

# Toimetuskolleegium



Tiina Ristimäe – peatoimetaja



Anu  
Hedman



Priit  
Kampus



Ene  
Mäeots



Sergei  
Nazarenko



Rein  
Teesalu



Margus  
Viigimaa

<b>Eesti hüpertensiooni ühingu sügisseminar</b>	2
<b>Eessõna</b>	3
<b>Südame löögisagedus – kas unustatud riskifaktor?</b>	5
(Tiina Ristimäe, Anu Hedman)	
<b>Maskeeritud hüpertensioon</b>	13
(Anu Hedman)	
<b>AKE-inhibiitorite ja ARB-de kasutamine</b>	
<b>südamehaigel – kas midagi on muutunud?</b>	17
(Heli Kaljusaar)	
<b>Endokriinne hüpertensioon</b>	21
(Ulvi Merendi)	
<b>Vasaku vatsakese hüpertroofia ehk ehkardiograafilise</b>	
<b>hindamine ja ehkardiograafia näidustused</b>	
<b>hüpertooniatõvega patsientidel</b>	26
(Piibe Muda)	
<b>Euroopa Hüpertensiooni Ühingu (EHÜ) ja</b>	
<b>Euroopa Kardilooogide Seltsi (EKS) ühistööna valminud</b>	
<b>uued 2007. a arteriaalse hüpertensiooni ravijuhised</b>	30
<b>ADVANCE-uuring</b>	38
(Märt Elmet)	
<b>Sartaanide vererõhku alandavast toimest sõltumatud efektid</b>	43
(Jüri Kaik)	
<b>PRIME-programm irbesartaaniga</b>	45

# Eesti hüpertensiooni ühingu sügisseminar reedel, 23. novembril 2007

Tallinnas, hotellis Radisson SAS

13.30–14.00 Kohvipaus, näitus

## I osa 14.00–15.40

1. Südame löögisagedus kui kardiovaskulaarne riskifaktor – kas unustatud vana? 20 + 5 minutit, dots Tiina Ristimäe, Ida-Tallinna keskhaigla, Tartu ülikool.
2. Maskeeritud hüpertensioon – mis see on? 20 + 5 minutit, dr Anu Hedman, Ida-Tallinna keskhaigla.
3. AKE-inhibiitorite ja ARB-de kasutamine südamehaigel – kas midagi on muutnud? 20 + 5 minutit, dr Heli Kaljusaar, Ida-Tallinna keskhaigla.
4. Reniini otsesed inhibiitorid – uus ravimiklass hüpertensiooni ravis. 20 + 5 minutit, dr T. Marandi, Põhja-Eesti regionaalhaigla.

15.40–16.15 Kohvipaus

## II osa 16.15–18.00

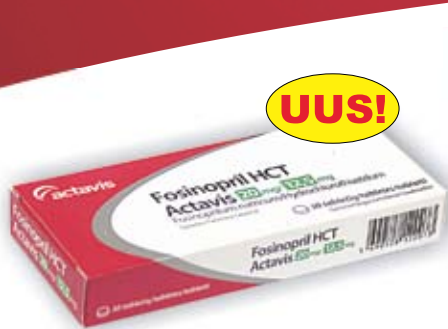
1. Arteriaalse hüpertensiooni uued ravijuhtnõõrid. 45 + 10 minutit, prof G. Mancia (Itaalia), Euroopa hüpertensiooni ühingu ravijuhtnõõride töögrupi juht.
2. Aruandlus-valimiskoosolek, 50 minutit.

Buffet' õhtusöök





## Südamel on jõud



### Fosinopril HCT Actavis

*fosinopriil + hüdroklorotiasiid*

Näidustused:

- Essentsiaalne hüpertensioon
- Fosinopriil koos hüdroklorotiasiidiga on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks patsientidel, kellel fosinopriili monoteeraapia ei ole küllaldase toimega

Retseptiravim

Müügiloa hoidja:

Actavis Group Hf, Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður, Island



### Fosinopril Actavis

*Fosinopriil*

Näidustused:

- Arteriaalne hüpertensioon

Retseptiravim

Müügiloa hoidja: Actavis Nordic A/S,  
Hammervej 7, 2970 Hørsholm, Taani



### Ramipril Actavis

*Ramipriil*

Näidustused:

- Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumise riski vähendamine kardiovaskulaarse haiguse või II tüüpi diabeedi ja kõrge riskiga patsientidel
- Essentsiaalse hüpertensiooni ravi

Retseptiravim

Müügiloa hoidja: Actavis Nordic A/S,  
Hammervej 7, 2970 Hørsholm, Taani



Täiendav informatsioon:  
UAB Actavis Baltics Eesti filiaal,  
Tiigi tn. 28 / Kesk tee 23a, Rae vald, Harjumaa 75301

# Südame löögisagedus – kas unustatud riskifaktor?

Tiina Ristimäe<sup>1,2</sup>, Anu Hedman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ida-Tallinna keskhaigla, <sup>2</sup> TÜ farmakoloogia instituut, kliinilise farmakoloogia õppetool

## A. Südame löögisagedus – mida võiksime teada?

**T**äiskasvanud inimese normaalne südame löögisagedus (LS) rahulolekus on keskmiselt 70–75 lööki/minutis. Normaalse südame LS referentsvahemikuks on senini peetud 60–100 lööki/minutis – selline intervall on nimelt ajalooliselt paika pandud arstlike kokkulepete ja üldise heakskiidu alusel. See referentsvahemik on aga kirjanduses saanud ka kriitika osaliseks. Esiteks on tervete isikute osalemisel avaldatud populatsiooniuurimused näidanud, et tervetel isikutel jääb keskmine südame LS vahemikku 50–90 lööki/minutis (1–7). Teiseks on teada, et pulsisageduses üle 85 lööki/minutis on oluline kardiovaskulaarne riskifaktor nii läbipõetud infarkti, südamepuudulikkuse kui kodade virvendusarütmia puhul.

Südame LS peaks olema mõõdetud rahulolekus. Valge kitli toime südame LS-ile on märkimisväärne, suurenedes uuringute andmeil selle väärtust keskmiselt 16–45 löögi võrra minutis. Et standardiseerida rahuloleku südamegevuse sageduse mõõtmist, on Euroopa Hüpertensiooni Ühingu konsensuspaneel kokku leppinud järgmise mõõtmisprotseduuri (8):

- patsient peaks istuma enne viis minutit vaikes, mugavas, toatemperatuuriga ruumis;
- südame LS mõõdetakse 30 sekundi jooksul pulssi palpeerides;
- vajalikud on korduvmõõtmised (kaks korda);
- kui tekib vajadus mõõta vererõhku seistes või lamades, siis peaks samal ajal mõõtma ka südame LS-i;
- tulemus võib varieeruda olenevalt sellest, kas mõõdab arst, meditsiiniõde või aparaat;
- patsiendid, kes vererõhku ise mõõdavad, peaksid dokumenteerima ka südame LS-i.

Et EKG registreerimisel salvestatakse vaid mõned südamesüklid, siis ei peeta seda meetodit südame LS-i määramisel tavapraktikas ega kliinilistes uurimistöös õigeaks.

## Tahhükardia definitsioon

Tahhükardiaks on senini loetud rahvusvaheliselt südamesagedust üle 100 löögi/minutis. Siinustahhükardia tunnused EKG alusel on:

- igale ORS-sakile eelneb üks P-sakk;
- P-sakil on normaalne kuju;
- kodade sagedus on 100–200 lööki/minutis;
- vatsakeste sagedus on 100–200 lööki/minutis;
- vatsakeste rütm on regulaarne.

