

Lääkeinfo

TOIMITTANEET: TIMO KLAUKKA,
ARJA HELIN-SALMIVAARA, RISTO HUUPPONEN,
JUHANNA E. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ

AT-salpaaja vai ACE:n estäjä verenvainelääkkeeksi?

Lääkkeet ovat hoidollisesti samanveroisia, mutta hintaero on merkittävä

- › Angiotensiinireseptorin salpaajien käyttö on kasvanut nopeasti ja samaan aikaan ACE:n estäjien käyttö on vähentynyt. Beetasalpaajat ovat Suomessa edelleen käytetyimpiä verenvainelääkkeitä.
- › AT-salpaajat ja ACE:n estäjät ovat nykytiedon valossa hoidollisesti samanveroisia, mutta AT-salpaajat maksavat huomattavasti enemmän. Yskä on ACE:n estäjille ominainen haittavaikutus, mutta se ei riitä selittämään AT-salpaajien käytön yleistymistä.

Kohonneen verenvaineen hoitoon käytetään Suomessa yleisimmin beetasalpaajia, mutta angiotensiinireseptorin salpaajien (AT-salpaajat) käyttö yleistyy nopeasti. Sen sijaan angiotensiinikonvertaasientsyymiä estävien lääkkeiden (ACE:n estäjien) käyttö on kääntynyt laskuun diureettien käytön pysyessä ennallaan.

Keskimääräinen vuosittainen kustannus pelkkää ACE:n estäjää käyttäneellä oli vuonna 2006 Suomen lääke-tilaston mukaan 56 euroa, ja AT-salpaajia käyttäneellä 296 euroa. Yhdistelmävalmisteet diureettien kanssa maksoivat vastaavasti 109 ja 317 euroa (1).

Verenvaineen hoidon aiheet ja tavoitearvot

Kohonneen verenvaineen Käypä hoito -suosituksen (2) mukaan lääkehoitoa suositellaan, jos systolinen painetaso on vähintään 160 mmHg tai diastolinen vähintään 100 mmHg. Lisäksi lääkehoito on aiheellinen verenvaineen ylittäessä tason 140/90 mmHg, jos potilaalla on diabetes, munuaissairaus, kohde-elinvaurioita tai kliinisesti merkittävä sydän- tai verisuonisairaus tai kyseessä on suuren riskin potilas. Diabeteksen Käypä hoito -suosituksen (3) ja Euroopan verenvaineyhdistyksen (ESH) ja Euroopan kardiologisen yhdistyksen (ESC) yhteisen suosituksen (4) mukaan diabetikon verenvainelääkitys tulisi aloittaa, jos verenvainee ylittää 130/80 mmHg.

Käypä hoito -suosituksen mukaisena tavoitteena on saada verenvainetaso alle 140/85 mmHg:iin, diabeetikolla alle 140/80 mmHg:iin (2). Diabeteksen eurooppalaiset hoitosuositukset ovat laskeneet tavoiterajan vieläkin alemmas, alle 130/80 mmHg:iin (3,4), mitä puoltaa juuri ilmestynyt ADVANCE-tutkimus (5). Tavoite on alle 130/80 mmHg myös, mikäli potilaalla on ei-diabeettinen munuaissairaus tai merkittävä proteinuria sekä uuden eurooppalaisen suosituksen (ESH/ESC) (4) mukaan potilailla, joilla on ollut joko aivohalvaus tai sydäninfarkti. Kotimittausten avulla määritettyjen verenvainearvojen tavoitetasot ovat 5/5 mmHg vastaanotolla mitattuja matalampia.

Lääkkeen valinta

Lääkkeetön hoito on kohonneen verenvaineen hoidon perusta. Tämä ei tällä hetkellä toteudu parhaalla mahdollisella tavalla, vaikka suolan käyttö onkin pitkällä aikavälillä selvästi vähentynyt ja kolesteroliarvot ovat laskeutuneet. Meitä kuitenkin uhkaa lihavuuden nopea yleistymisen (6).

