

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; Nooruse 1, Tartu 50411; e-post: sam@sam.ee
Ravimiinfo Bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.sam.ee/945>

Sõltumatu väljaanne
Oktoober 2006 nr. 40

Selles numbris:

II tüüpi diabeedi ravimid
Neuroleptikumid: QT- intervalli pikenemine ja rütmihäired

II TÜÜPI DIABEEDI RAVIMID

II tüüpi suhkurtõve levimus on viimastel aastatel sedavõrd kasvanud, et haigust kirjeldatakse kui epideemiat. Sagenemise põhjuseks on elanikkonna vananemine, ülekaalulisus ja vähene füüsiline aktiivsus. Arenenud riikides on diabeedi levimusmäär ligikaudu 6% ning 90% sellest moodustab II tüüpi suhkurtõbi. Murettekitav suundumus on diabeedi esinemissagedus ülekaaluliste teismeliste hulgas – hiljutise ülevaate kohaselt esineb neist 4%-l diabeet ning 25%-l on glükoositaluvus häirunud. Diabeedi tüsistusteks on aterogeneesi kiirenemisest tulenevad mikro- ja makrovaskulaarsed haigused. II tüüpi diabeedi korral on kardiovaskulaarne haigestumus 2...4 korda kõrgem kui mittediabeetikuil ning 70% II tüüpi diabeediga patsientidest sureb kardiovaskulaarsetel põhjustel.

Diabeedi diagnoosimisel kasutatakse 1999. aastast pärinevaid WHO kriteeriume: plasma glükoosisisaldus tühja kõhuga üle 7,0 mmol/l või üle 11,1 mmol/l 2 tundi peale glükoosikoormust. Hüperglükeemia tekkemehhanismideks II tüüpi diabeedi puhul on insuliiniresistentsus, maksa glükoosi produktsiooni suurenemine ja insuliini sekretsiooni vähenemine.

II tüüpi diabeedi ravi eesmärgiks on haiguse tüsistuste ärahoidmine. Kuna kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkes on kesksel kohal insuliiniresistentsus, on peamised ravimeetodid suunatud kudede insuliintundlikkuse tõstmisele. Osaks ravist on alati elustiili muutus, st mõõdukas füüsiline koormus ja kehakaalu normaliseerimine ülekaalulisuse puhul. Kaalulangetamise realistlik eesmärk on 1...2 kilogrammi kuus. Kui dieedist ja elustiilimuutustest ei piisa veresuhkruväärtuste normaliseerimiseks, on intensiivse farmako-teraapiaga võimalik vähendada retinopaatia, nefropaatia ja mitmete kardiovaskulaarsete tüsistuste tõenäosust. Lisaks vere glükoositaseme normaliseerimisele (glükohemoglobiini osakaal alla 6,5...7,0%) on oluline ka düslipideemia ja kõrgeenenud vereõhu adekvaatne ravi.

Kasutuselolevad diabeediravimid suurendavad insuliini sekretsiooni (sulfonüüluurea derivaadid, repagliniid, nategliniid), parandavad insuliin tundlikkust (tiasolidiindioonid) või tõhustavad insuliini toimet vähendades maksa glükoosi-

produktsiooni ja suurendades glükoosi kasutamist kudedes (metformiin). Alfa-glükosidaasi inhibiitorid aeglustavad glükoosi imendumist seedetraktist ning uuemad subkutaanselt manustatavad ravimid, pramlintiid ja eksenatiid, suurendavad erinevate mehhanismide läbi küllastustunnet ning vähendavad postprandiaalset hüperglükeemiat.

Suukaudsed ravimid vähendavad monoteerapiana glükohemoglobiini kontsentratsiooni 1...2%. Esmavalikuna kasutatakse ravimeid, mille puhul on tõestatud diabeedi tüsistuste tekke tõenäosuse vähendamine (metformiin, sulfonüüluurea derivaadid), ent sageli on vaja kasutada kombinatsioonravi.