Toetudes suuremahulistele uuringutele, mis hindavad südame LS-i prognostilist väärtust, on arvatud, et siinustahhükardia südame LS-i lävi 100 lööki/minutis on liiga suur. Arteriaalse vererõhuga seotud riski määramisel defineeritakse hüpertensioonina vererõhu lävi, millest alates hakkab kardiovaskulaarne risk märkimisväärselt tõusma. Rakendades analoogset loogikat südame LS-i puhul, võiks normi ülemine piir südame LS-i jaoks olla 80–85 lööki/minutis (9). Vanemaealistel võiks südame LS-i normi ülemine piir olla meestel 74–80 lööki/minutis ja naistel 78–84 lööki/minutis.

Südame löögisagedust ja selle mõõtmist mõjutavad väga paljud tegurid (Tabel 1).



**Tabel 1. Faktorid, mis mõjutavad südame löögisagedust.**

Ümbruskond	Pulsisageduse mõõtja (arst, õde jne) Toatemperatuur Taustamüra
Eluviis	Suitsetamine Alkoholi tarvitamine Kohvi joomine Füüsilise treenituse aste
Füsioloogilised mõjurid	Eluiga Sugu Ärkvelolek ja uni Kehaasend Lihaspinge Kusepõie täitumus Rääkimine
Mõõtmismeetod	Puhkeaja pikkus enne mõõtmist Mõõtmiste arv Mõõtmise pikkus

## Südame löögisagedust mõjutavad faktorid

- **Eluiga ja sugu**

Vastsündinute ja imikute normaalne südame LS on 130–150 lööki/minutis. Vanemaks saades väheneb südame LS 0,13 lööki aastas, olles teismelistel 80–100 lööki/minutis. Seejuures ei mõjuta eluiga südame LS-i kui riskifaktori tähendust. Mitmed uuringud on näidanud, et naistel on minutis meestest 3–7 lööki kiirem südame tegevus ning südame LS-i seos haigestumuse ja suremusega on naistel vähem väljendunud.

- **Ärkvelolek**

Kogu organismi neurohumoraalsel kellal on ööpäevas oma rütm ning seda peegeldab ka südame LS-i dünaamika. Päevase ja öise keskmise LS-i erinevus on keskmiselt 14 lööki/minutis. Südame LS varieerub noorematel rohkem kui vanemaealistel. Kaks erinevat metaanalüüsi on näidanud ajuinfarktide 49%-list esinemissageduse tõusu kella 6.00 ja 12.00 vahel ning selles loetakse põhisisüüdlasteks just südame LS-i ja arteriaalset vererõhku.

- **Arteriaalne vererõhk**

Pulsisageduse ja vererõhu vahel valitseb väga tihe ja otsene seos. Rohkem on südame LS seotud süstoolse vererõhuga. See seos on enam väljendunud meeste hulgas ja arenenud riikides ning vähem väljendunud üle 55-aastaste isikute hulgas. Suured rahvastiku vaatlusuuringud on tõdenud, et südame LS-il on väga tugev ennustusjõud vererõhuhaiguse tekkele (10). Ka geneetilistel faktoritel on selles seoses oma roll. Näiteks hüpertoonikutest vanemate järeltulijatel on südame

LS minutis 5–7 löögi võrra kiirem, võrreldes normotoonikutest vanemate lastega (10). Genoomiuuringutes on avastatud ka võimalikud muutused erinevates kromosoomides, mis kodeerivad autonoomse närvisüsteemi ja kolinergiliste retseptorite tööd, reguleerides sellega südame tegevuse kiirust.

Üldistavalt võib öelda, südamesuremise risk suureneb südame LS-i suurenemisega 10 lööki/minutis sama palju kui vererõhu kõrgenemisega 10 mm Hg võrra.

- **Kehaasend**

Inimene on ainus liik loomariigis, kes suudab suhteliselt kaua püsida püstiasendis. Et tagada püstiolekus aju verevarustus, tõuseb südame LS püsti tõustes 30–35% esimese 8–15 sekundi jooksul. Vanemaealistel tekib südame LS-i maksimum tõusmisel hiljem ning on vähem väljendunud.

- **Füüsiline treenitus ja ülekaal**

On tuntud fakt, et inimestel, kes tegelevad regulaarselt füüsilise treeninguga või kes oma töö tõttu on liikuvad, on pulsisagedus madalam kui istuva eluviisiga inimestel. On uurimusi, kus treenitud ja treenimata isikute südame LS-i erinevus rahulolekus on kuni 13 lööki/minutis. Istuv eluviis on tihedalt seotud ka ülekaaluga ning just abdominaalne rasvumus on paljude muude ainevahetuslike eripärade kõrval ka sümpaatilise närvisüsteemi aktiveerimisega kulgev haigus. On võimalik, et abdominaalse rasvumise ja kiirenenud pulsisageduse vaheline seos on naistel tugevamini väljendunud.

- **Suitsetamine**

Nikotiin tõstab kiiresti südame LS-i ja on otseses sõltuvuses suitsetatud sigarettide arvust eriti meeste puhul (11).



- **Alkohol**

Alkoholil on leitud J-seos nii südame LS-i kui muude kardiovaskulaarsete riskifaktoritega. Alkoholi kuritarvitajatel on südame LS ilmekalt kõrgem kui selle mõõdukatel tarbijatel.

- **Psühhoemotsionaalne stress**

Selge on see, et emotsionaalne stress ja sellest tulenev adrenaliini kogus ehk „fight or flight” reaktsioon on evolutsiooniliselt hädavajalik kohastumus, mis on omane kogu loomariigile. Südame LS-i kiirenemine on südamegevuse ümberkõlastumise märgiks kroonilise stressi tingimustes ja sellest tuleneva depressiooni tulemusena.

- **Diabeet**

Diabeet on vaskulaarse kahjustusega, kuid kahjustab ka nii sümpaatilist kui ka parasümpaatilist närvisüsteemi, mille tulemusena toimuvad müokardi elektriimpulsi genereerivates rakkudes muutused, mis lõppkokkuvõttes kiirendavad rahuloleku pulsagedust. Uurimuste kohaselt on diabeetikute rahuloleku südamegevus minutis 4–7 lööki kiirem kui neil, kes diabeeti ei põe.

- **Hüpertüreoos**

Tahhükardia esineb üle 50%-l hüpertüreoosiga haigeil. Nende patsientide südame LS on keskmiselt 90–130 lööki/minutis ööpäev läbi ega muutu proportsionaalselt füüsilise aktiivsusega seoses. Neil patsientidel on ka rohkem supraventrikulaarseid ekstrasüstoleid ning supraventrikulaarse tahhükardia episoodide. Ventrikulaarseid arütmiaid esineb türeotoksikoosi puhul harva ja üleaalukalt siis, kui kaasub raske südamehaigus. Kodade virvendusarütmia esineb hüpertüreoosi puhul 15–20% juhtudest ja selle sagedus suureneb eluea tõustes. Subkliinilise hüpertüreoosi puhul (TSH 0,1–0,4 mU/l) esineb kodade virvendusarütmia ligi 10% patsientidest. Türeostaatilise ravi puhul taastub 60%-l kodade virvendusarütmia patsientidest siinusrütm spontaanselt 8–10 nädala jooksul, eriti nooremaelistel (12). Kui kolm kuud kestnud türeostaatiline ravi siinusrütmi ei taasta, siis tuleb see taastada muude vahenditega. Üldiselt pooldatakse siinusrütmi taastamist siis, kui on saavutatud eutüreoidne staatus.