Huolimatta siitä, että yhteiskunta käyttää kohonneen verenvaineen lääkehoitoon 200 miljoonaa euroa vuodessa, on hoidon toteutumisessa paljon toivomisen varaa (7). Kaksi kol-



2 ja 3) diureettia, verisuonia laajentavaa kalsiumkanavan salpaajaa, ACE:n estäjää tai AT-salpaajaa. Beetasalpaajan verenpainetta laskeva teho ei ole vanhuksilla paras mahdollinen, mutta sepelvaltimotaudissa sitä usein tarvitaan lääkityksessä. Äskettäin keskeytettiin HYVET-tutkimus, jossa verrattiin toisiinsa lumelääkettä ja indapamidia yli 80-vuotiailla potilailla. Tarvittaessa lääkitykseen lisättiin ACE:n estäjä perindopriili. Alustavien, vielä julkaisemattomien tulosten mukaan sekä kuolleisuus että sydäntapahtumat olivat vähäisempiä hoitoryhmässä. HYVET-tutkimus osoittaa, että iäkkäiden verenpainepotilaiden lääkehoito kannattaa.

ACE:n estäjä vai AT-salpaaja?

Verenpainelääke valitaan aina yksilöllisesti. Potilaille, joilla verenpainetauti on ainoa sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, ovat sekä ACE:n estäjät että AT-salpaajat hoidollisesti samanarvoisia muiden lääkeryhmien kanssa. Toi-

saalta joissakin tilanteissa ACE:n estäjiä ja AT-salpaajia suositetaan ainoana ensilinjan lääkkeinä, mutta milloin valita ACE:n estäjä ja milloin AT-salpaaja?

Sekä ACE:n estäjät että AT-salpaajat vaikuttavat reniini-angiotensiinialdosteronijärjestelmään (RAA-järjestelmä). Niiden verenpainetta laskevan tehon kestossa saattaa olla eroja, mutta itse verenpaineen lasku on kaikilla ollut karkeasti samansuuruinen. Molemmat parantavat kiistattomasti ennustetta sekä sydämen vajaatoiminnan että kohonneen verenpaineen hoidossa (12, 13,14), ACE:n estäjät myös sepelvaltimotaudissa (14).

Kohonneen verenpaineen hoidossa ACE:n estäjät vähentävät kiistattomasti kuolleisuutta ja sydäninfarktiin sairastumista (14). Sepelvaltimotautia estävää vaikutusta AT-salpaajilla ei ainoakaan vielä ole voitu osoittaa (14), sen sijaan on epäilty, että ne jopa pahentaisivat sepelvaltimotautia (16). Aivohalvauksen estossa AT-salpaajat ovat tehokkaampia kuin esimerkiksi beetasalpaajat (17), mutta mikään tutkimustieto ei osoita, että AT-salpaajat olisivat ACE:n estäjiä tehokkaampia.

AT-salpaajien on osoitettu hidastavan munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä diabeetikoilla (18), mutta tämän vaikutuksen ei ole osoitettu olevan ACE:n estäjää tehokkaampaa (19).

Sekä ACE:n estäjät että AT-salpaajat näyttävät hidastavan samanarvoisesti uuden diabeteksen kehittymistä verrattuna varsinkin beetasalpaajiin, mutta joissakin tutkimuksissa myös diureettiin (20). VALUE-tutkimuksessa (21) valsartaani esti diabeteksen kehittymistä myös amlodipiiniin verrattuna. Todennäköisesti tämä löydös on merkittävä erityisesti niillä metabolista oireyhtymää sairastavilla, joilla ei vielä ole diabetesta. ACE:n estäjät ja AT-salpaajat estävät ainakin diureetin edistävää vaikutusta diabeteksen kehittymiseen.

