



ZĀĻU KOMBINĀCIJAS, MIJEDARBĪBA UN BLAKNES KARDIOVASKULĀRAS SISTĒMAS SLIMĪBU TERAPIJĀ

Rūdolfs Vilde,

RSU Medicīnas fakultātes students

Andris Skride,

ārsts kardiologs

Latvijā, tāpat kā pārējā rietumu pasaulē, galvenais nāves cēlonis ir mirstība no sirds un asinsvadu slimībām. Slimību profilakses un kontroles centra informācija liecina, ka 2012. gadā Latvijā reģistrēti vismaz 56 000 jaunu sirds un asinsvadu slimību pacientu līdzās ģimenes ārstu uzskaitē esošiem vairāk nekā 304 122 Latvijas iedzīvotājiem, kurus ģimenes ārsti novēroja dinamiskā kardiovaskulāru slimību dēļ (1).

Pamanot pirmos kardiovaskulāras slimības simptomus, riska faktoros iespējams koriģēt ar dzīvesveida un uztura pārmaiņām, tomēr visbiežāk pa-

cientiem nepieciešama arī farmakoloģiska ārstēšana. Izņemot akūtas situācijas, šo terapiju pacienti saņem ambulatoriski. Turpmāk aplūkotas sirds un asinsvadu slimību farmakoterapijā biežāk izmantotās medikamentu grupas. Šo grupu medikamentus dažādā kombinācijā iespējams izmantot biežāko kardiovaskulāro slimību ambulatoriskā ārstēšanā, kā arī primārā un sekundārā profilaksē. Tomēr līdztekus efektīvām medikamentu kombinācijām iespējamas neracionālas, mijiedarbībā bīstamas un pacientiem ar blakusslimībām kontrindicētas kombinācijas. Medikamenti norādītās biežākās blaknes raksturīgas visai preparātu grupai. Jāņem vērā, ka katram preparātam ir atšķirīga ķīmiskā struktūra, tāpēc blaknes un to intensitāte variē, tāpat katram medikamentam raksturīga individuālā nepanesība, kas saistīta gan ar zāļu aktīvo vielu, gan formveidē pievienotām

palīgvielām.

Vispirms analizēsim arteriālās hipertensijas terapiju. **Arteriāla hipertensija**, kas ir kardiovaskulāru notikumu riska faktors, pērn Latvijā diagnosticēta 22 000 pacientu. Parasti pirmās kārtas zāles arteriālās hipertensijas ārstēšanā ir **angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI)**, hipertensijas ārstēšanai ieteicami perindopriils un ramipriils. Bez tam AKEI tiek lietoti arī koronārās sirds slimības terapijā, lai mazinātu kardiālo notikumu risku pacientiem pēc miokarda infarkta, un tie ir īpaši efektīvi hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā. Atsevišķi ramiprila indikācija ir arī glomerulāra diabētiska nefropātija, pat ja slimnieka asinsspiediens nav paaugstināts (2). Kādas ir blakusslimības un stāvokļi, kuru gadījumā AKE inhibitoru lietošana kontrindicēta? Tāda ir iedzimta vai idiopātiska angioedēma vai angioedēma anamnēzē, ko izraisījuši

iepriekšēja terapija ar AKEI (3). Šie līdzekļi kontrindicēti arī slimniekiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozī. Zāļu lietošana nav piemērota grūtniecēm, jo tās var izraisīt oligohidramniju, kā sekas ir defektīva augļa attīstība (4). Īpaša piesardzība AKEI lietošanā jāievēro pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem.

Raksturīga blakne ir sauss klepus, kura cēlonis ir alerģiska reakcija pret AKEI izraisīto bradikinīna uzkrāšanos. Klepus izzūd, pārtraucot preparāta lietošanu. Šās blaknes gadījumā ieteic AKEI aizstāt ar angiotensīna receptoru blokatoriem (5). Paralēla AKEI un citu renīna – angiotensīna – aldosterona sistēmu kavējošu medikamentu lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un nieru funkcijas pavājināšanās risku.

Pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku vai ievērojami paaugstinātu asinsspiedienu terapijas efekta palielināšanai lieto kombinēto terapiju (6). **Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus ieteicams kombinēt ar diurētiskiem preparātiem – hipotiazīdu vai metaboliski neaktīvo indapamīdu**, kas to padara par labu izvēli. Kombinācija ir veiksmīga un efektīva, AKEI kavē renīna – angiotensīna – aldosterona sistēmu, bet diurētikas to aktivē. AKE inhibitoru lietošana var paaugstināt kālija līmeni serumā, bet diurētiskie līdzekļi to izvada. Jāatzīmē, ka zāļu mijiedarbība var radīt pirmās devas hipotensiju, tāpēc vēlamās pacientam pirmo devu ieņemt vakarā. Ieteicama kombinācija ir arī AKEI ar kalcija kanālu blokatoriem – tā nodrošina sinerģisku asinsvadu protekciju, pie tam AKEI mazina kalcija antagonistu izraisītu tūsku (7). Šo preparātu mijiedarbībai praktiski nepastāv blaknes, tomēr jānorāda, ka abu grupu galvenā darbība – vazodilatācija, lietojot kombināciju, pastiprinās.

Ja divu preparātu kombināciju lietošana nesasniedz noteikto asinsspiedienu, izvēlētai kombinācijai pievieno trešo medikamentu (8). **Ieteic kombinēt AKE inhibitoru ar diurētiku indapamīdu un dihidropiridīnu kalcija antagonistu amlodipīnu**, jo medikamenti šādā kom-

binācijā savā starpā neitralizē blaknes un savstarpēji pastiprina antihipertensīvo darbību.

Otrās kārtas līdzekļu kombinācijas arteriālās hipertensijas ārstēšanai ir bēta adrenoblokatori kombinācijā ar diurētiskām un dihidropiridīnu kalcija antagonistiem. Bēta blokatoru lietošanā piesardzība jāievēro pacientiem ar obstruktīvām elpceļu slimībām, bronhu hipersensitivitāti iespējamo bronhu spazmu dēļ un otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulārās vadīšanas traucējumiem (9). Diurētikas mazina simptomus pacientiem ar sirds mazspēju, kuras bēta blokatoru lietošana sākumā var saasināt, tomēr šī kombinācija nav piemērota pacientiem ar augstu cukura diabēta risku, jo tai ir negatīva ietekme uz insulīnrezistenci. Pieļaujams arī kombinēt bēta adrenoblokatorus ar kalcija antagonistiem no dihidropiridīnu grupas, jo kombinācija ar nedihidropiridīniem saistāma ar hipotensijas un bradikardijas risku (10).

Tagad aplūkosim vienu no biežāk sastopamām sirds un asinsvadu slimībām, kuras ārstēšana noris pamatā ambulatoriski – koronārās sirds slimības biežāko formu – **stabilu stenokardiju**. Tās ārstēšana balstās uz dzīvesveida maiņu, riska faktoru kontroli un farmakoloģisku ārstēšanu, kurā izmanto vairāku grupu preparātu kombināciju (11). Šās terapijas mērķis ir uzlabot pacientu pašsajūtu, mazinot simptomus, kā arī mazināt kardiovaskulāru notikumu risku (12). Galvenie farmakoloģiskās terapijas stūrakmeņi ir antiagreganti (acetilsalicilskābe) un statīni. Acetilsalicilskābe mazina kardiovaskulāru notikumu risku stabilas un nestabilas stenokardijas pacientiem par 25%, tas indicēts arī insulta un išēmijas lēkmju profilaksei. Pacientiem ar akūtām kuņģa un zarnu trakta čūlām, asinsreces traucējumiem un aknu vai nieru mazspēju tā lietošana ir kontrindicēta. Otrs farmakoloģiskās stenokardijas terapijas stūrakmens ir **statīni**, kuru lietošanas terapeitiskais efekts ir zema blīvuma lipoproteīnu līmeņa samazināšana, kas klīniski nozīmē kardiovaskulāras sa-

