ovat epäselektiivisiä sopivampia myös silloin, kun β-salpaajaa on pakottavista syistä annettava obstruktiivista keuhkosairautta sairastaville tai ääreisveren-

kiertohäiriöistä kärsiville, sillä ne jättävät keuhkoputkia ja vastussuonia laajentavat $\beta_2$-reseptorit suurelta osin vapaiksi. Diabeetikoillekin kannattaa valita selektiivinen salpaaja, sillä hypoglykemian sattuessa se estää epäselektiivistä vähemmän $\beta_2$-välitteistä kompensatorista maksan glykogenolyysiä. Selektiiviset ja ISA-salpaajat näyttävät vaikuttavan vähemmän epäedullisesti seerumin lipideihin kuin epäselektiiviset. Useimmat β-salpaajat heikentävät myös insuliinin vaikutusta glukoosiaineenvaihduntaan. Verisuonia laajentava seliprololi näyttää vaikuttavan jopa edullisesti seerumin lipideihin ja herkistävän insuliinin glukoosivastetta.

Muista β-salpaajista poiketen karvediloli ja labetaloli salpaavat myös adrenergisia α-reseptoreja, tosin heikommin kuin β-reseptoreja. Karvedilolin suhteellinen α-salpaus on heikompi kuin labetalolin. Hypertonian hoitoon niitä käytetään β-salpaajien tavoin. Labetalolia on käytetty myös feokromosytooman ja klonidiinihoidon äkilliseen lopettamiseen liittyvän hypertensiivisen reaktion hoitoon.



Pratsosiini

### Adrenergisia $\alpha_1$-reseptoreita salpaavat lääkeaineet

- *pratsosiini*
  - *vaikutusmekanismi*
  - *vaiheet elimistössä*
  - *käyttöaiheet*
  - *haittavaikutukset*

Pratsosiini on aminokinatsoliinijohdos, joka salpaa selektiivisesti postsynaptisia $\alpha_1$-reseptoreja, laajentaa perifeerisiä arterioleja ja ainakin jossain määrin myös kapasitanssisuonia (ks. luku 15). Pratsosiinin biologinen hyötyosuus on n. 60 %, yli 90 % siitä sitoutuu seerumin proteiineihin, ja se metaboloituu käytännössä täysin. Pratsosiinin eliminaation puoliintumisaika on noin kolme tuntia, mutta sen vaikutus kestää huomattavasti pidempään.

Pratsosiinia käytetään yhdessä diureettien ja beetasalpaajien tai kalsiumkanavan salpaajien kanssa keskivaikean ja vaikean hypertonian hoitoon. Toleranssia ei kehity pitkäaikaisessakaan hoidossa.

Käytännössä pratsosiinin merkittävin haitta on sen ensi annoksiin liittyvät hypotensiiviset reaktiot, jopa vasomotorinen kollapsi. Nämä vältetään aloittamalla hoito riittävän pienin annoksin. Muita haittoja ovat suolisto-oireet, päänsärky, pahoinvointi, väsymys, heikotus, ortostaattinen hypotonia, sydämentykytys, turvotus ja suun kuivuminen. Munuaispotilaille sen on kuvattu aiheuttaneen priapismia.

**Valmisteita**
*Prazosinum*, pratsosiini (Patsolin®, Peripress®, Pratsiol®, Prazocor®)

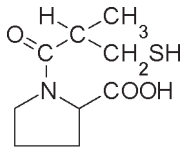
## Verisuonia laajentavat lääkeaineet

### Kalsiumkanavan salpaajat

- *vaikutusmekanismi*

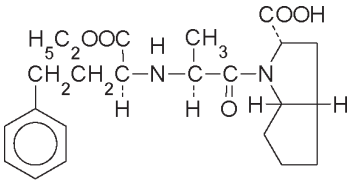
Kalsiumkanavan salpaajat estävät selektiivisesti kalsiumin siirtymistä solun ulkopuolelta solun sisään. Samalla kalsiumin vapautuminen endoplasmisesta verkostosta sytosoliin vähenee, ja kalsiumista riippuvainen lihaskontraktio heikkenee sekä sileässä lihaksessa että sydämessä (ks. luku 34).

**Valmisteita**
ks. luku 34.

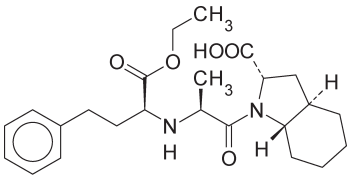


Kaptopriili

• *käyttö verenpainetaudissa*



Ramipriili



Trandolapriili

• *ACE:n estäjät*

Kalsiumkanavan salpaajien antihypertensiivinen vaikutus perustuu pääosin verisuonten laajenemiseen. Verapamiili ja jossain määrin diltiatseemi vähentävät myös sydämen minuuttitilavuutta, mutta verisuonten laajentajina ne ovat dihydropyridiinejä heikompia. Verisuonten ohella kalsiumkanavan salpaajat lamaavat sileää lihasta myös muualla elimistössä. Ne relaksoivat keuhkoputkia ja sopivat täten myös astmaatikkojen hypertonian hoitoon. Kalsiumkanavan salpaajilla on heikko diureettinen ja trombosyyttien aggregaatiota heikentävä ominaisuus. Ne vähentävät sydämen vasemman kammion ja verisuonten sileän lihaksen hypertrofiaa sekä hidastavat eläimillä ateroskleroosin kehittymistä.

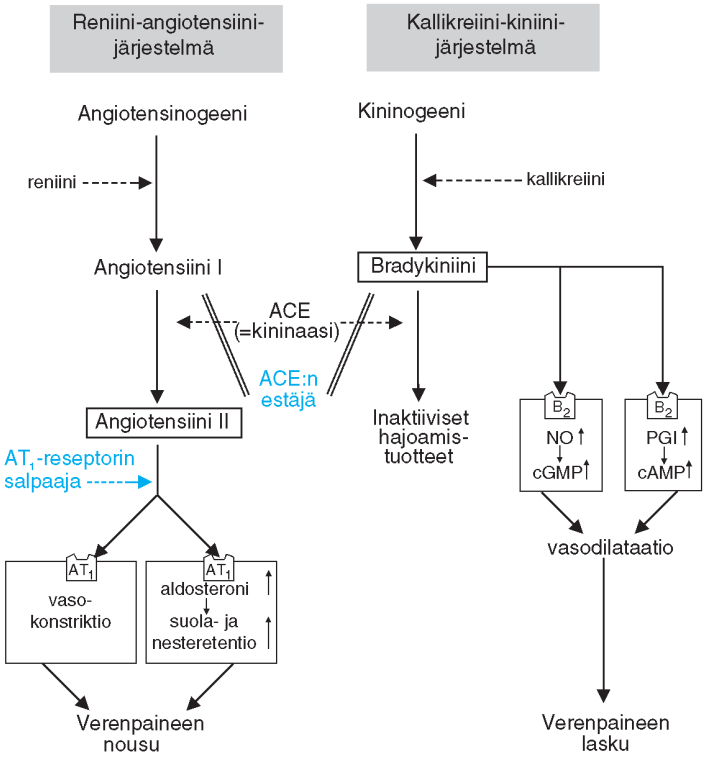
Kalsiumkanavan salpaajia on käytetty yleisesti sydän- ja verisuonisairauksien hoitoon, mutta näyttö niiden kyvystä vähentää hypertonian komplikaatioita on niukempi kuin diureettien ja β-salpaajien. Verapamiilista poiketen dihydropyridiinit eivät harvenna syketaajuutta eivätkä hidasta eteis-kammiojohtumista, vaimenna supistumisvireyttä eivätkä huononna merkittävästi inotropiaa. Voimakkaan vasodilataation käynnistämä sympaattinen aktivaatio peittää niiden suorat sydänvaikutukset.

Kalsiumkanavan salpaajia käytetään yleisesti eriasteisesti kohonneen verenpaineen hoitoon. Teholtaan ne vastaavat diureetteja ja β-salpaajia. Ne soveltuvat myös hypertonian yhdistelmähoitoon mm. β-salpaajien ja ACE:n estäjien kanssa. Nifedipiiniä käytetään lisäksi akuuttien hypertensiivisten kriisitilojen hoitoon. Kalsiumkanavan salpaajien kinetiikka ja haittavaikutukset on esitetty luvussa 34.

## Reniini-angiotensiinijärjestelmää estävät lääkeaineet

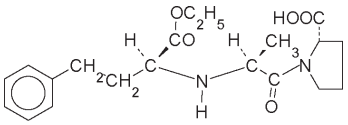
Vaikka reniini-angiotensiinijärjestelmän merkitys essentiaalisen verenpainetaudin patogeneesissä ei ole täysin selvä, monissa hypertoniatapauksissa järjestelmä aktivoituu ja sitä estävät lääkeaineet alentavat verenpainetta. Koska reniinin vapautuminen välittyy osaksi sympaattisen hermoston kautta, adrenergista aktiivisuutta vähentävät verenpainelääkkeet (esim. β-salpaajat, klonidiini) yleensä pienentävät myös plasman reniinipitoisuutta. Näiden lääkeaineiden antihypertensiivinen vaikutusmekanismi on kuitenkin pääasiassa muu kuin reniini-angiotensiinijärjestelmään kohdistuva vaikutus. Ensisijaisesti reniini-angiotensiinijärjestelmää estävät lääkeaineet ovat muutamassa vuodessa saavuttaneet suuren suosion. Niihin kuuluvat 1) angiotensiini II:n muodostusta estävät yhdisteet, so. angiotensiini-konvertaasin eli ACE:n (angiotensin converting enzyme) estäjät ja 2) angiotensiini II -reseptoreja salpaavat lääkeaineet.