- **Infektsioon** – kehatemperatuuri tõus 1 °C võrra – tõstab pulsagedust lastel minutis 10–15 lööki ning täiskasvanutel 8–9 lööki.

- **Ravimid** – pseudoefedriini sisaldavad nohu- ja köharavimid, žensennipreparaadid, kofeiin, salbutamool, teofülliin, L-türoksiin, tritsüklilised antidepressandid, nitroglütseriin, vasodilataatorid,  $\alpha$ -adrenoblokaatorid, diureetikumid, lühitoimelised Ca-kanali blokaatorid (dihüdropüridiinid).

- **Muud tegurid** – aneemia, hüповoleemia, kahheksia, šokk, kollaps, mädapõle-

tikud, põletus, süvaveeni tromboos, kasvaja, feokromotsütoom.

## B. Südame löögisagedus kui riskimarker südameveresoonehaiguste tekkes

Südamelöökide arv elu jooksul on eri loomaliikidel suhteliselt püsiv suurus. On leitud negatiivne seos rahuolekus mõõdetud südame LS-i ja eluea vahel, s.o mida suurem on teatud liigi südame LS, seda lühem on tema isendite keskmine eluiga (13). Inimestel on viimase 25 aasta jooksul tehtud epidemioloogilised uurimused leidnud seose suuremuse suurenemise ja südame LS-i kiirenemise vahel hüpertoonikutel, metaboolse sündroomiga patsientidel, samuti vanuritel (14–17). Ebasoodsa faktorina elulemuse suhtes toimib südame LS müokardiinfarktiga ja südame vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel, südamepuudulikkuse esinemisel (18). Seejuures on rahuoleku südame LS südame isheemiatõvega (IT) haigetel nii üldsuremuse kui kardiovaskulaarse suuremuse riskifaktor, mis toimib sõltumatusena teistest tuntud riskifaktoritest, nagu hüpertensioon, diabeet ja suitsetamine (18). Samuti on leitud, et neid IT-haigeid, kelle südame LS on suurem, hospitaliseeritakse kardiovaskulaarsete haiguste lisandumise või raskenemise tõttu sagedamini (18).

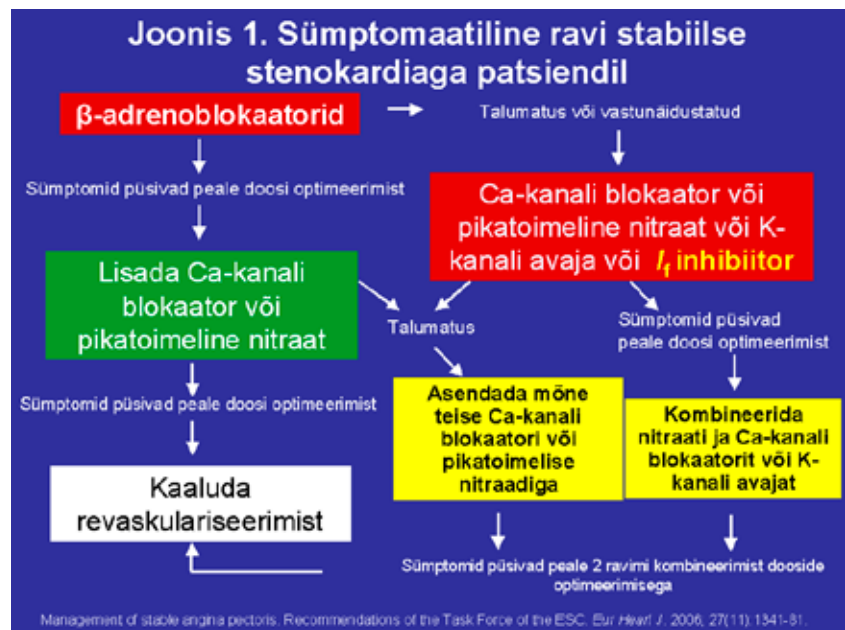
Uurimused südame LS-i prognostilise väärtuse hindamiseks inimesel on olnud suuremahulised ja pika jälgimisperioodiga, kuni 23 aastat (18, 19). Südame löögisagedusel on leitud ennetav väärtus äkksurma tekkimise jaoks (18). Südame LS toimib universaalse riskifaktorina, suurendades kardiovaskulaarset ja üldsuremust meestel ja naistel, vanematel (>65 a v) ja noorematel inimestel, diabeetikutel ning mitte-diabeetikutel, vasaku vatsakese vähenenud ja säilinud funktsiooniga haigetel, saledatel ja ülekaalulistel (19). Südame LS on nii meeste kui naiste jaoks võrdse tähendusega riskifaktor, kuigi on teada, et naiste keskmine eluiga on meestega võrreldes mõõdukalt pikem ja nende keskmine südame LS meestega võrreldes kiirem 2–7 lööki/minutis (17, 20). Südame LS-i kui riskifaktorit hinnanud uurimused ägeda koronaarsündroomiga patsientidel on leidnud, et suurenenud LS on ennetava ebasoodsa väärtusega suuremuse tekkimises (21).

## Südame LS vähendamine ravimitega isheemiatõvega haigetel: uurimused beeta-adrenoblokaatorite ja Ca-kanali blokaatoritega

Beeta-adrenoblokaatorid ja mitte-dihüdropüridiinidest Ca-kanali blokaatorid on kaks ravimklassi, mis vähendavad südame LS-i (17). Südame LS-i vähenemisega väheneb koormuspuhuse isheemia ja stenokardia teke (17). Üldtunnustatud tõsiasi on infarkthaigetel ja südamepuudulikkusega haigetel elulemuse paranemine beeta-adrenoblokaatoritega (17). Maksimaalsete dooside kasutamisel vähendab diltiatseem südame LS-i 6,9 lööki/minutis ja verapamiil 7,2 lööki/minutis (37). Võrdlusena

olgu toodud, et südame LS väheneb atenolooli, metoprolooli ja  $I_1$ -kanali inhibiitori ivabradiiniga umbes 15 lööki/minutis (37). Krooniliste IT-patsientide sümptomaatilise ravi algoritm soovib Ca-kanali blokaatoreid beeta-adrenoblokaatorite talumatuse või ebapiisava toime korral (23, joonis 1). Isheemiatõvega patsiendil paraneb nii iverapamiili kui diltiatseemiga koormustaluvus ning väheneb isheemia ja aeg ST-depressiooni tekkeni (37). Mitte-dihüdropüridiinid on näidustatud terve rea tahhükardiliste rütmihäirete ravis: (1) kitsa QRS-kompleksiga tahhükardia hemodünaamiliselt stabiilsel patsiendil (klass I näidustus); (2) alternatiivina beeta-adrenoblokaatorile siinustahhükardia korral (nii türeetoksikoosist põhjustatud kui normaalse kilpnäärme funktsiooniga patsiendil); (3) siinussõlme re-entry tahhükardia korral (37).

Joonis 1



## Suremus südame IT- ja müokardiinfarktiga (MI) haigetel

Südame LS-i vähenemise soodne hemodünaamiline efekt beeta-adrenoblokaatorite kasutamisega on üks mehhanism viimaste elulemuse parandavas toimes. Infarkticolde suuruse piiramiseks on oluline beeta-adrenoblokaatorite varajane kasutus MI tekimisel, s.o esimese kuue tunni jooksul (23). Infarktjärgsel perioodil suurendab kiirenenud südame LS üldsuremuse riski (23). Kroonilistel IT-patsientidel tekib pulsisagedust vähendavate ravimite kasutusel vähem stenokardilisi vaevusi (17). Beeta-adrenoblokaatorid on kroonilise IT esma- valiku ravimiteks nii prognoosi parandava

toimega kui sümptomaatilise ravimklassina (23). Ca-kanali blokaatorite anti-isheemilise toime hindamisel on leitud, et see on sõltumatult määratud nende pulsisagedust vähendava toimega (26).