Sulfonüüluurea derivaadid

Sulfonüüluurea derivaadid sulgevad pankrease beetarakkude membraani kaaliumikanalid, mis viib insuliini sekretsiooni suurenemisele. Kasutusel on nn teise põlvkonna ravimid, mille efektiivsuses ei ole erinevusi, kuid mille toimeaeg ja seeläbi annustamine erinevad. Pikaajalisel kasutamisel, kui patsiendi beetarakkude arv ja funktsioon väheneb, nõrgeneb ka nende ravimite toime (ravitoime lakkab ligikaudu 5...10%-l patsientidest aastas). Kui sulfonüüluurea derivaadi toime väheneb, tuleb ravile lisada teise toimet mehhanismiga ravim.

Peamiseks kõrvaltoimeks on hüperglükeemia, mille oht on suurem vanuritel ning neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel, samuti

kehakaalu mõõdukas tõus. Eestis kasutusel olevate selle rühma ravimite ohutuses ei ole erinevusi. Raseduse korral on need ravimid vastunäidustatud ning tuleb üle minna insuliinravile.

Repagliniid, nategliniid

Repagliniidi ja nategliniidi struktuur erineb sulfonüüluureast, kuid nad seostuvad beetarakkude samade ATP-tundlike kaaliumikanalitega ning suurendavad insuliini vabanemist. Repagliniid on glükosüleeritud hemoglobiini osakaalu langetamisel ligikaudu sama tõhus kui sulfonüüluurea rühma ravimid, nategliniidi efektiivsus on veidi väiksem. Mõlemad ravimid imenduvad kiiresti ning saavutavad plasmakontsentratsiooni maksimumi 30...60 minutiga. Neid tuleb võtta enne igat toidukorda. Repagliniid, mis kahjutustatakse maksas, on neerupuudulikkuse puhul alternatiiviks sulfonüüluurea derivaatidele. Neid ravimeid saab ka vajadusel kombineerida metformiini või tiasolidiindiooniga.

Kuigi andmed on piiratud, on hüpoglükeemia esinemissagedus nende ravimite puhul ilmselt madalam kui sulfonüüluurea rühmal. Kuna mõlema metabolism kulgeb vähemalt osaliselt tsütokroom p450 isovormi CYP3A4 vahendusel, võivad selle ensüümi inhibiitorid nende kontsentratsiooni suurendada ning ensüümi indutseerijad (nt rifampitsiin) vähendada. Loomkatsetes on neil ravimitel embrüotoksiline toime ning kasutamine raseduse puhul on vastunäidustatud.

Metformiin

Metformiini peamiseks toimeks on maksa glükoosiproduktiooni vähendamine ning tema toime tugevus glükohemoglobiini suhtes on sarnane sulfonüüluureatele. Lisaks antidiabeetilisele toimele langetab metformiin androgeenitaset seerumis, mis võib polütsüstilise munasarja sündroomi puhul suurendada ovulatsioonide arvu.

Metformiin ei põhjusta reeglina kõrvaltoimena hüpoglükeemiat. Erinevalt enamusest teistest diabeediravimitest ei põhjusta metformiin kehakaalu tõusu ning võib pigem põhjustada 2...3 kilogrammist kaalukaotust. Kaalukaotuse üheks võimalikuks põhjuseks on metformiini sagedased seedetrakti kõrvaltoimed (metallimaitse suus, iiveldus, kõhulahtisus ja -valu), mille tekke tõenäosust vähendab annuse aeglane suurendamine ning ravimi võtmine koos toiduga. Väga harva esineb tõsise kõrvaltoimena laktatsidoos (alla 3 juhu 100 000 patsiendi kohta), mille vältimiseks on ravim vastunäidustatud neerufunktsiooni häire, südame- või maksapuudulikkuse, suurte löikuste, alkoholismi ja enamasti raseduse korral. Kuna joodi sisaldavad röntgenkontrastained võivad neerufunktsiooni ajutiselt halvendada, tuleb metformiini kasutamine sellise protseduuri päeval lõpetada ning taas alustada

selle kasutamist 48 tundi pärast protseduuri alles pärast neerufunktsiooni hindamist.