ACE:n estäjät estävät kilpailevasti angiotensiinia aktivoivaa aminopeptidaasia, angiotensiini I -konvertaasia (ks. luku 33). Samalla ne hidastavat verisuonia voimakkaasti laajentavan bradykiniinin inaktivoitumista estämällä sitä pilkkovaa kininaasi II:ta, joka on sama entsyymi kuin angiotensiini I -konvertaasi (kuva 36-3). Näin ACE:n

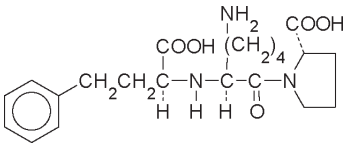



Kuva 36-3. Angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjien ja angiotensiinin $AT_1$-reseptorin salpaajien vaikutusmekanismi.

estäjät voivat vähentää verenpainetta kahdella mekanismilla. Tärkeämpi näistä on verisuonia supistavan angiotensiini II:n muodostumisen väheneminen, mutta ilmeisesti bradykiniinillakin on merkitystä ACE:n estäjien antihypertensiivisissä vaikutusmekanismeissa, koska ne alentavat verenpainetta myös normo- ja vähäreniinisillä verenpainepotilailla. Lisäksi ACE:n estäjät vähentävät seerumin aldosteronipitoisuutta, jolloin natriumia ja vettä poistuu elimistöstä. Angiotensiini II stimuloi kasvutekijöiden tuotantoa sileässä lihaksessa ja aiheuttaa siten valtimoiden seinämien hypertrofiaa, jota ACE:n estäjät puolestaan vähentävät.



Enalapriili



Lisinopriili

Suomessa oli v. 2000 rekisteröity yhdeksän ACE:n estäjää: enalapriili, imidapriili, kaptopriili, kinapriili, lisinopriili, moeksipriili, perindopriili, ramipriili ja trandolapriili. Kaptopriili ja lisinopriili ovat sellaisenaan aktiivisia. Peroraalisen imeytymisen parantamiseksi muut on esteröity aihiolääkkeiksi, jotka imeydyttyään suurelta osin de-esteröityvät aktiivisiksi karboksyylihapoiksi. Vastaavat aktiiviset muodot ovat enalaprilaatti, imidaprilaatti, kinaprilaatti, moeksiprilaatti, perindoprilaatti, ramiprilaatti ja trandolaprilaatti. ACE:n estäjien farmakokineettiset ominaisuudet on annettu taulukossa 36-2.

### *käyttöaiheet*

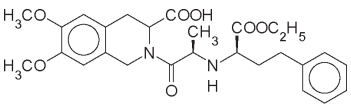
ACE:n estäjät ovat tyypillisiä valtimoita laajentavia lääkeaineita, jotka diureettien ja β-salpaajien ohella soveltuvat kohonneen verenpaineen peruslääkkeiksi. Alkaa olla näyttöä siitä, että ACE:n estäjät vähentävät hypertonian myöhäiskomplikaatioita. Tarvittaessa ACE:n estäjiä voidaan käyttää yhdessä mm. diureettien ja kalsiumkanavan salpaajien kanssa. Käytössä on myös yhdistelmävalmisteita, jotka

**Valmisteita**
*Enalaprilum*, enalapriili (Enaloc®, Linatil®, Renitec®)
*Imidaprilum*, imidapriili (Tanatril®)
*Captoprilum*, kaptopriili (Capoten®, Captomin®, Captopril Alpharma®, Captopril Generics®, Captostad®, Lopril®)
*Quinaprilum*, kinapriili (Accupro®)
*Lisinoprilum*, lisinopriili (Lisipril®, Vivatec®, Zestril®)
*Moexiprilum*, moeksipriili (Perdix®)
*Perindoprilum*, perindopriili (Coversyl®)
*Ramiprilum*, ramipriili (Cardace®, Ramace®)
*Trandolaprilum*, trandolapriili (Gopten®)

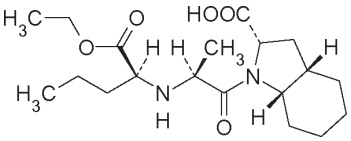
ACE:n estäjän lisäksi sisältävät kalsiumkanavan salpaajaa tai pienehkön määrän tiatsididiureettia.

ACE:n estäjät tehoavat paitsi essentiaaliseen hypertoniaan usein myös vaikeasteisiin munuaisperäisen hypertonian muotoihin, jotka ovat monesti muulle hoidolle resistenttejä. Munuaispotilailla ja diabeetikoilla ACE:n estäjien on todettu vähentävän proteinuriaa ja hidastavan munuaisvaurioiden kehittymistä. Renovaskulaarisessa hypertoniassa, jossa plasman reniiniaktiivisuus on suuri, verenpaine ja munuaisperfuusio saattavat kuitenkin vähentyä huolestuttavasti. Koska myös diureetit aktivoivat reniini-angiotensiinijärjestelmän, hypotensiivisen reaktion välttämiseksi diureettihoito on syytä lopettaa pariksi päiväksi ennen ACE:n estäjän liittämistä hoitoon. Suolarajoitus ja diureetit lisäävät plasman reniiniaktiivisuutta. Siksi ACE:n estäjien liittäminen diureettihoitoon tekee yhdistelmästä tehokkaan. Suolakuormitus ja nesteretentio puolestaan heikentävät tehoa. ACE:n estäjät eivät vaikuta haitallisesti seerumin lipideihin, eivät huononna rasituksen sietoa eivätkä häiritse glukoosin aineenvaihduntaa.

### ○ *haittavaikutukset*



Moeksipriili



Perindopriili

ACE:n estäjien yleisin haittavaikutus on yskä, jota esiintyy etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Sen on arveltu johtuvan bradykiniinin hidastuneesta hajoamisesta. Joskus ACE:n estäjät aiheuttavat myös angioneuroottisia turvotuksia, minkä niin ikään on arveltu liittyvän suurentuneisiin bradykiniinipitoisuuksiin. Potilailla, joiden reniiniaktiivisuus on suuri, ACE:n estäjät voivat aiheuttaa voimakkaan hypotensiivisen reaktion. Aldosteronin erityksen väheneminen puolestaan lisää seerumin kaliumpitoisuutta. Siksi ACE:n estäjiä saaville ei yleensä saa antaa kaliumia säästäviä diureetteja. ACE:n estäjiä ei pidä antaa myöskään raskaana oleville naisille mahdollisten sikiötoksisten vaikutusten vuoksi. Muita merkittäviä haittavaikutuksia – monet niistä harvinaisia – ovat ihottumat ja muut allergiset reaktiot, päänsärky, pahoinvointi, huimaus sekä joskus ripuli, makuhäiriöt ja proteinuria. Hyvin harvinaisina haittavaikutuksina on raportoitu verenkuvan muutoksia.

### • *angiotensiini II -reseptorien salpaajat*

### ○ *$AT_1$-reseptorit*

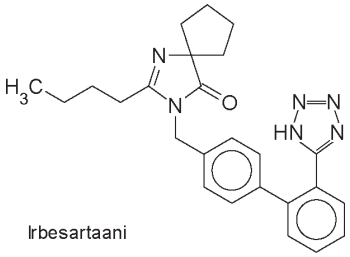
Angiotensiini II -reseptorit (AT-reseptorit) jaetaan $AT_1$- ja $AT_2$-reseptoreihin. Kohonneen verenpaineen hoidon kannalta näistä tärkeämpiä ovat $AT_1$-reseptorit, joita on verisuonten sileälihassoluissa, lisämunuaisen kuoressa ja presynaptisesti adrenergisissa hermopäätteissä. Niiden stimuloiminen supistaa verisuonia ja lisää sympaattisen aktivaation välittämää noradrenaliinin vapautumista hermopäätteistä (ks. luku 33).

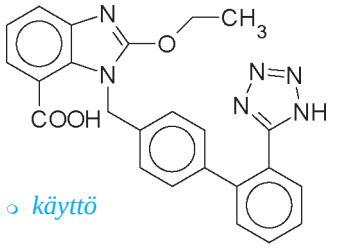
Taulukko 36-2. ACE:n estäjien ominaisuuksia.

| ACE:n estäjä | Aihio-lääke | Aktiivisena verenkiertoon (% annoksesta) | Aktiivisen muodon $t_{½}$ (h) | Antotapa (kertaa/vrk) | Erittyy virtsaan (% aktiivisesta) |
|---|---|---|---|---|---|
| Enalapriili | + | 40–60 | 11 | 1–2 | 60–70 |
| Imidapriili | + | 40 | 7–9 | 1 | pääosin |
| Kaptopriili | – | 70 | 2 | 2–3 | 40 |
| Kinapriili | + | 30–40 | 3 | 1 | pääosin |
| Lisinopriili | – | 25 | 12 | 1 | pääosin |
| Moeksipriili | + | 20 | 6–10 | 1 | 15 |
| Perindopriili | + | < 20 | > 3–5 | 1 | runsaasti |
| Ramipriili | + | 20 | 13–17 | 1 | > 50 |
| Trandolapriili | + | 13 | 20 | 1 | 30 |

$AT_1$-reseptorien määrää kudoksissa säätelevät monet tekijät. Angiotensiini II:lla itsellään on negatiivinen palautevaikutus $AT_1$-reseptorien määrään. Vähäsuolainen ravinto aktivoi reniini-angiotensiinijärjestelmää ja vähentää siten $AT_1$-reseptorien määrää. Runsassuolainen ravinto puolestaan lisää $AT_1$-reseptorien määrää kahdella mekanismilla: vaimentamalla reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuutta ja stimuloimalla suoraan verisuonten sileälihassolujen $AT_1$-reseptorien tuotantoa. $AT_1$-reseptorien salpaajat vähentävät verenpainetta salpaamalla pääosin kilpailevasti $AT_1$-reseptoreita, jolloin vastussuonet laajenevat ja seerumin aldosteronipitoisuus pienenee (kuva 36-3). Plasman reniini- ja angiotensiinipitoisuudet kohoavat kompensatorisesti, mutta tehokkaan reseptorisalpauksen vuoksi lääkkeiden vaikutus ei tästä kumoudu. Toisin kuin ACE:n estäjät, $AT_1$-salpaajat eivät voimista bradykiniinin vaikutuksia.