## Suremus südamepuudulikkusega (SP) haigetel – beeta-adrenoblokaatorite ja digoksiini kasutamine

Südamepuudulikkusega haigetel tähis- tab kiirem südame LS halvemat prognoosi (23). Ravimid, mis vähendavad südame LS-i, parandavad prognoosi ja vastupidi



– nende ravimitega, mis kiirendavad südame-tegevust, elulemus väheneb (25–29). *Beeta-adrenoblokaatorid* on koos AKE-inhibiitoritega Euroopa Kardioloogide Seltsi soovitatud esmavaliku preparaatideks kroonilise SP medikamentooses ravis (25).

Bisoprolooli kasutamisega SP-haigetel CIBIS-uurimuses (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) vähenes südame LS kuni 40 lööki/minutis, keskmiselt 15 lööki/minutis (28). Olulised prognoosi näitajad olid seejuures nii pulsageduse lähteväärtus kui selle dünaamika raviga (28). Metoprolool ja karvedilool vähendavad SP-haigetel pulsagedust samaväärselt (29). Uurimustes metoprolooliga korreleerub vasaku vatsakese funktsiooni paranemine südame löögisageduse ravieelse väärtusega ja muutustega ravi käigus (30).

Kliinilised uurimused SP-haigetel on hinnanud beeta-adrenoblokaatorite toime sõltumist doosist. Metoprolool-suksinaadi kasutamisega on saadud võrreldav suremusriski ja hospitaliseerimiste arvu vähenemine 100 mg ja 200 mg kasutamisega, mis ei sõltu SP etioloogiast (30). Karvedilooli toime doossõltuvust on hinnatud kuuekuulise kestusega MOCHA-uurimuses (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment) (31). Hinnati annuseid 6,25 mg x 2 päevas; 12,5 mg x 2 päevas ja 25 mg x 2 päevas. Kuigi uurimuse väikese mahu tõttu ei saanud usaldusväärset hinnata selle statistilist jõudu, leiti, et karvedilool ei toimi doossõltuvalt koormustaluvusele, kuid parandab vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni suuremate dooside puhul enam kui väikese päevadoosiga ravides (31). On spekulatsioonid, et südame LS on seotud beeta-adrenoblokaadi ulatusega ja tundlikkus nende suhtes sõltub SP raskusastmest. Seega – sarnane kliiniline toime väiksema beeta-adrenoblokaatori doosiga võiks osutada SP raskusastme suurenemisele ja sellega kaasnevale müokardi beeta-1-adrenoretseptorite ulatuslikumale allaregulatsioonile ja desensitiseerumisele (30). Samas ei tohi unustada, et kuigi beeta-adrenoblokaatorite südame LS-i vähendav toime on eri uurimuste alusel homogeenne, ei ole see elulemuse parandamises toimemehhanismide hulgas ainumäärav, vaid üks paljudest (25).

*Digoksiin* on praegu vanim maailmas kasutusel olev kardiovaskulaarsüsteemi toimiv ravim. Tema kasutamist ebaregulaarse südame-tegevusega patsientidel kirjeldatakse juba 1785. aastal (17). Südamepuudulikkusega haigetel kaasuva virvendusarütmiaiga on digoksiin näidustatud vatsakeste frekventsi aeglustamiseks (25). Samas on teada, et digoksiin vähendab südame löögisagedust (atrioventrikulaarse ülejuhteaaja pikendamise mehhanis-

miga) enam rahuolekus kui koormusega. Osaliselt seetõttu ei sobi digoksiin südamepuudulikkusega haigetel koormusest indutseeritud tahhükardia ennetamiseks.

## Südame löögisageduse kiirenemine isheemiatõvega patsientidel – millised mehhanismid on riski suurenemises kaasatud?

### 1. Ateroskleroos ja arterite jäikus

Loomkatsetes on leitud, et südame suurem LS korreleerub ateroskleroosi suurema ulatusega (17). Siinussõlme ablatatsioon loomkatses vähendab aterosklerootiliste lesioonide raskust ja kahjustuse ulatust arterites (17). Inimesel on kiirem südame LS otseselt seotud ateroskleroosi progresseerumisega südame pärgarterites, samuti suurendab see ohtu, et arteris olev naast rebeneb ja tekib äge koronaarsündroom (32). Loomadel väheneb *pacin*g'uga arterite venitatus (17). Vanuse kasv ja südame LS-i kiirenemine kõrgenenud vererõhuga patsientidel suurendavad arterite jäikust (17). Südame LS muudab otseselt arterite seina staatust. Arvatavalt on oluline nii mehhaaniline toime arteril seinastressi suurendamisega kui ka vere hõõrdestressi toime endoteelile ja põletikumarkerite vabanemine selle tulemusel (17, 32).

### 2. Müokardi isheemia

Südame LS mõjutab nii südame hapnikuvajadust kui hapniku tarbimist. Südame perfusioon toimub peamiselt diastolis. Südame sükli lühenemine tahhükardia tekkimisel lühendab märkimisväärselt diastolit ja sellega perfusiooniaega (17). Tahhükardia tekkega südame IT-patsientidel kaasneb vasokonstriksioon koronaararterites, millega müokardi verevarustus halveneb veelgi (17). Kroonilistel IT-haigetel eelneb isheemia tekkele südame LS-i suurenemine (33). Isheemia teke on seda tõenäosem, mida suurem on südame LS-i basaalväärtus, mida ilmekam tahhükardia tekib ja mida kauem see püsib (33). Nendel IT-patsientidel, kelle keskmine südame LS on >80 lööki/minutis, tekib isheemiat Holter-monitooringu andmetel kaks korda sagedamini kui nendel, kelle keskmine südame LS on <70 lööki/minutis (34). Kodade *pacin*g'uga IT-patsientidel ei vähenda beeta-adrenoblokaatorid isheemiat (17).

### 3. Arütmogeensus

Infarktihaigetel mõjutab südame LS-i suurenemine ebasoodsalt eeskätt äkksurma tekkimist ja vähem mitte-arütmogeen-

set suuremust (17). Loomkatsete andmetel ei suurenda südame LS-i kiirenemine mitte ainult isheemia tekkimist, vaid ka isheemiast indutseeritud eluohtlike rütmihäirete teket. Kõrgem basaalne südame LS suurendab valmidust rütmihäirete tekkeks. Loomkatses on südame LS-i vähendamise saadud isheemiast indutseeritud rütmihäirete vähenemine (17). Infarktihaigetel eluohtlike rütmihäirete tekkimises on prognostilise tähendusega ka südame löögisageduse muutlikkuse (ingl *heart rate variability*) vähenemine, hinnatuna peamiselt R-R intervallide variatsiooni vähenemisena Holter-monitooringute alusel (17, 35).