Tiasolidiindioonid

Pioglitason ja rosiglitason suurendavad rasvkoe, skeletilihaste ja maksa insuliinitundlikkust ning nende maksimaalne toime saabub 6...14 nädalaga. Mõlemat võib vajadusel kasutada kombinatsioonis metformiini või sulfonüüluurea derivaadi või mõlemaga. Kombineerimine insuliiniga on võimalik, ent sel puhul on täheldatud südame-puudulikkuse juhte, mis võivad olla seotud kombinatsioonravi kasutamise ja kehakaalu olulist suurenemist.

Tiasolidiindioonid tõstavad 10-20% ulatuses HDL kolesterooli taset, langetavad triglütseriidide taset ja parandavad endoteeli funktsiooni.

Esimene tiasolidiindioon troglitasoon põhjustas raskeid maksakahjustusi ning selle kasutamine lõpetati. Uuemate ravimite hepatotoksilisus on väiksem, ent see on üheks nende oluliseks kõrvaltoimeks ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb jälgida enne ravi alustamist ning perioodiliselt selle ajal. Neid ravimeid ei tohi kasutada maksahaigusega patsientidel või kui ALT aktiivsus on 2,5 korda või rohkem üle referentsväärtuse ülemise piiri. Teised tavalised kõrvaltoimed on kehakaalu suurenemine (2..3 kilo aastas) ja vedelikupeetus, mis harva võib viia südamepuudulikkuse avaldumiseni. Loomkatsetes pidurdasid tiasolidiindioonid loote kasvu ning nende kasutamine raseduse ajal ei ole lubatud.

Alfa-glükosidaasi inhibiitorid

Akarboos ja miglitool (ei ole Eestis laialt kasutusel) vähendavad peensooleseina alfa-glükosidaasi toimet ning mõjutavad seega süsivesikute hüdrolyüüsi ja aeglustavad glükoosi ja teiste monosahhariidide imendumist. Ravimeid võetakse koos toiduga postprandiaalse hüperglükeemia vähendamiseks.

Osmootse toime ja bakteriaalse fermentatsiooni tõttu põhjustavad need ravimid kõhuvalu, kõhulahtisust ja -puhitust ning paljud patsiendid lõpetavad ravi kõrvaltoimete tõttu. Ravi alustamine mõõduka annusega võib kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust vähendada. Akarboosi suuri annuseid on seostatud maksaensüümide aktiivsuse tõusuga ning üliharva maksapuudulikkuse tekkega. Alfa-glükosidaasi inhibiitorid ei põhjusta hüpoglükeemiat, ent võivad selle riski suurendada, kui neid kasutatakse koos sulfonüüluurea derivaadi või insuliiniga. Need ravimid on vastunäidustatud soolehaigustega patsientidel.

Kombinatsioonravi ja süstitavad ravimid

Kuna II tüüpi diabeet on progresseeruv haigus, on ravi käigus vaja sageli lisada raviskeemi teine või kolmas ravim. 3 aastase ravi järel vajavad pooled patsiendid ning 9 aasta järel $\frac{3}{4}$ patsientidest vähemalt

kahte ravimit. Lisaravim valitakse erineva toime mehhanismiga. Sagedasimaks kombinatsiooniks on metformiin koos mõne sulfonüüluurea rühma ravimiga, samuti kombineeritakse tiasolidiindiooni metformiini või sulfonüüluurea derivaadiga. Üldiselt tuleks ravimite annused tiitrida eraldi ravimvorme kasutades ning seejärel soovi korral üle minna kombinatsioonpreparaadile, kus ühes tablettis on koos mitu ravimit. Vajadusel lisatakse kolmas suukaudne ravim või alustatakse ravi eksenatiidi või insuliiniga. Insuliinravi alustamisega ei tohi suukaudse ravi ilmse ebaefektiivsuse korral viivitada. Insuliinravi peamised kõrvaltoimed on hüpotglükeemia, mis esineb II tüüpi diabeedi puhul palju (ligikaudu 20 korda) harvem kui I tüüpi diabeedi puhul, ja kehakaalu tõus.