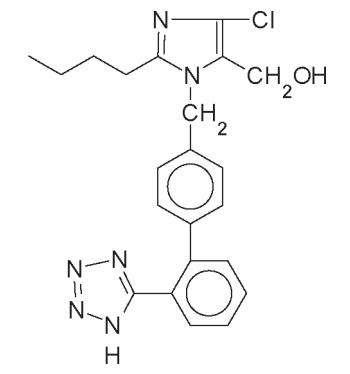
Vanhin käyttökelpoinen $AT_1$-reseptorien salpaaja on losartaani. Sen jälkeen käyttöön ovat tulleet eprosartaani, irbesartaani, kandesartaani, telmisartaani ja valsartaani. Osa losartaanista metaboloituu aktiiviseksi karboksyylihapoksi, jonka vaikutus kestää huomattavasti pidempään kuin lähtöaineen. Hyötyosuuden parantamiseksi kandesartaani annetaan aihiolääkkeenä, kandesartaanisileksitiilina. Muut $AT_1$-reseptorin salpaajat annetaan aktiivisessa muodossa. $AT_1$-reseptorin salpaajien farmakokinetiikka on taulukossa 36-3.

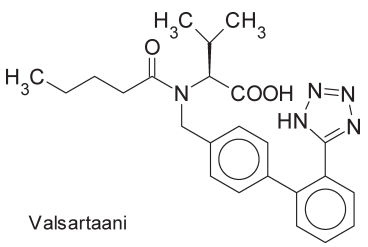


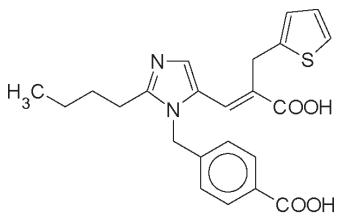




## ❍ *käyttö*

$AT_1$-reseptorien salpaajia käytetään ACE:n estäjien tavoin. Tarvittaessa niitä voidaan hyvin käyttää yhdessä mm. tiatsididiureettien ja kalsiumkanavan salpaajien kanssa. Käytössä on myös $AT_1$-salpaajan ja tiatsidin yhdistelmiä. Koska ACE:n estäjien käyttöön liittyvän yskän ja angioneuroottisten turvotustenkin on katsottu johtuvan paljolti bradykiniinin vaikutusten vahvistumisesta, näitä haittoja $AT_1$-reseptorien salpaajilla ei juuri ole. Ne eivät huononna munuaisten verenkiertoa ja sopivat yleensä munuaisperäisenkin hypertonian hoitoon. Ne eivät vaikuta haitallisesti myöskään glukoosin aineenvaihduntaan. Mahdollisen sikiötoksisen vaikutuksen vuoksi niitä ei tule antaa raskaana oleville.




**Valmisteita**
*Irbesartanum*, irbesartaani (Aprovel®)
*Candesartanum*, kandesartaani (Atacand)
*Losartanum*, losartaani (Cozaar®)
*Valsartanum*, valsartaani (Diovan®)
*Eprosartanum*, eprosartaani (Teveten®)
*Telmisartanum*, telmisartaani (Micardis®)

Taulukko 36-3. $AT_1$-reseptorin salpaajien ominaisuuksia.

| $AT_1$-salpaaja | Aihio-lääke | Hyötyosuus (%) | $t_{½}$ (h) | Antotapa (kertaa/vrk) | Erittyy virtsaan (% imeytyneestä) |
|---|---|---|---|---|---|
| Eprosartaani | – | 13 | 5–9 | 1 | ~ 30 |
| Irbesartaani | – | 60–80 | 11–15 | 1 | < 2 |
| Kandesartaani (sileksitiili) | + | 14 | 9 | 1 | 26 |
| Losartaani | osin* | 33 | 2 | 1 | 12 |
| akt. metaboliitti | | | 6–9 | | 43 |
| Telmisartaani | – | 43 | 24 | 1 | <2 |
| Valsartaani | – | 25 | 9 | 1 | alle puolet |

*Vajaa puolet muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi.

### Muut verisuonia laajentavat lääkeaineet

Myös minoksidiili relaksoi arteriolien sileää lihaksistoa ja vähentää näin verenkierron ääreisvastusta. Sen vaikutusmekanismi on epäselvä.

Hydralatsiini ja dihydralatsiini ovat verenpainetta alentavia ftalatsiinijohdoksia, joita on käytetty 1950-luvulta lähtien. Nämä aineet ovat Suomessa jääneet pois käytöstä.

• *nitroprussidi*

Nitroprussidin antihypertensiivinen vaikutus osoitettiin jo yli 60 vuotta sitten. Nitroprussidi luovuttaa typpioksidia, joka laajentaa laskimoita ja valtimoita (ks. luku 33). Tämän seurauksena sydämen minuuttitilavuus ja ääreisverenkierron vastus pienenevät ja verenpaine laskee. Nitroprussidi annetaan infuusiona laskimoon. Verenpaine laskee sekunneissa ja vaikutus menee ohi muutamassa minuutissa infuusion päätyttyä. Sitä käytetään erityisluvalla edelleen kriisitilanteissa verenpaineen nopeaan alentamiseen Sen pahin haitta kestoinfuusiossa on tiosyanaatin kertyminen elimistöön; muuten haitat ovat samantapaisia kuin nitraattien.

**Valmisteita**
*Minoxidilum*, minoksidiili (Minona®, Regaine®)

## Lääkkeen valinta ja lääkeyhdistelmät

Kohonneen verenpaineen hoidon peruslääkkeitä ovat tiatsididiureetit, β-salpaajat, ACE:n estäjät ja kalsiumkanavan salpaajat. Pitkäaikaisin kokemus on diureeteista ja β-salpaajista, ja näiden kyvystä vähentää hypertonian myöhäiskomplikaatioita on myös eniten näyttöä.

Eri lääkeaineryhmien verenpainetta alentava teho on keskimäärin samansuuruinen. Vaste vaihtelee kuitenkin potilaittain hypertonian etiologian ja vaikeusasteen mukaan. Siksi myös lääkesuositukset vaihtelevat. Etsimällä sopiva lääke yksilöllisen vasteen mukaan yhdellä lääkeaineella saadaan lievässä hypertoniassa tyydyttävä hoitotulos parhaimmillaan jopa 3/4:lla potilaista.

Keskivaikeassa hypertoniassa yhdellä lääkkeellä voidaan saavuttaa tyydyttävä hoitotulos noin puolella potilaista. Useamman lääkkeen yhdistelmällä tyydyttävä tulos voidaan saada 90 %:lla kaikista verenpainepotilaista. Lääkkeen yksinkertainen annostus ja hyvä siedettävyys parantavat hoitomyöntyvyyttä ja siten myös hoitotulosta.

Lääkehoitoa suunniteltaessa on otettava huomioon potilaan sukupuoli, ikä, työn ja harrastusten laatu, riskitekijät sekä muut sairaudet.

• *nuoret*

Nuorten potilaiden sympaattisen hermoston aktiivisuus on usein voimistunut, ja siksi heidän hemodynamiikkansa on hyperkineettinen. Tällöin ensisijaislääkkeeksi sopii β-salpaaja. Jos fyysinen suorituskyky huononee liikaa, ACE:n estäjä tai dihydropyridiinirakenteinen kalsiumkanavan salpaaja on hyvä vaihtoehto.

• *keski-ikäiset*

Keski-ikäisten vakiintuneessa hypertoniassa verisuoniston ääreisvastus on yleensä lisääntynyt. Heille ensisijaislääkkeeksi sopii diureetti, dihydropyridiini tai ACE:n estäjä, mutta myös β-salpaaja on käypä vaihtoehto.

• *iäkkäät*

Iäkkäillä verenpainetauti johtaa usein sydämen vajaatoimintaan. Silloin diureetti tai ACE:n estäjä on sopiva valinta. Dihydropyridiini-rakenteisista kalsiumkanavan salpaajista verenpaineen hoitoon

kannattaa valita pitkävaikutuksinen salpaaja tai hitaasti lääkeainetta vapauttava kestovalmiste.

Kun yhdellä lääkeaineella ei saada riittävää vastetta, hoitoon liitetään toinen verenpainelääke. Suositeltavia yhdistelmiä ovat mm. diureetti + β-salpaaja, β-salpaaja + kalsiumkanavan salpaaja, ACE:n estäjä + diureetti. Jos ACE:n estäjä liitetään tiatsidihoitoon, diureetin anto on keskeytettävä pariksi päiväksi, jotta seerumin lisääntynyt reniiniaktiivisuus normaalistuisi. Myös kalsiumkanavan salpaajan ja ACE:n estäjän yhdistelmä on käyttökelpoinen. Toisinaan hypertoniaa joudutaan hoitamaan kolmen, jopa useamman lääkkeen yhdistelmällä. Silloin kaksilääkehoitoon lisätään kolmas hypertonian peruslääke, joskus myös α-salpaaja pratsosiini. Lisälääkkeenä voidaan käyttää myös moksonidiinia tai klonidiinia. Näitä ei kuitenkaan suositella käytettäväksi yhdessä β-salpaajan kanssa.

• *yhdistelmähoito*

## Lääkehoito erityistapauksissa

Verenpainelääke voi parantaa tai huonontaa potilaan muuta samanaikaista sairautta. Mikäli potilaalla on hypertonian lisäksi sepelvaltimotauti, hyvä ensisijaislääke on β-salpaaja. Sitä käytetään näet normotensiivistenkin angina pectoris -potilaiden hoitoon. Jos se aiheuttaa keuhkoputkien tai perifeeristen verisuonten supistumista, vaihtoehtoja ovat kalsiumkanavan salpaajat diltiatseemi ja verapamiili. Nämä sopivat myös eteisperäisistä rytmihäiriöistä kärsiville.

• *sepelvaltimotauti*

• *rytmihäiriöt*

Jos lisäsairautena on sydämen vajaatoiminta, diureetit ja reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät sopivat hyvin, koska niitä käytetään jo muutenkin sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Myös β-salpaajia voidaan antaa sydämen vajaatoimintaa sairastaville verenpainepotilaille. Diureetit ja reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät, samoin kuin dihydropyridiinirakenteiset kalsiumkanavan salpaajat, sopivat katkokävelyoireista kärsiville, sillä ne eivät vähennä sydämen minuuttitilavuutta eivätkä heikennä ääreissuonten verenvirtausta.