## Südame löögisageduse vähendamise uued medikamentoosse ravi võimalused

### 1. Omega-3 rasvhapped

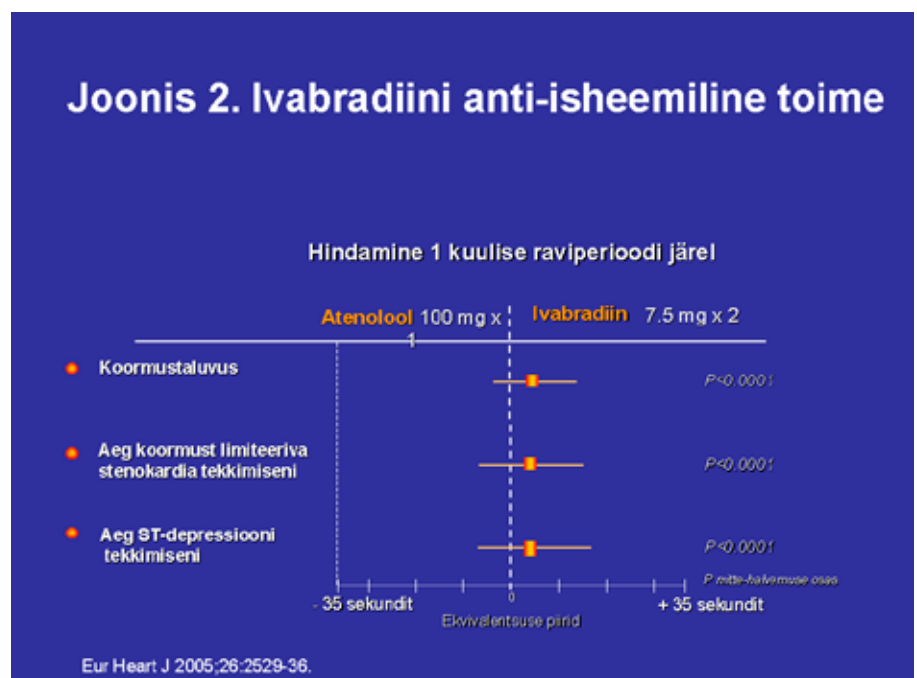
Lisaks üldtuntud ravimklassidele on isheemiatõvega patsientidel leitud südame LS-i vähenemine oomega-3 rasvhapete tarbimisega, umbes 1–2 lööki/minutis (22). Siiski osutab viimane süstemaatiline ülevaade, et nii pika ahelaga kui lühikese ahelaga oomega-3 rasvhapped ei vähenda üldsuremust ega kardiovaskulaarset suuremust (22).

### 2. Ivabradiin

Südame IT-haigete puhul võib sümptomaatiline ravi olla problemaatiline ravimtalumatuse tõttu. Samuti vähendab kõrvaltoimete ilmnenemine või hirm nende ees oluliselt haigete ravisoostumust ja nende koöperatiivsust dooside suurendamisel

(näiteks beeta-adtrenoblokaatorite kasutusel). Alates 2006. a soovitab Euroopa Kardioloogide Seltsi juhend beeta-adrenoblokaatorite vastunäidustuse või talumatuse korral kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatilises ravis kasutada  $I_1$ -kanali spetsiifilist inhibiitorit ivabradiini (joonis 1) (36). Siinusrütmiga patsientidel aeglustub ivabradiiniga südame LS ja ravi alustamist sellega peetakse ohutuks, kui südame LS ravi eel on  $\geq 60$  lööki/minutis. Ivabradiin on n-ö puhas pulsi redutseerija, tal puudub toime südamelihase kontraktiilsusele. Ivabradiini elektrofüsioloogilise toime aluseks on selektiivne ja spetsiifiline  $I_1$ -voolu pärssimine südame erutuskesüsteemis, millega kontrollitakse siinussõlme spontaanset depolarisatsiooni diastolis. Ivabradiiniga ei esine südame erutusjuhtehäireid, sest tema kasutusel ei muutu impulsi ülejuhteküürus kodades ja vatsakestes (36). Erinevalt beeta-adrenoblokaatoritest võimaldab ivabradiin koormuspuhusel südames pärgarterite vasodilatsiooni. Südame IT-patsientidel tekib ivabradiiniga doosoltuvalt vähem stenokardihoogusid, samuti esineb isheemilisi episoodide ööpäevas vähem (joonis 2) (36). Mida suurem on lähtemõõtmisel südame LS, seda ilmekam toime ivabradiiniga saadakse (37). Ivabradiini anti-isheemiline toime on võrreldav atenolooli ja amlodipiiniga, see ei sõltu vanusest ega kaasvatest haigustest (36, 38). Kindlasti on IT-patsientide riskiprofiili arvestades soodne, et ivabradiin ei halvenda glütseemilist kontrolli suhkruhaigetel (37). Praegu on käigus suuremad elulemusuurimused, milles hinnatakse ivabradiini toimet umbes 25 000 patsiendil kroonilise isheemiatõvega ja selle alusel kujunenud kroonilise südamepuudlikkusega (37, 39).

Joonis 2



## Kasutatud kirjandus:

1. Spodick DH, *et al.* Redefinition of Normal Sinus Heart Rate. Review. *Chest*. 1993; 104 (3): 939–941.
2. Kostis JB, Wilson AC, Moreyra AE, Cosgrove NM, Hosler M, Jaganathan N, *et al.* Effect of aging on heart rate and rhythm in subjects free from heart disease: a 7-year prospective study. *Am J Noninvasive Cardiol* 1991; 5: 285–290.
3. Kitzman DW, Sheikh KH, Beere PA, Philips JL, Higginbotham MB. Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1243–1250.
4. Mølgaard H, Sørensen KE, Bjerregaard P. Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68: 777–784.
5. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; 63: 117–120.
6. Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, DeMaria AN. Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 622–627.
7. Remes J, Tikkanen I, Fyrhquist F, Pyörälä K. Neuroendocrine activity in untreated heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 249–255.
8. Palatini P. *et al.* Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of hypertension Consensus Meeting. *J Hypertension* 2006; 24: 603–610.
9. Palatini P. *et al.* Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities. A study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30: 1267–1273.
10. Palatini P, Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. *J Hypert* 1997; 15 (1): 3–17.
11. Zhang J *et al.* Anthropometric, lifestyle and metabolic determinants of resting heart rate. A population study. *Eur Heart J* 1999; 20 (2): 103–110.
12. Nakazawa H, Sakuri K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72: 903–906.
13. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104–1106.
14. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30: 1267–1273.
15. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3–17.
16. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585–592.
17. Fox K, Borer JS, Camm AJ *et al.* Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 823–830.
18. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tartif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. – *Eur Heart J* 2005; 26: 967–974.
19. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951–1958.
20. Palatini P, Thijis L, Staessen JA *et al.* Predictive power of clinical and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002, 162: 2313–2321.
21. Gillum RF. Pulse rate, coronary heart disease, and death. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991; 121: 172–177.
22. Hooper L, Thompson RI, Harrison EA *et al.* Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *Br Med J* 2006; 332: 752–760.
23. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of chronic stable angina pectoris; executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–1381.
24. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F–49F.
25. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The Task Force of the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 2472.
26. van der Vring JA, Daniels MC, Holwerda NJ *et al.* Combination of Ca-channel blockers and beta-adrenoreceptor blockers for exercise-induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 493–498.
27. Kjekshus JK, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1 Suppl: H: H64–69.
28. Lechat P, Escolano S, Golmard JL *et al.* Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Eur Heart J Suppl* 1999; 1 Suppl H: H64–69.

29. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K *et al.* Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the difference in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 2259–2268.
30. Wikstrand J, Hjalmarsen A, Waagstein F, Fagerberg B, Goldstein S, Kjekshus J, Wedel H, for the MERT-HF Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 491–498.
31. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT *et al.*, for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807–2816.
32. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary artery plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–1482.
33. Panza JA, DiDati JG, Callahan TS, Epstein SE, Quyyumi AA. Role of increases in heart rate in determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1092–1098.
34. Pratt CM, McMahon RP, Goldstein S *et al.* Comparison of subgroups assigned to medical regimens used to suppress cardiac ischemia (The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1302–1309.
35. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P *et al.* Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674–1681.
36. Borer JS, Fox K, Jaillon P *et al.* for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomised, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–823.
37. Heart rate management. Ed. By Benetos A. 2007 Wolters Kluwer Health.
38. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393–405.
39. Fox K, Ferrari R, Tendera M *et al.* Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the If ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) Study. *Am Heart J* 2006; 152: 860–866.