Kokkuvõte

Enamuse farmakoterapiat vajavate patsientide mõistlikuks esimeseks ravimiks on metformiin või

sulfonüüluurea derivaat. Tiasolidiindioon (rosiglitason või pioglitason) on samuti monoterapiiana piisavalt efektiivsed, ent nende pikaajalise kasutamise mõju kohta on vähem andmeid ning nad on kallid. Repagliniidi annustamine on tüsilikum, ent ta on alternatiiviks neerupuudlikkuse või väga ebaregulaarse toitumisharjumuse puhul. Kui monoterapiat ei anna piisavat toimet, tuleb lisada erineva toime mehhanismiga teine ravim. Kui kaksikravist ei piisa, lisatakse kolmas suukaudne ravim või insuliin (insuliini ei ole mõistlik kombineerida insuliinisekretsiooni suurendamise kaudu toimivate ravimitega). Oluline on mitte viivitada insuliinravi alustamisega, kui suukaudne ravim ei taga ravieesmärgi saavutamist. Lisaks veresuhkru taseme normaliseerimisele tuleb hoolikalt jälgida teisi kardiovaskulaarset riski suurendavaid faktoreid (düsliipideemia, kõrgeenenud vererõhk) ning vajadusel rakendada ravi.

Eestis müügiluba omavad suukaudsed diabeediravimid.

Ravim	Annustamine	Toimeaine sisaldus
Biguaniidid		
Metformiin	500...1000mg 2...3 korda päevas	500mg, 850mg, 1000mg
Sulfonüüluurea derivaadid		
Glibenklamiid	2,5...10mg 1...2 korda päevas, max ööpäevane annus 15mg	3,5mg, 5mg
Glipisiid	5...20mg 1 kord päevas	5mg, 10mg
Gliklasiid	30...80mg 1...2 korda päevas, max ööpäevane annus 320mg	30mg, 80mg
Glimepiriid	1...6mg 1 kord päevas	1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 6mg
Tiasolidiindioonid		
Rosiglitason	4...8mg 1...2 korda päevas, max ööpäevane annus 8mg	1mg, 2mg, 4mg, 8mg
Pioglitason	15...45mg 1 kord päevas	15mg, 30mg, 45mg
Glitiniidid		
Repagliniid	0,5...4mg 1...3 korda päevas, max ööpäevane annus 16mg	0,5mg, 1mg, 2mg
Nategliniid	60...120mg 3 korda päevas	60mg, 120mg, 180mg
Kombinatsioonpreparaadid		
Metformiin+glibenklamiid	500+2,5mg...1000+5mg 1...3 korda päevas, max ööpäevane annus 3000+15mg	500+2,5mg, 500+5mg
Metformiin+rosiglitason	algannus 2000+4mg ööpäevas, max ööpäevane annus 2000+8mg	500+1mg, 500+2mg, 1000+2mg, 1000+4mg

Kasutatud kirjandus

1. Anon. *Drugs for Diabetes. Treatment Guidelines from The Medical Letters* 2005;3(36):57-62
2. Stumvoll M jt. *Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy. Lancet* 2005;365:1333-46
3. Nathan DM. *Initial Management of Glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine* 2002;347(17):1342-9

NEUROLEPTIKUMID: QT-INTERVALLI PIKENEMINE JA RÜTMIHÄIRED

Neuroleptikumide kõige paremini tuntud kõrvaltoimeteks on ekstrapüramidaalsed häired (parkinsonismi sümptomid, düstoonia, akatiisia, hilisdüskeesia), mida uuema põlvkonna atüüpilistel antipsühhootikumidel esineb vanematest ravimitest harvem. Viimasel ajal on enam kõneainet pakkunud nende ravimite

kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed: QT-intervalli pikenemine ja rütmihäired (sh Torsades de pointes), mis tekivad suurema tõenäosusega patsientidel, kellel kaasub südamehaigus või kes kasutavad samaaegselt teisi QT-intervalli pikendavaid ravimeid.