• *sydämen vajaatoiminta*

• *katkokävely*

Aivoverenkierron häiriöistä kärsivien verenpaineen hoidossa on syytä olla varovainen, koska liiallinen verenpaineen lasku saattaa huonontaa liikaa aivoverenkiertoa vakavin seurauksin.

• *aivoverenkierron häiriöt*

Astmapotilaille sopivia verenpainelääkkeitä ovat kalsiumkanavan salpaajat, jotka rentouttavat keuhkoputkienkin sileää lihaksistoa. Myös reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät ja diureetit sopivat astmaatikoille. Pakottavissa tapauksissa voidaan käyttää varoen $\beta_1$-selektiivistä salpaajaakin.

• *astma*

Diabeetikkojen kohonneen verenpaineen hoitoon soveltuvat parhaiten reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät, joilla on edullinen metabolinen ja hemodynaaminen vaikutusprofiili. Myös moksonidiini soveltuu hyvin, sillä sen metaboliset vaikutukset näyttävät edullisemmilta kuin useimpien muiden verenpainelääkkeiden. ACE:n

• *diabetes*

estäjät soveltuvat erityisesti diabeettiseen nefropatiaan liittyvän hypertonian hoitoon, sillä ne vähentävät proteinuriaa ja hidastavat munuaisvaurion syntyä. Diureeteilla ja useilla β-salpaajilla on heikko epäedullinen vaikutus glukoosiaineenvaihduntaan, mutta niilläkin voidaan hoitaa diabeetikon verenpainetta, kunhan glukoositasapainoa seurataan huolella.

- *dyslipidemia* — Dyslipidemiaa sairastavien verenpainelääkkeellä ei saisi olla metabolisia haittavaikutuksia. β-salpaajilla ja diureeteilla voi esiintyä lieviä epäedullisia vaikutuksia seerumin lipideihin. Kalsiumkanavan salpaajilla ja reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjillä näitä ei ole. Moksonidiinin vaikutukset seerumin rasvaprofiiliin näyttävät jopa edullisilta. Jos dyslipidemiapotilaalla on kuitenkin sepelvaltimotauti, ensisijaislääkkeeksi kannattaa valita β-salpaaja.
- *munuaistauti* — Kohonnut verenpaine nopeuttaa kroonisen munuaistaudin pahenemista. Siksi munuaispotilaiden hypertoniaa tulee hoitaa tehokkaasti. Reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät vähentävät aldosteronin eritystä, joka munuaistaudissa on usein lisääntynyt. Ne hillitsevät myös proteinuriaa ja hidastavat munuaistaudin etenemistä. Näitä käytettäessä on kuitenkin varottava hyperkalemiaa ja kreatiniinipitoisuuden suurenemista. Kun seerumin kreatiniinipitoisuus kasvaa huomattavasti, tiatsidien diureettinen vaikutus häviää. Silloin diureetiksi tulee valita loop-diureetti. Myös kalsiumkanavan salpaajat soveltuvat hyvin munuaispotilaille. Jos seerumin virtsahappopitoisuus kohoaa, diureetti on syytä korvata muulla verenpainelääkkeellä.
- *vanhukset* — Vanhusten hypertonian hoito on aloitettava varovaisemmin kuin nuorempien. Diureetti on usein käyttökelpoinen vaihtoehto, mutta elektrolyyttihäiriöitä esiintyy vanhuksilla helpommin kuin nuoremmilla. Myös kuivumisen mahdollisuus on otettava huomioon. Kalsiumkanavan salpaajista on hyviä kokemuksia. β-salpaajat voivat paljastaa piilevän sydämen vajaatoiminnan, mutta ne sopivat kuitenkin, jos vanhuksella hypertonian lisäksi on sepelvaltimotauti. Näyttö lääkehoidon eduista vanhusten hypertonian komplikaatioiden estämisessä on heikompi kuin nuorempien hoidossa.
- *lapset* — Lasten hypertoniat ovat usein sekundaarisia, mutta myös essentiaalista hypertoniaa esiintyy. Selkeitä lääkehoitosuosituksia ja näyttöä hoidon eduista on vähän. Lasten hypertoniaan liittyy usein vilkastunut verenkierto ja sen myötä tihentynyt sydämen syke ja lisääntynyt minuuttitilavuus. Siksi β-salpaajat vaikuttavat sopivilta. Jos β-salpaajaa ei sovi, on valittava jokin muu hypertonian peruslääkkeistä. ACE:n estäjistä ja kalsiumkanavan salpaajistakin on kuitenkin vähän kokemusta lasten hoidossa, ja tiatsidienkin metaboliset vaikutukset on otettava huomioon pitkäkestoista lääkehoitoa suunniteltaessa.
- *raskaus* — Raskauden ajan hypertonian lääkehoito on harvoin tarpeen, jos verenpaine on alle 140/90 mmHg. Se on kuitenkin tarpeen lähes aina, kun paine on yli 160/110 mmHg. Hoitoa tätä pienemmillä arvoilla puoltaa muden oireiden ilmeneminen, kuten päänsärky, turvotukset ja proteinuria.

Raskaudenaikaiseen verenpainelääkkeiden käyttöön tulee suhtautua varoen ja seurata lääkevastetta ja haittoja huolellisesti. Labetalolista on runsaasti kokemusta, ja sitä suositellaankin raskaudenaikaisen hypertonian hoitoon. Vaihtoehtoja ovat selektiiviset $\beta_1$-salpaajat ja verisuonia laajentavat kalsiumkanavan salpaajat. Myös klonidiinista on pitkä kokemus. ACE:n estäjiä tai $AT_1$-salpaajia ei pidä käyttää mahdollisten sikiöön kohdistuvien haittojen vuoksi. Myös tiatsidien käyttöön pitää suhtautua pidättyvästi.

Hypertensiivisessä kriisissä (diastolinen paine yleensä >140 mmHg) verenpaine on saatava laskemaan nopeasti. Siihen suositellaan labetalolia laskimoon. Vaihtoehtoina ovat nifedipiini pureskeltuna tai nitroprussidi laskimoon. Nifedipiini voi aiheuttaa sepelvaltimotautia sairastavilla sydänlihaksen iskemian, ja kestohoidossa nitroprussidi voi johtaa myrkyllisen tiosyanaatin kertymiseen elimistöön. Myös β-salpaajaa laskimoon ja parenteraalista klonidiinia on käytetty menestyksekkäästi.

- *hypertensiivinen kriisi*

## Angina pectoriksen lääkehoito

*Angina pectoris*, puristava rintakipu, johtuu sydänlihaksen hapenpuutteesta. Se on yleisempiä kroonisia sairauksiamme, ja se ilmaantuu miehille nuoremmalla iällä kuin naisille. Vuonna 1997 sepelvaltimotaudin erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutettuja oli Suomessa 170 000, mutta väestötutkimusten mukaan anginapotilaita on jopa kaksi kertaa näin paljon. Kokonaiskuolleisuus sepelvaltimotautiin ei ole vähentynyt, vaan se on siirtynyt vanhempiin ikäryhmiin.

### Sydänlihaksen iskemian syyt

*Angina pectoriksessa* hapenpuutteen syy on joko sydänlihaksen hapensaannista huolehtivien sepelvaltimoiden ahtautuminen tai supistuminen. Kun hapekasta verta ei virtaa ahtautuma- tai supistuskohdan läpi, seuraa rintakipu. Ahtaumasta johtuva kipu ilmaantuu yleensä vakiorasituksessa, kun sydämen hapentarve kasvaa eikä sepelvaltimo vastaavasti laajene. Tavallisesti potilas tuntee rasituksensa sietorajat. Sepelvaltimon supistuksesta johtuva kipu on epäsäännöllisempi. Sitä esiintyy myös levossa, toisinaan öisin.

Sydämen hapentarvetta lisäävät ja iskemialle altistavat sekä sydämen esikuormituksen että jälkikuormituksen kasvu, sykkeen tiheneminen, supistusvoiman ja -herkkyyden lisääntyminen, kammiotilavuuden laajeneminen ja minuuttitilavuuden suureneminen. Nämä sydämen hapenkulutusta lisäävät hemodynamiikan muutokset johtuvat sydämen itsesäätöisen pumppaustoiminnan lisääntymisestä, autonomisen hermoston vireysasteen muutoksista sekä paikallisten ja kiertävien hormonaalisten tekijöiden aktivoitumisesta.

Myös arteroskleroottisen plakin repeäminen voi tukkia sepelvaltimon, ja samalla vauriokohtaan muodostuu verihyytymä.

Taulukko 36-4. *Angina pectoriksen* ja sepelvaltimotaudin hoidossa käytettäviä lääkeaineita.

| |
|---|
| Orgaaniset nitraatit |
| β-reseptorin salpaajat |
| Kalsiumkanavan salpaajat |
| Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet |
| Lipidiaineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet |

Sepelvaltimon ahtauma johtuu suonen seinämän ateroskleroosista, jonka tunnettuja riskitekijöitä ovat mm. tupakointi, suurentunut seerumin LDL-kolesterolipitoisuus, kohonnut verenpaine ja ylipaino. Näiden riskitekijöiden poistaminen tai vähentäminen hidastavat sepelvaltimotaudin kehittymistä. Siksi elämäntapojen muutokset ovat tärkeitä lääkehoidon ohella sepelvaltimotaudin synnyn hidastamiseksi ja potilaan ennusteen parantamiseksi.

## Angina pectoriksen lääkkeet

*Angina pectoriksen* hoidolla pyritään vähentämään potilaan oireita sekä parantamaan suorituskykyä ja ennustetta. Lääkehoidon strategiat ovat: 1) hapensaannin parantaminen poistamalla tai estämällä sepelvaltimon supistuminen, 2) hapentarpeen pienentäminen vähentämällä sydämen kuormaa, 3) verihyytymän muodostumisen estäminen ahtaumakohdassa tromboosia hillitsevillä lääkeaineilla.