# Rõhumuretu!

**Amlodipin-ratiopharm**  
*amlodipiin*



Pressi alla – vererõhuravim Amlodipin-ratiopharm langetab efektiivselt vererõhku. Näidustatud arteriaalse hüpertensiooni ja stenokardia puhul. Amlodipin-ratiopharm tabletid on mugavalt poolitatavad.



**ratiopharm**





# Maskeeritud hüpertensioon

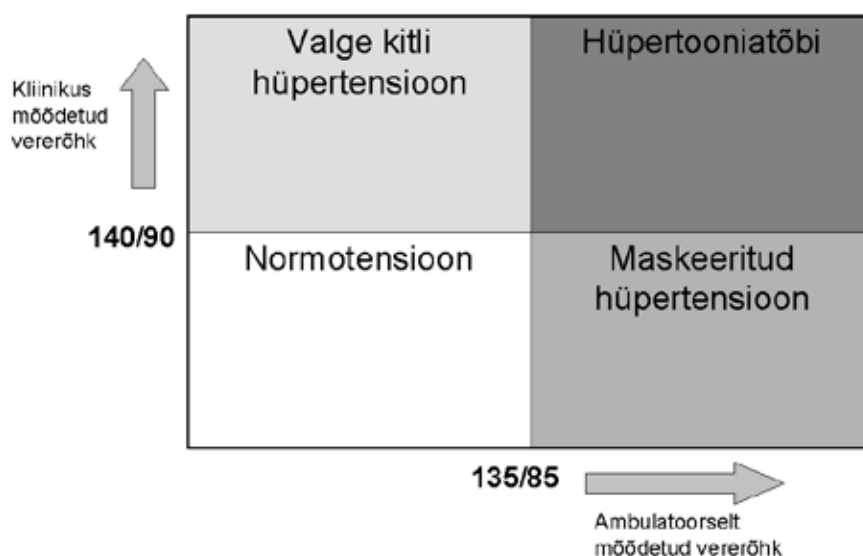
Anu Hedman  
Ida-Tallinna keskhaigla

**M**askeeritud hüpertensioon (ingl *masked hypertension*) ehk isoleeritud ambulatoorne hüpertensioon (*isolated ambulatory hypertension*, *out-of-office hypertension*) ehk ümberpöörduvad valge kitli hüpertensioon (*reverse white coat hypertension*) – pahal lapsel mitu nime. Tegemist on patsientide kontingendiga, kellel hüpertoonilisi vererõhu väärtusi (milleks väljaspool kliinikut on 135/85 mmHg) nähakse vaid valgetest kitlitest eemal ehk kodus või tööl. Kindlasti tuleb meil igapäevael praktikas meelde isikuid, kellel mõõdetud vererõhk jääb normi piiridesse, kuid üllatusena selgub mingil muul põhjusel tehtud ehokardiograafial vasaku vatsakese hüpertroofia ilma näilise põhjuseta. Aeg-ajalt satub seni normotensiivsetena trakteeritud isikuid haiglasse transitoorse ajuisheemia või ajuinfarkti või südamelihase infarktiga.

Maskeeritud hüpertensiooni termin hakkas kardioloogilisse kirjandusse tihedamalt

ilmuma 1990ndail, mil mitmed 24-tunni vererõhumonitooringut kirjeldavad rahvastikupõhised uurimused näitasid, et üsna arvestatav osa rahvastikust on arsti vastuvõtul normotensiivsed, kuid vererõhk tõuseb kohe, kui patsient pöördub tagasi oma tavalise päevatöö juurde. Juba 1960ndatel sai selgeks, et vererõhk väljaspool meditsiinasutust on ilmselt prognostiliselt olulisem näitaja kui arstikabinetis mõõdetud vererõhk, mis oli ka üheks põhjuseks tänapäeval laialt kasutusel oleva ambulatoorse vererõhumonitooringu kasutuselevõtuks. Väljaspool kliinikut mõõdetud hüpertensioon näitab paremini nii hüpertensiooni raskusastet kui riskitaset näiliselt normotensiivsel patsiendil. Maskeeritud hüpertensioon on Euroopa Hüpertensiooni Ühingu ravijuhistesse 2007. aastal esimest korda lülitatud kui uus, s.t kolmas hüpertensiooni vorm väljakujunenud hüpertooniatõve ja valge kitli hüpertensiooni kõrval (joonis 1) – eelkõige seetõttu, et selle all kannatavail isikul on kaks korda suurem tõenäosus haigestuda hüpetooniatõppe.

**Joonis 1. Vererõhu staatuse klassifikatsioon kliinikus ja ambulatoorselt mõõdetud väärtuste alusel.**



## Maskeeritud hüpertensiooni esinemissagedus

Maskeeritud hüpertensiooni esineb normotoonikute kui ka ravi saavate hüper-

toonikute seas. Praeguseks on kogunenud arvestatavad andmed mitmetest populatsiooniuuringutest, kus on kasutatud 24 tunni vererõhumonitooringut. Nende uuringute andmeil on maskeeritud hüpertensiooni esinemissagedus nii normotooni-



kute kui hüpertoonikute hulgas 9–18%. Maskeeritud hüpertensiooni esineb ka lastel. Seda on leitud 7,6–9,4% lastest, kellest enamik olid normaalkaalulised, ning neil lastel oli suurem tõenäosus haigestuda hüpertooniatõppe.

## Millist vererõhu mõõtmise meetodit kasutada?

Ei ole ju mõeldav, et kõigile huvitatutele rakendataks 24 tunni ambulatoorset vererõhumonitooringut. Veelgi enam, veenvat tõestust on leidnud ka fakt, et inimese enda poolt kodus mõõdetud vererõhuväärtused on prognoostiliselt informatiivsemad ning on lõpporgankahjustuste riskiga isegi enam seotud kui arsti juures mõõdetud vererõhk. Küll aga on hüpertooniku seletamatu organkahjustuse süvenemisel oluline teada, kas tema vererõhk ikka on kontrolli all ka väljaspool kliinikut. Uuritud on sedagi, kui palju lahknevad ambulatoorse monitooringu ja inimese enda mõõdetud vererõhuväärtused. Näiteks Sergio *et al.* uurimuse 438 ravitud või ravimata hüpertooniku andmed näitasid, et ambulatoorset ja enda mõõdetud süstoolset väärtused erinesid 23% juhtudest ning diastoolset väärtused 30% juhtudest, kuid erinevused ei olnud enamasti üle 5 mmHg. Selles uuringus esines ambulatoorse monitooringu andmeil maskeeritud hüpertensiooni 14% isikuist ning enda mõõdetud vererõhu väärtuste andmeil 11% isikuist. Seega on enda mõõdetud vererõhk ka diagnostiliselt vägagi arvestatav.

## Kui kõrged rõhud on siis maskeeritud hüpertoonikutel ambulatoorselt?

Siinkohal on kindlasti kõige refereeritud allikas suuremahuline PAMELA-uurimus Itaalia populatsioonis ( $n = 3200$ ). Võrreldes normotoonikutega oli maskeeritud hüpertensiooniga isikul selles uuringus süstoolne ja diastoolne vererõhk kõrgenenud keskmiselt:

- vastuvõtul 13/3 mmHg võrra (jäädes alla 135/85 mmHg, keskmiselt 122/80 mmHg);
- töösituatsioonis 17/10 mmHg võrra;
- kodus 18/9 mmHg võrra;
- öösel 11/7 mmHg võrra.