Tioridasiin oli esimene neuroleptikumidest, millel 2000. aastal tõestati seos ravimi kasutamise ning QT-intervalli pikenemise, südame rütmihäirete ja äkksurmadega. Seoses sellega otsustas tootja lõpetada selle turustamise kogu maailmas alates 2005. aastast.

Tioridasiini kasu/riski suhte ebasoodsaks muutmise tingitult algatas Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse töögrupp (*Pharmacovigilance Working Party*) ka teiste neuroleptikumide kardiale ohutuse (QT-intervalli pikenemise) hindamise.

Hinnangu koostamisel kasutati erinevaid allikaid: eksperimentaalsed andmed, kliinilised uuringud, kirjandusallikad, turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed, metaanalüüsid ja epidemioloogilised andmed iga ravimi kohta. Lisaks esitasid iga ravimi müügiloa hoidjad aruanded kardiotoksilisuse kohta. Hinnangu lõpparuandes jagati ravimid kolme rühma vastavalt sellele, kas tõendusmaterjal kardiotoksilisuse kohta on olemas või mitte:

1) dokumentatsioon puudub; 2) tõendusmaterjali on teatud määral; 3) tõendusmaterjali on palju.

Kardiotoksilisuse alusel jaotatud neuroleptikumid (paksus kirjas Eestis müügiluba omavad ravimid).

Kardiotoksilisuse kohta ei ole andmeid	Kardiotoksilisuse kohta on teatud hulk andmeid	Kardiotoksilisuse kohta on palju tõendusmaterjali
Loksapiin	Amisulpride (Solian)	Haloperidool (Haloperidol Richter)
Oksüpertiin	Benperidool	Pimosiid
Perfenasiin	Kloorpromasiin	Sertindool (Serdolect)
Pipiotiasiin	Klosapiin (Leponex)	Ziprasidoon (Zeldox)
Prokloorperasiin	Flufenasiin	
Promasiin	Flupentiksool (Fluanxol)	
Remoksipriide	Levomepromasiin	
	Olansapiin (Zyprexa)	
	Kvetiapiin (Seroquel)	
	Risperidoon (Risset, Rispen, Rispolept, Risperidon Actavis, Risperidon Sandoz)	
	Sulpiriid (Betamaks)	
	Trifluoperasiin	
	Zotepiin	
	Zuklopentiksool (Cisordinol)	

Hinnanguaruandele põhinedes tuleb kõigi neuroleptikumide määramisel pöörata tähelepanu järgmisele.

Neuroleptikumide määramisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on kardiovaskulaarne haigus või perekonna anamneesis QT-intervalli pikenemine. Mitme neuroleptikumi samaaegset kasutamist tuleb vältida, samuti tuleb hoiduda teiste QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegsest kasutamisest (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, arseenitrioksiid, halofantriin, levometadüülatsetaat, sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin, dolansetroonmesülaad, meflokviin, tsisapriid).

Kõrvaltoimetena võivad tekkida: QT pikenemine, ventrikulaarsed rütmihäired, ebaselge põhjusega äkksurm, südameseiskus, *Torsades de pointes*.

Neuroleptikumide määramisel, mille kardiotoksilisuse kohta on rohkelt tõendusmaterjali, tuleb arvestada vastunäidustustega, neid ei tohi anda patsientidele, kes tarbivad teisi QT intervalli pikendavaid ravimeid või kellel on:

- kliiniliselt oluline südamekahjustus (nt hiljutine müokardiinfarkt, kompenseerimata südamepuudulikkus, rütmihäired, mille raviks kasutatakse IA ja III klassi antiarütmikume);
- QT-intervalli pikenemine;
- ventrikulaarne arütmia anamneesis;
- ravimata hüpokaleemia.

Nende neuroleptikumide määramisel tuleb alati enne ravi alustamist teha EKG ning ravi jätkudes tuleb hinnata vajadust seda korrata. Ravi ajal tuleb annust vähendada, kui QT pikeneb ja ravi lõpetada kui QT on üle 500 ms. Soovitav on perioodiliselt määrata elektrolüütide sisaldust.