Näihin tavoitteisiin pyritään lääkeaineilla, jotka voidaan ryhmitellä niiden vaikutusmekanismien ja pääasiallisen vaikutustavan mukaan (taulukko 36-4).

### Orgaaniset nitraatit

Orgaaniset nitraatit ovat vanhimpia, tunnetuimpia ja edelleen käyttökelpoisia *angina pectoriksen* peruslääkkeitä. Ne rentouttavat verisuonten sileää lihasta vapauttamalla endoteelista typpioksidia (ks. luku 33). Ne rentouttavat erityisesti elimistön varastolaskimoita, jolloin laskimopaluu sydämeen pienenee ja samalla kammioiden loppudiastolinen paine ja tilavuus (esikuormitus) pienenevät. Nitraatit laajentavat sydämen valtimoita iskeemisellä alueella ja voivat siten parantaa myös hapensaantia. Ne laajentavat suuria valtimoita häiritsemättä merkittävästi vastussuonten itsesäätelyä. Kun sydämen kuormitus ja hapenkulutus vähenevät ja hapensaantikin voi parantua, iskeeminen sydänkipu helpottuu.

• *laskimoinfuusio*

Pitkittyneessä *angina pectoris* -kohtauksessa nitraattia voidaan infundoida laskimoon, jolloin perifeeristen vastusarteriolien jänteys vähenee ja verenpaine laskee. Kun laskimopaluun vähenemisen lisäksi sydämen jälkikuormakin näin pienenee, pitkittynyt angina usein helpottuu. Samalla sympaattinen hermosto aktivoituu, mistä seuraa sykkeen tiheneminen ja diastolisen paineen laskun osittainen korjaantuminen. Kun sydämen supistustilavuus laskimopaluun vähenemisen vuoksi kuitenkin pysyy pienenä, myös pulssipaine jää pieneksi. Suuret nitraattiannokset voivat aktivoida sympatikusta liiaksikin; potilaalle kehittyy reflektorinen takykardia ja kammioiden supistuvuus lisääntyy, jolloin hapentarve saattaa odottamatta kasvaakin.

• *muu sileä lihas*

Nitraatit rentouttavat myös muuta kuin verisuonten sileää lihasta, kuten keuhkoputkia, sappiteitä, virtsajohtimia, kohtua, ruokatorvea

ja suolta. Siten ne voivat lievittää näidenkin elinten sileälihasspasmien taholta tulevia oireita.

- *haittavaikutukset*
  - *verisuonioireet*

Nitraattien kiusallisimpia haittoja ovat aivokalvojen verisuonten venytyksestä johtuva päänsärky, verenpaineen lasku ja siitä johtuva huimaus, takykardia ja jopa kollapsi. Alkoholi, potenssilääke sildenafiili ja muut verisuonia laajentavat aineet voimistavat nitraatin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

  - *methemoglobinemia*

Periaatteessa suuret nitraattiannokset voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa, mutta käytännössä tämä on harvinaista. Joskus nitraatit voivat aiheuttaa myös ihottumaa, toisinaan päänsärkyyn liittyen pahoinvointiakin.

  - *toleranssi*

Toleranssi nitraatteja kohtaan kehittyy nopeasti, jo alle vuorokauden pituisen jatkuvan nitraattialtistuksen aikana. Toleranssin kehittyminen voidaan estää sillä, että päivittäin pidetään noin puolen vuorokauden mittainen tauko, jonka aikana potilas ei käytä nitraattia.

- *glyseryylinitraatti*

Kielen alle annettava glyseryylinitraatti on perinteinen kohtauslääke, jota tulisi käyttää myös profylaktisesti. Suun limakalvolle annettuna se imetyy suoraan systeemiseen verenkiertoon kulkematta ensin maksan läpi. Näin voimakas alkureitin metabolia välttyy. Glyseryylinitraatin puoliintumisaika seerumissa on vain muutamia minuutteja. Kielen alle annetusta glyseryylinitraatista imeytyy noin 35 % ja iholaastarista tätäkin enemmän. Glyseryylinitraatti metaboloituu dinitraateiksi, joiden aktiivisuus on noin 1/10 muuttumattomasta glyseryylinitraatista.

- *isosorbididinitraatti*

Toinen suun limakalvolle annettava orgaaninen nitraatti, jota käytetään *angina pectoris* -kohtauksen hoitoon ja ehkäisyyn, on isosorbididinitraatti. Farmakodynaamisilta ominaisuuksiltaan se on glyseryylinitraatin kaltainen, mutta sen vaikutus on pitempi. Sen puoliintumisaika on 45 minuuttia. Isosorbididinitraatti metaboloituu kahdeksi aktiiviseksi metaboliitiksi, joista toinen on sellaisenaankin *angina pectoris* -lääkkeenä käytetty isosorbidi-5-mononitraatti.

- *pitkävaikutteiset valmisteet*

*Angina pectoris* -kohtausten ehkäisyyn on käytössä myös pitkävaikutuksisia nitraattivalmisteita. Isosorbididinitraatista on hitaasti lääkeainetta suolessa vapauttavia valmisteita ja glyseryylinitraatista iholle kiinnitettäviä laastareita. Näitä pitkään vaikuttavia nitraatteja annetaan oireiseen vuorokaudenaikaan. Niitä ei tule käyttää vuorokauden ympäri, koska jatkuva lääkkeelle altistuminen johtaa nitraattiresistenssin kehittymiseen. Nitraatit ovat vain oirelääkkeitä, eikä oireeton potilas tarvitse niitä; ne parantavat kyllä suorituskykyä, mutta eivät ehkä ennustetta.

Isosorbidi-5-mononitraatti on isosorbididinitraatin aktiivinen metaboliatuote, jonka vaikutusmekanismi ja farmakologiset vaikutukset ovat samanlaiset kuin gryseryylinitraatin ja isosorbididinitraatin. Sen puoliintumisaika on 5 tuntia. Suun kautta annettuna sen hyötyosuus on hyvä, ja siksi myös yksilölliset vaihtelut sen kinetiikassa ovat pienempiä kuin isosorbididinitraatin.

**Valmisteita**
*Glyceryli trinitras*, glyseryylitrinitraatti (Deponit®, Minitran®, Nitro®, Nitromex®, Perlinganit®, Transiderm-Nitro®)
*Isosorbidi dinitras*, isosorbididinitraatti (Dinit®, Nitrosid®)
*Isosorbidi 5-mononitras*, isosorbidi-5-mononitraatti (Imdur®, Isangina®, Ismexin®, Ismox®)

## β-salpaajat

• *vaikutukset*

β-salpaajat vähentävät sydämen kuormitusta ja hapenkulutusta harventamalla syketaajuutta sekä pienentämällä supistusvoimaa ja jälkikuormaa. Toisaalta esikuorma voi kasvaa loppudiastolisen paineen lisääntyessä, ja sepelkiertokin saattaa huonontua. Nettovaikutus on kuitenkin sydämen hapentarpeen väheneminen ja anginaoireiden lievittyminen.

• *valinta*

*Angina pectoris* -potilaalle kannattaa yleensä valita selektiivinen, ISA-vaikutukseton salpaaja, vaikka kliininen näyttö salpaajien tehon eroista onkin vähäinen.

• *hyödyt*

β-salpaaja ei ole vain oirelääke, vaan se parantaa ainakin infarktin sairastaneiden ennustetta vähentämällä uusintainfarktin vaaraa ja äkkikuolemia. Siten β-salpaaja soveltuu hyvin angina pectoriksen peruslääkkeeksi nopeavaikutuksisen nitraatin rinnalle. Jos β-salpaajahoito joudutaan lopettamaan, se tulee tehdä hitaasti, sillä äkillinen β-salpauksen päättyminen voi pahentaa sepelvaltimotaudin oireita.

β-salpaajien ominaisuuksia ja niiden käyttöön liittyviä haittoja on käsitelty luvussa 15 ja aiemmin tässä luvussa.

## Kalsiumkanavan salpaajat

• *vaikutukset*

Angina pectoriksen hoidossa kalsiumkanavan salpaaja on β-salpaajan toissijainen vaihtoehto. Sitä voidaan tarvita, jos β-salpaaja on vasta-aiheinen. Eri aineiden vaikutusprofiilit poikkeavat huomattavasti toisistaan (ks. luku 34).

Kaikki kalsiumkanavan salpaajat laajentavat sepelvaltimoita ja lisäävät koronaarikiertoa. Ne estävät myös valtimoiden spasmeja, ja sopivat siten spasmianginan hoitoon. Ne rentouttavat sileää lihasta muuallakin kuin valtimoissa. Verapamiili ja jossain määrin diltiatseemi vähentävät myös sydämen minuuttitilavuutta, mutta ne ovat verisuonten laajentajina dihydropyridiinejä heikompia. Ne eivät myöskään lisää sydämen syketaajuutta, kuten usein dihydropyridiinit.

Dihydropyridiinien aiheuttaman verisuonten laajenemisen käynnistämä sympaattinen aktivaatio peittää yleensä niiden suorat sydäntä hillitsevät vaikutukset. Tämän seurauksena dihydropyridiinit yksin käytettyinä voivat lisätä sydämen minuuttitilavuutta, jolloin anginan oireet saattavat pahentuakin. Siksi angina pectoriksen hoitoon käytettävät dihydropyridiinit (amlodipiini, nifedipiini, nisoldipiini) onkin yleensä syytä yhdistää β-salpaajalääkitykseen ja käyttää pitkävaikutuksisia lääkeaineita tai valmistemuotoja. Kliininen näyttö kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksesta sepelvaltimotaudin ennusteeseen on vähäisempää kuin β-salpaajista.

Kalsiumkanavan salpaajien farmakologiset ominaisuudet ja niiden käyttöön liittyvät haitat on esitetty luvussa 34.