## Millistel isikutel esineb rohkem maskeeritud hüpertensiooni?

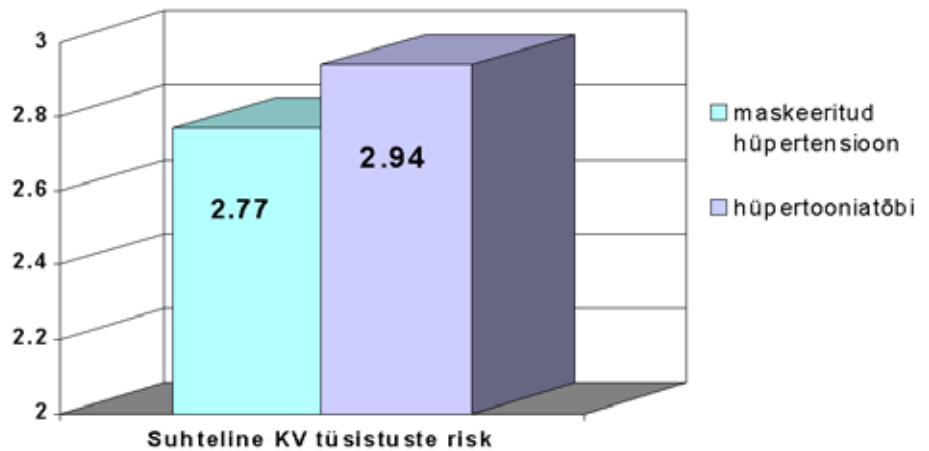
Tuginedes seni avaldatud uurimuste andmetele, näib, et maskeeritud hüpertensioon on sagedam meeste ja nooremalealiste hulgas, see fenomen on sagedam suitsetajatel (ka endistel suitsetajatel), diabeetikutel ning läbipõetud ajuinfarktiga ja südame isheemiatõvega isikutel. Maskeeritud hüpertensiooni on seotud ärkveloleku kõrgema pulsisisagedusega.

## Maskeeritud hüpertensiooni seos organkahjustuse ja prognoosiga

Esmased tõendid selle kohta, et maskeeritud hüpertensioon pole sugugi ohutu, publitseeriti 1999. aastal, kui mitmest uurimusest selgus maskeeritud hüpertensiooniga isikute kõrgem vasaku vatsakese massi indeks, suurem *intima-media* pakus ning kõrgem mikroalbuminuuria esinemissagedus. Veelgi enam, vasaku vatsakese hüpertroofia näiteks ei erinenud maskeeritud hüpertensiooni ja väljakujunenud hüpertooniatõve puhul kuigi palju, hoolimata sellest et hüpertoonikutel olid märksa kõrgemad vererõhuväärtused. PAMELA-populatsioonis näiteks esines vasaku vatsakese hüpertroofiat maskeeritud hüpertensiooni puhul 14% isikutest.

Mis kõige tähtsam – maskeeritud hüpertensioon kannab endas suuremat riski kardiovaskulaarseteks tüsistusteks. Veelgi enam, hiljuti avaldatud uurimus Uppsala 70-aastaste meeste hulgas tõestas, et maskeeritud hüpertensiooni puhul on risk kardiovaskulaarseteks tüsistusteks peaaegu niisama kõrge kui väljakujunenud hüpertooniatõve puhul (joonis 2). Ka Robert Fagardi grupi värske meta-analüüs novembrikuu *Journal of Hypertension*'is, kus võeti kokku seitsme uuringu andmed, tõdes, et maskeeritud hüpertensiooniga seotud riski tõus (*hazard ratio*,  $HR = 2,0$ ) ei erinenud palju riskist, mida kandis endas väljakujunenud hüpertooniatõbi ( $HR = 2,3$ ).

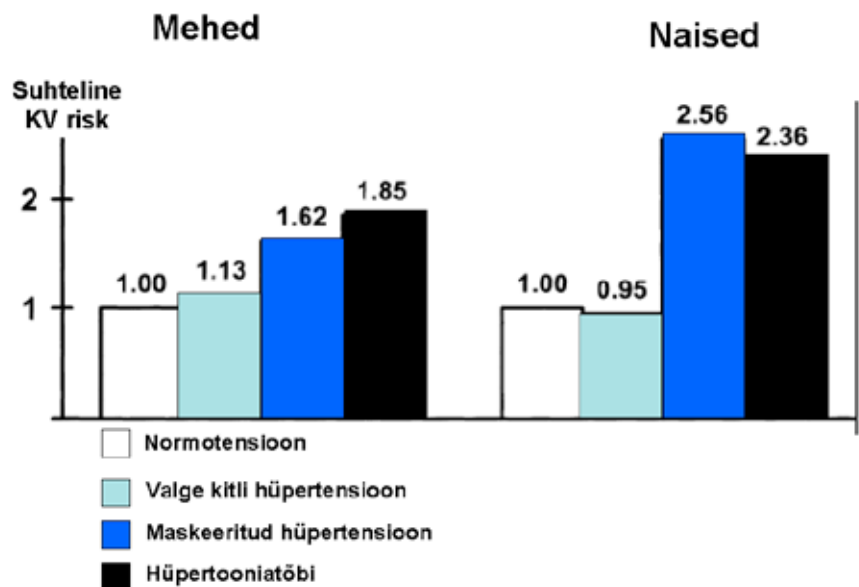
**Joonis 2. Maskeeritud hüpertensiooni prognoos on sarnane hüpertooniatõve prognoosiga. Uppsala 70-aastaste meeste populatsiooni-uuring (n = 578).**



Hoolimata asjaolust, et meeste seas esineb maskeeritud hüpertensiooni rohkem, selgus seni suurimas populatsiooni-

uurimuses PAMELA, et naistel on maskeeritud hüpertensioon prognoostiliselt halvem võrreldes meestega (joonis 3).

**Joonis 3. Soolised erinevused maskeeritud hüpertensiooniga seotud kardiovaskulaarsete tüsistuste riskis.**



Samuti leiti selles uuringus, et ravimata patsientidel on maskeeritud hüpertensioonist tingitud südamehaiguste risk suurem kui antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel. Seda fenomeni aitavad veidi selgitada äsja avaldatud Ohasama uuringu tulemused Jaapanist, kus ligi 900 patsiendi andmetest selgus, et nii hüpertooniatõvega kui maskeeritud hüpertensiooniga patsientide *intima media* paksus oli ühesugune (0,77 mm) ning loomulikult paksem võrreldes normotoonikutega (0,71 mm) ning valge kitli hüpertensiooniga isikutega (0,72 mm).

fenomen väärib kindlasti edaspidiseid uurimusi. On ju teada, et väljaspool kliinikut mõõdetavad vererõhud on prognoostiliselt olulisemad, võrreldes kliinikus mõõdetud rõhkudega, ning see seletab ka tõsiasja, miks maskeeritud hüpertensioon kannab endas samasugust ja võib-olla ka tugevamat prognoostilist väärtust kui väljakujunenud hüpertooniatõvi. Vaidlusaluseks jääb mõneks ajaks veel see, kuidas seda fenomeni kõige paremini kindlaks teha. Senikaua kui kliinilised teadlased selle üle vaidlevad, saame meie kliinitsistidena vähemalt meie poole pöörduvatele isikutele soovitada ikkagi oma vererõhku mõõta ka väljaspool raviasutuse piire, sest kui ühes tavapopulatsioonis esineb maskeeritud hüpertensiooni üle 10%, siis on nende isikute hulk ka Eestis vägagi arvestatav.