Eri verenpainelääkeryhmillä saattaa olla toisistaan poikkeava vaikutus sentraaliseen pulssipaineeseen (aortta), vaikka mansettipaine onkin sama. Beetasalpaajat näyttävät laskevan sentraalista painetta ACE:n estäjiä, AT-salpaajia ja kalsiumin estäjiä huonommin (22,23).

Suurissa satunnaistetuissa kaksois-sokkotutkimuksissa ACE:n estäjän

käyttö on jouduttu lopettamaan noin 10 %:lla osallistujista (11). Noin 70 % ACE:n estäjälääkityksen keskeytyksistä johtuu haittavaikutuksena ilmenneestä yskästä (12). Samoin kuin Suomessa, AT-salpaajien käyttö kuitenkin lisääntyy monissa muissakin maissa ACE:n estäjien käyttöä nopeammin. Esimerkiksi Britanniassa AT-salpaajien osuus RAA-järjestelmään vaikuttavista lääkeresepteistä kohosi vuosien 2003 ja 2007 välillä 25 %:sta yli 33 %:iin (11). AT-salpaajien haittavaikutusten vähäisyys ei voi olla tämän kehityksen ainoa syy.

Toistaiseksi AT-salpaajat eivät ole osoittautuneet ennustevaikutuksiltaan missään suhteessa ACE:n estäjiä paremmiksi, tosin niitä ei ole juurikaan vertailtu keskenään. Maaliskuussa 2008 julkaistavalla ONTARGET-tutkimuksella on tässä suhteessa hyvin kunnianhimoinen tavoite. Tutkimuksessa verrataan AT-salpaaja telmisartaanin ja ACE:n estäjä ramipriilin sekä niiden yhdistelmän tehoa estää kardiovaskulaarista sairastuvuutta ja kuolleisuutta suuren riskin joko normo- tai hypertensiivisillä (60 %) potilailla. Tutkimuksen suunnitelma on hyvin samankaltainen HOPE-tutkimuksen kanssa. HOPE-tutkimuksessa ramipriili osoittautui lumetta paremmaksi sydän- ja verisuonitapahtumien estossa suuren riskin potilailla. ONTARGET-tutkimuksessa on mukana 25 000 potilasta eri puolilta maailmaa, Suomesta noin 300 potilasta 10 keskuksista.

Yhteenveto

Toistaiseksi AT-salpaajat eivät ole osoittautuneet ennustevaikutuksiltaan missään suhteessa ACE:n estäjiä paremmiksi. Haittavaikutukset näyttävät tällä hetkellä olevan ainoa lääketieteellisesti perusteltu syy käyttää ACE:n estäjän asemesta hinnaltaan moninkertaista AT-salpaajaa. Haittavaikutuksista tavalisin on yskä, jota esiintyy tutkimusten mukaan merkittävänä noin 10 %:lla ACE:n estäjien käyttäjistä. Yskä ei kuitenkaan selitä AT-salpaajien käytön lisääntymistä. AT-salpaajia käytetään sydän- ja verisuonitautien hoidossa todellisuudessa huomattavasti enemmän kuin yskähaittavaikutuksen perusteella olisi odotettavissa.

Taulukko 4.

Kohonneen verenpaineen hoito erityistapauksissa (3,4). AT-salpaaja tulee kyseeseen, jos ACE:n estäjällä on saatu hyvä vaste, mutta se ei haittavaikutusten takia sovi. Joissakin tapauksissa niitä saatetaan käyttää yhdessä.

KOHONNEESEEN VERENPAINEESEEN LIITTYVÄ ELINVAURIO
Vasemman kammion hypertrofia: ACE:n estäjä, AT-salpaaja tai kalsiumkanavan salpaaja.

Oireeton ateroskleroosi: kalsiumkanavan salpaaja tai ACE:n estäjä.

Mikroalbuminuria: ACE:n estäjä tai AT-salpaaja.

Munuaisten vajaatoiminta: ACE:n estäjä tai AT-salpaaja.

KLIININEN TAPAHTUMA

Aiempi aivohalvaus: ACE:n estäjä tai AT-salpaaja, verenpaineen lasku tärkeää.