### Veren hyytymistä estävä lääkehoito

- *asetyylisalisyylihappo*

Verihyytymän muodostusta estävän lääkehoidon kulmakivi on asetyylisalisyylihappo. Se kuuluu jokaisen *angina pectoris* -potilaan lääkitykseen, ellei vasta-aihetta ole. Se ei ole anginan oirelääke, vaan vähentää sepelvaltimoiden tukkeutumisriskiä. Se pysäyttää verihiutaleiden tromboksaanin tuotannon, jolloin verihiutaleiden aggregoitumiskyky heikkenee (ks. luku 37).

- *ADP:n estäjät*
- *dipyridamoli*

Äsken on tullut käyttöön myös ADP:n estäjiä, joilla yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa on saatu rohkaisevia tuloksia äkillisten verisuonitukosten estohoidossa (ks. luku 37). Myös dipyridamoli hillitsee verihiutaleiden aggregoitumista (ks. luku 37). Sitäkin käytetään asetyylisalisyylihapon kanssa ehkäisemään veren hyytymistä sepelvaltimoihin.

- *hepariini*

Viime vuosina asetyylisalisyylihapon rinnalle epästabiilin anginan hoitoon on otettu lyhytketjuinen hepariini. Jos epästabiilissa anginassa asetyylisalisyylihapon ja hepariinin yhdistelmä ei riitä, infarktin estämiseksi hoitoon on mahdollista lisätä vielä verihiutaleen pinnalla olevien glykoproteiinien (GP) reseptorien IIb/IIIa salpaaja (ks. luku 37).

- *GP -reseptorien salpaaja*

## Yhdistelmähoito

Angina pectoriksen peruslääke on nopeavaikutuksinen nitraatti. Sen rinnalla käytetään tavallisesti β-salpaajaa, joka estää erityisesti sympatikusaktivaatiosta johtuvia kipukohtauksia. Pyrkimyksenä on harventaa leposyke noin 60:een/min ja rasitussyke pienemmäksi kuin 120/min.

β-salpaajan kanssa voidaan käyttää dihydropyridiinirakenteista kalsiumkanavan salpaajaa tai pitkävaikutuksista nitraaattia. Jos β-salpaaja ei sovi, sen sijasta voidaan käyttää diltiatseemia, verapamiilia tai pitkävaikuksista nitraattia. β-salpaajan, kalsiumkanavan salpaajan ja pitkävaikutuksisen nitraatin yhdistämisestä kolmoishoidoksi ei näytä olevan hyötyä. Jos kahden lääkkeen yhdistelmä lyhytvaikutuksisen nitraatin lisäksi ei tuo odotettua hoitotulosta, on suositeltavampaa vaihdella kahden lääkkeen yhdistelmää kuin liittää hoitoon kolmas lääkeaine.

Myös asetyylisalisyylihappo kuuluu osana *angina pectoris* -potilaan lääkeyhdistelmään. Tilanteen vaatiessa sen rinnalla voidaan joutua käyttämään muitakin veren hyytymistä estäviä lääkeaineita.

*Angina pectoris* -lääkkeiden vaikutuksia sydämeen on verrattu taulukossa 36-5.

## Lääkehoito erityistapauksissa

• *verenpainetauti*

Jos *angina pectoris* -potilaan verenpaine on kohonnut, hoidoksi sopii hyvin β-salpaaja, jonka kanssa voidaan käyttää dihydropyridiinirakenteista kalsiumkanavan salpaaja. Jos β-salpaaja on vasta-aiheinen, se kannattaa korvata verapamiililla tai diltiatseemilla. Kaupan on myös β-salpaajan ja kalsiumkanavan salpaajan yhdistelmiä.

• *takyarytmiat*

Takyarytmioista kärsivän anginapotilaan ensisijaislääke on β-salpaaja, joka vasta-aiheisille voidaan korvata verapamiilillä. Jos eteisvärinään liittyy nopea kammiorytmi, anginan oireita voidaan helpottaa harventamalla kammiorytmiä β-salpaajalla tai toissijaisesti verapamiilillä tai diltiatseemilla. Eteisvärinään liittyvän nopean kammiorytmin hillitsemiseen soveltuu myös digoksiini, erityisesti silloin kun potilaalla on sydämen systolinen vajaatoiminta. Sydämen vajaatoimintaa sairastaville anginapotilaille soveltuvat myös nitraatit sekä β-salpaajat ja α + β-salpaajista ainakin karvediloli.

• *sydämen vajaatoiminta*

• *ateroskleroosi*

Anginapotilailla on ateroskleroosia usein muissakin valtimoissa kuin koronaarisuonissa. Aivojen ja alaraajojen verenkiertohäiriöstä kärsiville ja hyvin iäkkäille ainakin β-salpaajaa ja verapamiilia tulee antaa harkiten, sillä sydämen minuuttitilavuuden väheneminen voi pahentaa näiden alueiden iskemiaa. Suositeltavampia ovat pitkävaikutuksinen nitraatti tai dihydropyridiini.

• *astma*

• *diabetes*

Astmapotilaille kalsiumkanavan salpaajat ja nitraatit sopivat hyvin, mutta eivät β-salpaajat. Diabetespotilaille β-salpaajaa voidaan kyllä antaa, mutta heidän sokeritasapainoaan tulee seurata huolellisesti.

• *dyslipidemia*

*Angina pectorikseen* liittyy usein suurentunut seerumin kolesterolipitoisuus. Myös tällöin β-salpaajia voidaan käyttää, eikä niiden vähäisiä epäedullisia lipidivaikutuksia voida pitää vasta-aiheina, vaan hyperkolesterolemia hoidetaan ruokavaliolla ja statiineilla. Statiinit ovatkin keskeinen lääkeryhmä sepelvaltimotaudin sekundaaripreventiossa. Niiden hyödyllisyydestä taudin primaaripreventiossa on myös yhä enemmän näyttöä. Fibraateista on hyötyä sepelvaltimo-

Taulukko 36-5. Angina pectoris -lääkkeiden hemodynaamisten vaikutuksien vertailua.

| | Nitraatit | β-salpaajat | Kalsiumkanavan salpaajat | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Verapamiili | Diltiatseemi | Dihydropyridiinit |
| Syketaajuus | 0/↑ | ↓ | ↓ | 0/↓ | 0/↑ |
| Supistusvoima | 0 | ↓ | ↓ | 0/↓ | 0 |
| Esikuormitus (loppudiastolinen paine) | ↓ | ↑ | 0/h | 0 | 0/i |
| Jälkikuormitus (verenpaine) | 0/↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Sepelvirtaus | 0/↑ | 0/↓ | ↑ | ↑ | ↑ |

taudin sekundaaripreventiossa myös sellaisille potilaille, joilla on pieni HDL-kolesterolipitoisuus ilman että seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus on merkittävästi suurentunut.

• *epästabiili angina pectoris*

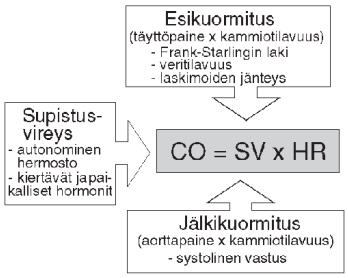
Epästabiili *angina pectoris* on nopeasti paheneva sydänlihaksen iskemia, joka johtaa usein infarktiin. Sille on tyypillistä nopeasti paheneva rasitusrintakipu, lopulta myös lepokivut. Siihen liittyy sepelvaltimon endoteelivaurio ateroomaplakin kohdalla, ja tämä johtaa hyytymän muodostumiseen ja valtimotukokseen. Glyseryylinitraattihoito suoneen aloitetaan viipymättä, jolloin kipukohtaukset vähenevät ja yli puolet potilaista tulee oireettomiksi. Välitön β-salpaajahoito parantaa ennustetta. Asetyylisalisyylihappo kuuluu aina epästabiilin anginan alku- ja jatkohoitoon. Jos oireinen tai oireeton lepoiskemia jatkuu näiden kolmen lääkkeen yhdistelmästä huolimatta, lääkitykseen liitetään viipymättä lyhytketjuinen hepariini, tarvittaessa myös verihiutaleiden glykoproteiinireseptorien salpaaja.

## Sydämen vajaatoiminnan lääkehoito

Vajaatoimintainen sydän ei kykene pumppaamaan elimistöön riittävästi verta normaalien elintoimintojen ylläpitämiseksi. Tyypillisiä oireita ovat hengenahdistus, turvotukset, voimattomuus, väsymys ja fyysisen suorituskyvyn heikkeneminen. Se huonontaa potilaan elämänlaatua ja ennustetta. Vuonna 1997 sydämen vajaatoiminnan erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutettuja Suomessa oli 100 000 eli 2 % väestöstä. Yli 75-vuotiaista sydämen vajaatoimintaa sairastaa 8–10 %. Krooninen vajaatoiminta johtuu 90 %:lla potilaista sepelvaltimotaudista, kohonneesta verenpaineesta, läppäviasta tai näiden yhdistelmästä. Harvinaisempia syitä ovat sydänlihaksen, sydänpussin ja keuhkojen sairaudet. Äkillinen sydämen vajaatoiminta johtuu tavallisesti sydäninfarktista tai rytmihäiriöistä, jotka voivat johtaa äkilliseen henkeä uhkaavaan sydämen pumppaustoiminnan pettämiseen. Krooninen sydämen vajaatoiminta alkaa yleensä hitaasti, vaikeutuu vähitellen ja kuolleisuus siihen on suuri.

### Sydämen toiminnan säätely

Sydämen minuuttitilavuus on syketaajuuden ja supistustilavuuden tulo (kuva 36-4). Syketaajuus taas on riippuvainen sydämen supistusvireydestä, jota säätelee autonominen hermosto ja kiertävät ja paikalliset hormonit. Supistustilavuutta säätelee kolme tekijää: sydänlihaksen supistusvireys, esikuormitus ja jälkikuormitus. Sydämen esikuormitus on vasemman kammion diastolisen täyttöpaineen ja kammiotilavuuden tulo, jälkikuormitus systolisen aorttapaineen ja vasemman kammion tilavuuden tulo. Systolinen aorttapaineen muutos taas riippuu aortan kimmoisuudesta. Sydämen supistustilavuus määräytyy esikuormituksesta Frank–Starlingin lain mukaan: täyttöpaineen kasvaessa sydämen lihassyyt diastolessa pitenevät, jolloin lihassolun supistusvoima ja sydämen supistustilavuus suurenevat. Laskimopaluuta ja sen myötä kammion kokoa ja loppudiastolista painetta säätelevät myös veritilavuus ja laskimoiden jänteys.