slimstības un mirstības samazināšanu. Statīniem iespējamās nopietnas, bet reti sastopamas blaknes – mialģija, miozīts un rabdmiolīze, ko pierāda paaugstināts kreatīnīnāzes līmenis. Tāpēc jāpievērš uzmanība statīnu lietošanas blakņu "brīdinājuma zīmēm" – sāpēm locītavās un muskuļos, lokālam jutīgumam un iepriekš nenovērotam nogurumam (13). **Acetilsalicilskābes un statīnu kombinācija** ir ieteicama ar efektīva saslimstības un mirstības mazināšanā, medikamentu mijiedarbībai nav klīniski nozīmīgu blakņu, tomēr jānorāda, ka tā nav piemērota grūtniecības un zīdīšanas periodā. **Pamatpreparāts stabilas stenokardijas ārstēšanā ir arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori**, kuras vairumam pacientu pievieno statīnu un aspirīna terapijai, iegūstot efektīvāku kardiovaskulāru notikumu profilaksi, īpaši nozīmīgi tas ir pacientiem ar cukura diabētu vai iepriekšēju miokarda infarktu. Šo medikamentu mijiedarbībai nav klīniski nozīmīgu blakņu, kuru risks pārsniegtu terapeitisko efektu, tomēr lielākas acetilsalicilskābes devas lietošana vienlaikus ar AKEI var nedaudz mazināt pēdējo antihipertensīvo efektu (14), kas jāņem vērā stenokardijas pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu. Slimniekiem ar miokarda infarktu anamnēzē terapijai pievieno **bēta blokatorus**, jo tie labi kontrolē slodzes ierosinātu stenokardiju, ierobežo išēmiskas epizodes, kā arī kavē miokarda nelabvēlīgu remodelāciju, pie tam pozitīvi mijiedarbojas ar iepriekš minētiem zāļlīdzekļiem. Stabils stenokardijas pacientiem ar t.s. vecu miokarda infarktu, kurim kreisā kambara izviedes frakcija ir <40% (<35%), lai gan tiek saņemta kombinēta statīnu, acetilsalicilskābes, AKE inhibitoru un bēta adrenoblokatoru terapija, ordinējami arī **aldosterona antagonisti**, ja vien pacientam nav nieru disfunkcija vai paaugstināts kālija līmenis plazmā. Aldosterona antagonisti mazina sirds mazspējas progresiju, mirstību un nelabvēlīgu miokarda remodelāciju. Tomēr to lietošana saistās ar blakņu – hiperkaliēmijas un ginekomastijas

risku (15). Lai gan lietošana paralēli AKEI saistāma ar hiperkaliēmijas risku, no mijiedarbības viedokļa aldosterona antagonistu lietošana kopā ar citiem stabilas stenokardijas ārstēšanā izmantotiem medikamentiem ir droša.

No sirds ritma traucējumiem visbiežāk sastop **priekškambaru mirdzēšanu** jeb **mirdzaritmiju**. Tās terapijas būtība ir trombembolijas profilakse, simptomātikas mazināšana, mirstības un kardiovaskulāru notikumu un sirds mazspējas riska ierobežošana. Ārstēšana ar farmakoloģiskiem līdzekļiem balstās uz **antikoagulantu terapiju un frekvences kontroli**. Ritma kontroli ar medikamentiem lieto tikai tad, ja adekvāta frekvences kontrole nav efektīva, tādēļ tā šeit nav apskatīta. Priekškambaru fibrilācija palielina išēmiska insulta risku pat 5 reizes, tādēļ terapijā pamatā izmanto perorālos antikoagulantus – varfarīnu, rivaroksabānu un dabigatrānu, kura galvenā priekšrocība ir pieejams antidots. Antikoagulantu lietošanas nepieciešamību vērtē pēc CHA₂-DS₂-VASc skalas. Lietošana ir ļoti ieteicama, ja rezultāts ir vismaz viens punkts, un absolūti indicēta, ja rezultāts ir lielāks par 2.

Kontraindikācijas antikoagulantu lietošanā ir pacientiem ar nekontrolētu arteriālu hipertensiju, stāvokļiem, kas rada palielinātu hemorāģijas risku. Tā sauktiem jauniem perorāliem antikoagulantiem kontraindikācija ir arī ļoti mazināts GFā. Biežākā novērotā medikamentu blakne ir asiņošana, tādēļ pirms lietošanas asiņošanas risks tiek vērtēts ar HASE-BLED skalu. Risku uzskata par augstu, ja rezultāts ir vismaz 3 punkti, tomēr tas nav iemesls, lai netiktu ordinēta antikoagulantu terapija (16). Otrs priekškambaru mirdzēšanas farmakoterapijas balsts ir frekvences kontroles medikamenti, kuru mijiedarbība ar antikoagulantiem uzskatāma par drošu. Tos lieto gan monoterapijā, gan kombinēti, individuāli piemēklējot pacientam, ņemot vērā individuālos faktorus un blakusslimības. Viens no galveniem izvēles preparātiem saskaņā ar vadlīnijām ir bēta adrenoblokators metoprolols

(bet pieļaujama arī citu selektīvu BAB ordinēšana), kura lietošana nevēlama pacientiem ar otrās un trešās pakāpes atrioventrikulārās vadīšanas traucējumiem un klīniski manifestētu sirds mazspēju, jo bēta adrenoblokatoru darbība ir bradikardizējoša.