Aiempi sydäninfarkti: beetasalpaaja, ACE:n estäjä tai AT-salpaaja.

Sydämen vajaatoiminta: ACE:n estäjä, AT-salpaaja, diureetti, beetasalpaaja tai aldosteroniantagonisti.

Eteisvärinä: ACE:n estäjä, AT-salpaaja tai beetasalpaaja.

Loppuvaiheen munuaissairaus tai proteinuria:

ACE:n estäjä, AT-salpaaja tai loop-diureetti.

Äärisverenkierron sairaus: kalsiumkanavan salpaaja.

MUU SAMANAIKAINEN SAIRAUUS TAI TILA

Metabolinen oireyhtymä: ACE:n estäjä, AT-salpaaja, kalsiumkanavan salpaaja.

Diabetes: tärkeintä hyvä hoitotasapaino; mikä tahansa viidestä lääkeryhmästä. Kuitenkin lääkitykseen tulisi aina kuulua joko ACE:n estäjä tai AT-salpaaja.

Raskaus: labetaloli, beetasalpaaja, dihydropridiini kalsiumkanavan salpaaja (nifedipiini), metyyliidopa tai klonidiini.

Sepelvaltimotauti: ensisijaisesti beetasalpaaja.

Astma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus: diureetti, kalsiumkanavan salpaaja tai AT-salpaaja.

Kirjallisuutta

- 1 Suomen lääketilasto 2006. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos. Helsinki; Edita Prima Oy, 2007.
- 2 Kohonnut verenpaine (verkossa). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2002 (päivitetty 26.9.2005). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
- 3 Diabeteksen Käypä hoito -suositus (verkossa). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton lääkäriineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 29.10.2007. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
- 4 The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25:1105-87.
- 5 ADVANCE Collaborating Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829-40.
- 6 Laatikainen T, Tapanainen H, Alfthan G ym. FINRISKI 2002. Tutkimuksen toteutus ja tulokset I. Perusraportti. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja 2003; B 7.
- 7 Meriranta P, Tikkanen I, Kumpusalo E ja työryhmä. Verenpainepotilas terveyskeskuksessa: hoitotulokset paranemassa. Suom Lääkäril 2004;59:3253-8.
- 8 Neuvonen P, Tilvis R. Diureetit ovat eturivin verenpainelääkkeitä. Suom Lääkäril 2005;60:2348-51.
- 9 Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. BMJ 1995;311:293-5.
- 10 Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. Clin Ther 1998;20:1-11.
- 11 The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care: partial update. Royal College of Physicians, 2006. ss. 1-94.
- 12 Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S ym. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. Lancet 2003;362:772-6.
- 13 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure: Collaborative Group on ACE inhibitor Trials. JAMA 1995;273:1450-6.
- 14 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003;362:1527-35.
- 15 Latini R, Maggioni A, Flather A, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Circulation 1995;92:3132-7.
- 16 Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Eur Heart J 2005;26:2381-6.
- 17 Dahlöf B, Devereux Rb, Kjeldsen SE ym. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
- 18 Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. BMJ 2004;329:828.
- 19 Barnett AH, Bain SC, Bouter P ym. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004;351:1952-61.
- 20 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369:201-7.
- 21 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M ym. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022-31.
- 22 Williams B, Lacy PS, Thom SM ym. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113:1213-25.
- 23 Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in the hypertensive patient: a comparison with atenolol. Hypertension 2001;38:922-6.

Ilkka Kantola

sisätautien erikoislääkäri
dosentti, hallinnollinen
osastonylilääkäri
TYKS, sisätautien klinikka
ilkka.kantola@tyks.fi

Raimo Kettunen

dosentti, ylilääkäri
Päijät-Hämeen keskussairaala,
sisätautiklinikka
Lääkehoidon asiantuntijaryhmän
jäsen, Lääkehoidon kehittämiskeskus
ROHTO
raimo.kettunen@phsotey.fi