Kuva 36-4. Sydämen minuuttitilavuuden säätely. CO = sydämen minuuttitilavuus, SV = supistustilavuus, HR = syketiheys.

## Vajaatoiminnan muodot ja patogeneesi

Sydämen vajaatoiminta on luonteeltaan systolista tai diastolista. Systolista se on silloin, kun oireiden syynä on vasemman kammion heikentynyt supistuminen. Diastolinen vajaatoiminta johtuu vasemman kammion puutteellisesta täyttymisestä.

- *systolinen vajaatoiminta*

Sydämen pumppauskyvyn heiketessä sen minuuttitilavuus pienenee. Systolisessa vajaatoiminnassa sydän ei jaksa pumpata verta riittävästi aorttaan. Vasen kammio laajenee, ja tihentyneestä sykkeestä huolimatta supistustilavuus pienenee siinä määrin, että nettovaikutus on sydämen minuuttitilavuuden lasku ja vajaatoiminta. Systolisen vajaatoiminnan astetta kuvaa hyvin ejektiofraktiona (supistustilavuus/diastolinen tilavuus) ilmoitettu vasemman kammion systolinen tyhjeneminen.

- *diastolinen vajaatoiminta*

Diastolisessa vajaatoiminnassa sydänlihas on yleensä paksuntunut tai fibrotisoitunut, ja vaikka sen supistuminen on hyvä, niin sen laajeneminen ja diastolinen täyttyminen erityisesti rasituksessa ovat huonontuneet. Kammioihin pääsee vähemmän verta, diastolinen täyttöpaine kasvaa ja verta pakkautuu keuhkokiertoon. Siitä seuraa keuhkostaasi ja hengenahdistus. Kun oikeankin kammion täyttöpaine kasvaa, laskimopaluu pienenee ja verta pakkautuu laskimoihin. Laskimopaineen kasvaessa nestettä suodattuu kudosvälitilaan, mistä seuraa maksan, nilkkojen ja säärien turpoaminen. Diastolisen vajaatoiminnan tärkein syy on kohonnut verenpaine. Usein sydämen vajaatoiminnassa sekä vasemman kammion supistusvoima että diastolinen täyttyminen ovat huonontuneet.

- *neurohumoraaliset tekijät*

Sydämen pumppauskyvyn heiketessä käynnistyvät kompensoivat mekanismit. Niiden tarkoituksena on turvata riittävä verenkierto elintärkeille alueille. Esikuormituksen kasvaessa sydänlihas hypertrofioituu ja neurohumoraaliset säätelymekanismit aktivoituvat. Kun kammioiden täyttöpaine ja tilavuus kasvavat, sydän pyrkii lisäämään supistustilavuuttaan. Vasen kammio laajenee ja täyttyy heikosti diastolen aikana. Vagaalisen aktiivisuuden heiketessä ja sympaattisen hermoston aktivoituessa syke tihenee, supistusvoima kasvaa ja reniini-angiotensiinijärjestelmä aktivoituu. Tämän myötä myös aldosteronin ja antidiureettisen hormonin tuotanto lisääntyy. Siten elimistö pyrkii parantamaan huonontunutta sydämen pumppauskykyä. Voimistunut sympaattinen tonus ja angiotensiiniaktiivisuus kuitenkin supistavat verisuonia. Natriumia ja vettä kertyy elimistöön ja veritilavuus suurenee. Myös munuaiskierron heikkeneminen edistää natriumin ja veden retentoitumista. Kammioiden täyttöpaineen ja seinämään kohdistuvan kuorman kasvaessa sydänlihaksen verenkierto heikkenee. Voimistunut sympaattinen tonus altistaa myös rytmihäiriöille. Angiotensiini edistää sydänlihaksen hypertrofioitumista. Verenpaine ei kuitenkaan laske minuuttitilavuuden pienenemisestä huolimatta, koska perifeerinen virtausvastus on lisääntynyt.

## Hoidon tavoitteet ja lääkkeet

Tuoreet tutkimustulokset osoittavat, että sydämen vajaatoiminnan diagnosointi on vaikea taito. Monella potilaalla, joille on aloitettu vajaatoiminnan lääkehoito, oireet johtuvat vallan muusta. Siksi ennen

lääkityksen aloittamista on varmistauduttava siitä, että potilaan oireet todella johtuvat sydämen vajaatoiminnasta.

Sydämen vajaatoiminnan hoidolla pyritään 1) lievittämään potilaan oireita, 2) parantamaan hänen suorituskykyään sekä 3) hidastamaan sydänvian etenemistä ja siten parantamaan ennustetta. Hoidon tulee kohdistua sairauden syyn poistamiseen, laukaisevien ja pahentavien tekijöiden eliminoimiseen ja tarvittaessa elämäntapojen muutokseen, kuten tupakoinnin lopettamiseen, oikeaan ruokavalioon sekä oikeaan liikuntaan taudin sallimissa rajoissa. Sydämen vajaatoiminnan lääkehoito on kuitenkin hoidon kulmakivi. Se parantaa sekä potilaan oireita että ennustetta.

Sydämen vajaatoiminnan lääkkeet voidaan ryhmitellä niiden vaikutusmekanismien ja pääasiallisen vaikutustavan mukaan (taulukko 36-6).

Taulukko 36-6. Sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettäviä lääkeaineita.

| |
|---|
| Diureetit |
| Tiatsidit |
| Loop-diureetit |
| Spironolaktoni |
| Reniini-angiotensiinijärjestelmää estävät lääkeaineet |
| ACE:n estäjät |
| $AT_1$-reseptorin salpaajat |
| Digoksiini ja muut inotrooppiset lääkeaineet |
| β-reseptorin salpaajat |

## Systolisen vajaatoiminnan lääkkeet

### Diureetit

Diureeteilla on edelleenkin keskeinen asema sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Ne poistavat nopeasti elimistöstä suolaa ja vettä ja lievittävät verentungoksesta johtuvia oireita. Ne sopivat hyvin sekä systolisen että diastolisen vajaatoiminnan hoitoon. Siksi hoito voidaan niillä aloittaa, vaikka vajaatoiminnan mekanismi ei vielä olisikaan selvillä. Jos munuaistoiminta on normaali ja verentungos elimistössä lievä tai kohtalainen, hoito voidaan aloittaa tiatsidilla. Tehon lisäämiseksi ja kaliumhukan estämiseksi tiatsidilääkitykseen kannattaa liittää spironolaktoni, joka tuoreiden tutkimusten mukaan on parantanut vajaatoimintaa sairastavien ennustetta.

Vaikeassa kongestiossa tai munuaistoiminnan ollessa heikentynyt hoito kannattaa aloittaa bumetanidilla tai furosemidilla. Diureettien tehoa voidaan arvioida seuraamalla oireiden lievittymistä ja painon vähenemistä. Kun oireet alkuvaiheen jälkeen helpottuvat, diureettiannosta usein voidaan pienentää ja joskus lääkitys voidaan väliaikaisesti lopettaakin. Ajan myötä sydämen vajaatoiminta kuitenkin yleensä pahenee, jolloin diureesia voidaan tehostaa kolmoishoidolla tiatsidi + furosemidi + spironolaktoni.

Koska diureetteja käytetään suurin annoksin, nestehukka voi olla runsaskin. Tästä seuraa helposti hypovolemia. Yksin käytettyinä sekä tiatsidit että bumetanidi ja furosemidi aiheuttavat helposti hypokalemiaa ja hypomagnesemiaa. Runsaan diureesin johdosta myös muut elektrolyyttihäiriöt ovat mahdollisia.

- *haitat*

## Reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät

• *ACE:n estäjät*

ACE:n estäjät ovat saavuttaneet vankan aseman sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Useiden tutkimuksien mukaan ne helpottavat oireita ja parantavat ennustetta. Ne jarruttavat angiotensiinin vaikutuksia verisuoniin, sydämeen sekä neste- ja elektrolyyttitasapainoon. Koska sydämen vajaatoiminnassa reniini-angiotensiinijärjestelmä on aktivoitunut, ääreisverenkierron vastussuonet ovat supistuneet. ACE:n estäjät estävät angiotensiini I:n aktivoitumista angiotensiini II:ksi. Akviivisen angiotensiinin tuotanto vähenee ja verenkierron virtausvastus pienenee, jolloin myös sydämen kuormitus pienenee. Kun samalla aldosteronin erityskin vähenee ja munuaiskierto paranee, natriumia ja vettä poistuu elimistöstä ja verenkierron nestekuormitus vähenee. Angiotensiini II stimuloi kasvutekijöiden tuotantoa sydänlihaksessa. Se aiheuttaa lihashypetrofiaa, jota ACE:n estäjät vähentävät. Tämä taas helpottaa kammioiden täyttymistä diastolen aikana. Koska nopea reniini-angiotensiinijärjestelmän esto johtaa helposti hypotensiiviseen reaktioon, hoito ACE:n estäjillä on aloitettava varoen ja pienin annoksin ja aiempi diureettihoito on lopetettava pariksi päiväksi. ACE:n estäjä on tarpeen sydämen vajaatoiminnan hoidossa aina, kun vasemman kammion ejetiofraktio on alle 40 %. Sydäninfarktin jälkeisessä vajaatoiminnassa sitä tulisi antaa aina, kun sen käytölle ei ole vasta-aihetta.

• *AT1-reseptorin salpaajat*

$AT_1$-reseptorien salpaajat vaikuttavat ACE:n estäjien tavoin. Näyttö niiden eduista sydämen vajaatoiminnan ennusteeseen on niukempaa kuin ACE-estäjillä.