Bradikardizējoša darbība ir arī nedihidropiridīnu grupas kalcija antagonistiem verapamilam un diltiazēmam, kuri indicēti priekškambaru mirdzēšanas ārstēšanai, ja vien pacientiem nav otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulārās vadīšanas traucējumi, smaga sirds mazspēja vai supraventrikulāra tahiaritmija ar papildu vadīšanas ceļiem. Pozitīvās inotropiskās un negatīvās hronotropiskās darbības dēļ priekškambaru mirdzaritmijas terapijā lieto sirds glikozīdu **digoksīnu**, kura indikācijas ir arī sirds mazspēja. Digoksīna terapija nav piemērota pacientiem ar kambaru aritmiju un Volfa-Pārkinsona-Vaita sindromu. Lietošana kontraindicēta slimniekiem ar hipertrofisko obstruktīvo kardiomiopātiju, atrioventrikulārās vadīšanas traucējumiem (II-III pakāpes) un glikozīdu izraisītu aritmiju (17). Lai gan digoksīna terapeitiskā indikācija ir arī aritmiju ārstēšana, viena no iespējamām kardiālām blaknēm ir aritmijas un ventrikulāru ekstrasistolu rašanās.

No pirmās kārtas līdzekļiem frekvences kontrolei minams arī **amiodarons** – antiaritmisks līdzeklis, kura tiešas indikācijas ir supraventrikulāras aritmijas, arī priekškambaru fibrilācijas, ārstēšana. Kontraindicēta amiodarona lietošana ir pacientiem, kuru blakusslimības rada sinusa mezgla darbības apstāšanās risku (18). Lietojot amiodaronu ilgstoši, pacientiem jākontrolē TSH līmenis asinīs, jo medikaments var izraisīt vairogdziedzerā hiper- vai hipofunkciju, ilgstoša lietošana var izraisīt mikronogulsnes radzenē. Vērtējot tikko apskatīto medikamentu kombinēšanu, tā jāpamato ar individuālu konkrētā pacienta riska un ieguvuma vērtēšanu. Visiem biežāk lietotiem frekvences kontroles medikamentiem ir bradikardizējoša darbība, tādēļ jebkura BAB, kalcija antagonistu, digoksīna un amiodarona kombinācija var pastiprināt

bradikardiju, pārmerīgi samazināt atrioventrikulārās pārvades ātrumu, negatīvi iespaidot sirds automatismu. Bēta blokatoru kombinācija ar kalcija kanālu blokatoriem var radīt hipotensiju (19). Tādēļ, lietojot šos medikamentus kombinācijā, parasti jāpiemeklē mazināta sirds glikozīdu deva, jāvērtē potenciālās terapeitiskais labums no kombinētas medikamentu lietošanas pretstatā iespējamam riskam. 

Vēres

1. *Slimību profilakses un kontroles centra veselības datu analīze "Latvijas iedzīvotāju veselība 2000 – 2012.*
2. Purviņš I., Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija.* ZIC, 2011; 510 – 513.
3. Purviņš I., Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija.* ZIC, 2011; 85.
4. William O. Cooper, M.D., M.P.H. et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *N Engl J Med*, 2006; Jun 8 (pilns teksts – <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa055202#t=article>)
5. Kalvelis A. *Kardioloģija.* R., 2014; 34 – 35.
6. The 2013 guidelines on hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2009; 2190 (pilns teksts – <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/28/2159.full.pdf>)
7. Purviņš I., Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija.* ZIC, 2011; 507.
8. The 2013 guidelines on hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2009; 2191 (pilns teksts – <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/28/2159.full.pdf>)
9. Purviņš I., Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija.* ZIC, 2011; 502.
10. Kalvelis A. *Kardioloģija.* R., 2014; 37 – 39.
11. Prof. Andrejs Ērglis, prof. Andrejs Kalvelis, asoc. prof. Oskars Kalējs, Dr. Sanda Jēgere, *Latvijas Kardiologu biedrības 2010. gada pavasara konsensus dokuments. Ātriju mērģošanas ārstēšana; 6 (pilns teksts – http://www.kardiologija.lv/files/afib_rekomendacijas_1105-1.pdf)*
12. Kalvelis A. *Kardioloģija.* R., 2014; 118.
13. Kalvelis A. *Kardioloģija.* R., 2014; 63.
14. Tatro D. S. *Drug interaction facts 2014.* Walters Kluwer Health, 2014; 11.
15. Purviņš I., Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija.* ZIC, 2011; 533.
16. Kalvelis A. *Kardioloģija.* R., 2014; 221.
17. Purviņš I., Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija.* ZIC, 2011; 465.
18. Purviņš I., Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija.* ZIC, 2011; 486.
19. Tatro D. S., *Drug interaction facts 2014.* Walters Kluwer Health, 2014; 356.