## Digoksiini

• *käyttöaiheet*

Systolisessa vajaatoiminnassa digoksiinin käyttö on tarpeen, jos oireet jatkuvat ACE:n estäjästä ja diureetista huolimatta. Digoksiini parantaa jonkin verran kammion toimintaa, lievittää oireita ja parantaa elämänlaatua, mutta ei varmuudella ennustetta. Digoksiini soveltuu myös silloin, kun sydämen vajaatoimintaan liittyy eteisvärinä ja nopea kammiorytmi. Kammioiden sykkeen harventaminen helpottaa niiden diastolista täyttymistä ja parantaa hemodynamiikkaa. Digoksiini lisää myös vagaalista tonusta ja vähentää sympatoadrenergista aktiivisuutta. Vajaatoiminnan hoidon kannalta nämä vaikutukset lienevät tärkeämpiä kuin lääkkeen suorat sydänvaikutukset.

• *haitat*

Digoksiinin hoidollinen viitepitoisuus on kapea. Siksi sen käyttöön liittyy haittoja, jotka ilmenevät kammio- ja eteisperäisinä rytmihäiriöinä sekä keskushermoston taholta ilmenevinä haittoina (ks. luku 31). Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt tai potilaana on vanhus, tai jos potilaalla on digoksiinille tyypillisiä haittoja tai muusta syystä epäillään liian suurta tai pientä digoksiinipitoisuutta seerumissa, pitoisuusmittaus on tarpeen.

Lääkeainepitoisuus ei saisi olla suurempi kuin 2,5 nmol/l, mieluummin sen tulisi olla korkeintaan 1,8 nmol/l. Samanaikainen diureetin käyttö voi johtaa hypokalemiaan, joka altistaa digoksiinin toksisille vaikutuksille. Myös hyperkalsemia lisää digoksiinin toksisuutta. Jotkut ruoansulatuskanavan motoriikkaan vaikuttavat lääkeaineet sekä kinidiini, atsolisienilääkkeet ja verapamiilikin suurentavat seerumin digoksiinipitoisuuksia.

**Valmisteita**
*Digoxinum*, Digoksiini (Digoxin®)

### β-salpaajat

• *systolinen vajaatoiminta*

Sydämen systolisessa vajaatoiminnassa sympaattinen aktiivisuus on lisääntynyt. Akuutissa vajaatoiminnassa tästä onkin hyötyä riittävän verenpaineen ja hemodynamiikan ylläpitämiseksi. Kroonisessa vajaatoiminnassa se kuitenkin lisää ääreisvirtausvastusta, sydämen kuormaa ja hapentarvetta. Reniinin eritys lisääntyy ja sydän herkistyy rytmihäiriöille. β-salpaajien (bisoprololi, karvediloli, metoprololi) on osoitettu vähentävän potilaan oireita ja parantavan ennustetta. β-salpaajahoito sopii niin lievään kuin vaikeaankin vajaatoimintaan. Hoito on kuitenkin aloitettava varovasti, ja hemodynamiikan sietäessä annosta suurennetaan vähitellen hoitotasolle.

### Muut lääkkeet

Orgaanisista nitraateista voi olla hyötyä muun hoidon lisänä hyvin vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastaville. Dilatoivaa kardiomyopatiaa sairastaville voidaan antaa kalsiumkanavan salpaajaa, jos β-salpaaja on vasta-aiheinen. Läppävikaa sairastaville dihydropyridiini voi tuoda avun, koska se vähentää vuotofraktiota.

## Diastolisen vajaatoiminnan lääkehoito

• *diastolinen vajaatoiminta*

Diastolisen vajaatoiminnan hoito on vaikeaa. Sen tavoitteena on parantaa vasemman kammion komplianssia ja siten diastolista täyttymistä. Kun oikea kammio pumppaa verta keuhkoihin mutta vasen kammio täyttyy huonosti, verta pakkautuu keuhkoihin ja vasemman kammion täyttöpaine suurenee. Seurauksena on keuhkostaasi ja perifeerisen laskimopaineen kasvaessa turvotukset.

Hoidon tavoitteena on sydämen syketiheyden ja kammiorytmin optimointi esim. β-salpaajalla tai kalsiumkanavan salpaajalla. Elimistön nestekuormaa ja veritilavuutta pienennetään diureetilla, mutta tätä on annettava varoen hypovolemian, minuuttitilavuuden pienenemisen ja liiallisen verenpaineen laskun välttämiseksi.

Digoksiinin käyttöä on vältetty, koska sen on ajateltu huonontavan diastolista täyttymistä. Tutkimuksessa se ei kuitenkaan ole huonon-

tanut potilaan ennustetta. Usein diastolinen ja systolinen vajaatoiminta esiintyvät samanaikaisesti, jolloin ääreisverenkierron vastusta vähentävä lääke on perusteltu.

## Yhdistelmähoito

Sydämen systolisen vajaatoiminnan lääkehoidon kulmakiviä ovat diureetit ja reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät. Diureetti on tehokas ja nopea tapa lievittää suola- ja vesikertymän sekä siitä johtuvan verentungoksen aiheuttamia oireita. Jos vasemman kammion ejektiofraktio on alle 40 %, ACE:n estäjä tai vaihtoehtoisesti $AT_1$-reseptorin salpaaja on tarpeen. Hypotensioriskin vuoksi hoito ACE:n estäjällä on aloitettava varoen ja diureettihoito on lopetettava pariksi päiväksi ennen ACE:n estäjän tai $AT_1$-reseptorin salpaajan liittämistä hoitoon. Jos oireet jatkuvat näiden kahden lääkkeen yhdistämisestä huolimatta, digoksiinin liittäminen hoitoon on tarpeen. Digoksiini sopii hoitoon erityisesti silloin, kun sydämen vajaatoimintaan liittyy eteisvärinä ja tiheä kammiosyke.

Kun potilaalla on käytössään jo diureetti ja ACE:n estäjä (+ digoksiini) ja oireisto on stabiili, hoitoon voidaan lisätä β-salpaaja. Hoito tulee aloittaa pienin annoksin, eikä potilas saa olla ennen hoitoa hidassykkeinen, hypotensiivinen eikä hänellä saa olla toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta. β-salpaajahoitoa jatketaan huolellisesti seuraten, ja annosta suurennetaan vähitellen tavoitetasolle.

Diastolisen vajaatoiminnan hoito toteutetaan β-salpaajalla tai kalsiumkanavan salpaajalla tai diureetilla. Usein nämä joudutaan yhdistämään. Jos systolinen ja diastolinen vajaatoiminta esiintyvät rinnan, kuten tavallista, lisääntynyttä ääreisvirtausvastusta sekä suolan ja nesteen kertymistä voidaan vähentää ACE:n estäjällä. Myös diastolisen vajaatoiminnan hoidossa ACE:n estäjien tehosta on alkanut tulla näyttöä.

Sydämen vajaatoimintapotilaalle tulee muun lääkityksen oheen antaa pieni annos asetyylisalisylihappoa trombosyyttien aggregaation estämiseksi. Jos potilaalla on iso sydän, eteisvärinä tai tieto aikaisemmasta tromboemboliasta, antikoagulanttihoito on aiheellinen. Sitä tulee myös harkita, jos vajaatoiminta on vaikea ja vasemman kammion supistuskyky vahvasti heikentynyt.

## Lääkehoito erityistapauksissa

- *verenpainetauti*

Jos diastoliseen vajaatoimintaa liittyy kohonnut verenpaine, hoidoksi sopii esikuormitusta vähentävä diureetti ja sykkeen tihenemistä hillitsevä β-salpaaja. Tarvittaessa hoitoon voidaan liittää myös dihydropyridiiniryhmän kalsiumkanavan salpaaja.

Jos vajaatoimintapotilaalla on sepelvaltimotauti, hoitoon yhdistetään nitraatti. ACE:n estäjä voidaan liittää hoitoon, jos vasemman kammion supistuskyky on selvästi heikentynyt. Sydäninfarktin jälkeisen systolisen vajaatoiminnan hoitoon ACE:n estäjä on aina aiheellinen. Myös β-salpaaja soveltuu hyvin infarktin jälkeisen vajaatoiminnan hoitoon ja parantaa ennustettakin. β-salpaaja soveltuu myös takyarytmian hoitoon sekä parantamaan dilatoivasta kardiomyopatiasta johtuvan vajaatoiminnan ennustetta. Kun systoliseen vajaatoimintaan liittyy eteisvärinä ja nopea kammiorytmi, hoitoon kannattaa liittää digoksiini.

- *sepelvaltimotauti*
- *takyarytmi*

Aivojen ja alaraajojen verenkiertohäiriöstä kärsiville ja iäkkäille ainakin β-salpaajaa kannattaa antaa varoen. Astmapotilaalle β-salpaaja voidaan kokeilla ainoastaan pakottavista syistä, silloinkin vain $\beta_1$-selektiivistä valmistetta. Diabetes ei ole β-salpaajien käytön vasta-aihe sydämen vajaatoimintapotilailla.

- *aivojen ja raajojen verenkiertohäiriöt*
- *astma*
- *diabetes*

Diastolisesta vajaatoiminnasta kärsivät erityisesti iäkkäät. Heille tulee selvittää huolella sairauden luonne ja kertoa lääkkeettömänkin hoidon hyödyt. Heille lääkehoito tulee aloittaa varovaisemmin ja pienemmin annoksin kuin nuoremmille. Diureetit aiheuttavat vanhuksille helposti hypovolemiaa sekä hypokalemiaa ja muita elektrolyyttihäiriöitä. Hypokalemian riski on otettava huomioon erityisesti silloin, kun diureettihoitoon yhdistetään digoksiini. Myös hoito β-salpaajalla ja ACE:n estäjällä on aloitettava tavanomaista varovaisemmin ja huolella lääkevastetta seuraten, koska ne aiheuttavat helposti hypotensiota ja siihen liittyen verenkiertohäiriöitä. Varomattomasti annettu β-salpaaja voi pienentää merkittävästi sydämen minuuttitilavuuttakin.

- *vanhukset*

*Pauli Ylitalo*