## Kokkuvõtteks

Seega peaks maskeeritud hüpertensiooni suhtuma täie tõsidusega ning see

# APROVEL<sup>TM</sup>

(irbesartaan) Tabletid  
150 mg 300 mg

Jõud vererõhu eesmärgi  
saavutamiseks ja hoidmiseks

**Näidustus:**  
Essentsiaalne hüpertensioon.  
Neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist  
hüpertensiooni ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel.  
Retseptiravim.



Shutterstock

EE.IRB.07.11.01

Müügiloa hoidja: Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC  
174 avenue de France F-75013 Paris - Prantsusmaa  
Täiendav informatsioon: sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt. 139E/2  
Tallinn, tel. 62 73 488 või [www.sam.ee](http://www.sam.ee)



**sanofi aventis**

Sest tervis loeb

# AKE-inhibiitorite ja ARB-de kasutamine südamehaigel – kas midagi on muutunud?

Heli Kaljusaar

Ida-Tallinna keskhaigla

**R**AAS-inhibiitorid on ennast hästi tõestanud nii hüpertensiooni kui ka teiste kardiometaboolsete haiguste ravis, nagu krooniline südamepuudulikkus, diabeetiline nefropaatia ja müokardiinfarkt. Esimesed kliiniliselt efektiivsed RAAS-inhibiitorid olid AKE-inhibiitorid, mis on juba kasutusel olnud üle kahekümne aasta. Hiljem on neile lisandunud angiotensiini retseptorblokaatorid ehk ARB-d, mis on ka juba suutnud ennast tõestada kardiovaskulaarse haiguse käsitluse paljudes aspektides.

AKE-inhibiitorite ja ARB-de kasutamisel hüpertensiivsetel patsientidel saavutatakse üsna sarnane vererõhu langus üle RAAS-inhibeerimise (1). Kuid RAAS-inhibeerimine on seotud lisaks veel organkaitse funktsiooniga nii südames, ajus, neerudes kui veresoontes.

AKE-inhibiitorite toime põhineb tsirkuleeriva ja koe AT II langetamisel, samal ajal vabaneb bradükiniin, mis muude positiivsete toimete hulgas genereerib ka NO teket. ARB-d seevastu toimivad üle AT 1 retseptorite blokeerimise südames ja veresoontes ning potenseerivad AT 2 positiivseid toimeid, millega on muu hulgas seostatud NO kontsentratsiooni tõusu kudedes.

Mõlema klassi – AKE-inhibiitorite ja ARB-de – tõendus põhineb kardiovaskulaarsete haiguste ravis on toonud kaasa spekulatsioonid, kas nende ravimklasside kombinatsioon võiks anda lisaefekti või avaldavad nad sünergistlikku toimet. See hüpotees peab teoorias paika, kuid pole kliiniliselt seni veel veenvalt tõestatud.

Millist tõestust on seni pakkunud kliinilised uuringud nende kahe võimsa ravimgrupi kombineerimisel mitmesuguste kardiovaskulaarsete haiguste käsitluses?

## Hüpertensioon

Nende ravimklasside vererõhku langetavas efekti ei kahtle keegi. Võrreldes AKE-inhibiitorite ja ARB-de antihüpertensiivset toimet, saame üsnagi samaväärse vererõhulanguse (1).

AKE-inhibiitorite ja ARB-de kombinatsioonravi kohta on andmeid veel vähe: uuringud on olnud väikesemahulised, demograafilised andmed on erinevad, uuringute kestus lühike, tihti võrreldakse kliinilises praktikas harvemini kasutatavate ravimitega ja ravimite doosid pole võrdväärsed (2).

Kergel (1. aste) hüpertoonikul kombinatsioonravi kasutamiseks on väga vähe põhjendusi. Saame me ju vererõhu eesmärkväärtusteni langetada tavaliselt juba monoterapiaga (AKE-inhibiitori või ARB-ga) või vajadusel kombineerides diureetikumi või teise ravimklassiga. Metaanalüüsi alusel leiti, et AKE-inhibiitorite ja ARB-de kombinatsioonraviga langes ambulatoorne vererõhk 4,7/3,0 mmHg võrreldes AKE-inhibiitorite monoterapiaga ja 3,8/2,7 mmHg ARB-ide monoterapiaga (3). Kombinatsioonravi teiste ravimgruppidega on osutunud märksa tõhusamaks.

Olemasolevad uuringud ei anna ka selget vastust kombinatsioonravi kohta, kus AKE-inhibiitor või ARB rutiinselt lisatakse 3.–4. ravimina raske hüpertensiooniga patsiendil ning enne on tavaliselt juba üks neist kasutusel olnud.

## Neeruhaigused

Mõlemad ravimklassid on tõestanud langenud neerufunktsiooni progressiooni pidurdamist eriti diabeetilise nefropaatia korral.

Kombinatsioonravi antiproteiinuuriilise toime mehhanismides on oluline koht kas-

vufaktori, neurohormoonide ja renaalse hemodünaamika mõjustamisel. Neerude kaitsvas toimes peetakse oluliseks RAAS-i koespetsiifilist toimet (2). AKE-inhibiitoriga ei õnnestu siiski täielikult blokeerida RAAS-i ja AT II toimet isegi maksimaalsetes doosides. Seetõttu ARB lisamisel blokeeritakse RAAS täielikult ja seega pidurdab kombinatsioonravi neeruhaiguse progresseerumist efektiivsemalt.

CALM-uuringus võrreldi kandesartani ja lisinopriili kombinatsioonravi efektiivsust versus mõlema ravimi monoterapiat mikroalbuminuuria II tüüpi diabeetikutel. Uriini albumiini/kreatiini suhte langus oli oluliselt suurem kombinatsioonravi grupis, kuid kombinatsioonraviga saavutati ka suurem diastoolse vererõhu langus, võrreldes monoterapiaga. Ainult suurema vererõhu langusega antiproteiinuurilist efekti siiski seletada ei saa (2).

COOPERATE-uuringus mittediabeetikutest neeruhaigetel võrreldi losartaani ja trandolapriili.

Kombinatsioonraviga saavutas esmase lõppeesmärgi (seerumi kreatiini kahekordistumine või lõppstaadiumis neeruhaigus) ainult 11%, võrreldes 23%-ga monoterapiat saanud uuritavatest (4).

Kombinatsioonravi on oma efektiivsust tõestanud, kuid senised uuringud on olnud väikese arvu patsientidega, edaspidi loodame veenvamaid tõestusi suuremaarvulistelt ja pikemaajalistelt uuringutelt.

## Südamepuudulikkus

AKE-inhibiitorite ja ARB-de kombinatsioonil südamepuudulikkuse ravis on enam fundamentaalseid aluseid kui hüpertensiooni puhul.

Fakt, et südamepuudulikkuse tekkemehhanismis on oluline RAAS-i aktiveerimine, on kõigile teada. Haiguse hilisemates staadiumites on see aktivatsioon veelgi tugevam. Samal ajal käivituvad sageli ka AT II tekke alternatiivteed AKE-inhibiitorid saavatel südamepuudulikkusega haigetel. Seega peaks kombinatsioonravi blokeerima AT II kahjulikud toimed ning parandama elulemust.

Kombinatsioonravi efektiivsust on tõestanud juba varem mitmed väikesed kliinilised uuringud, kuid olulisema panuse südamepuudulikkuse käsitlemisse on andnud kaks suurt uuringut: Val-HeFT (The Valsartan Heart Failure Trial) ja CHARM-Added (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). Mõlemad uuringud näitasid, et ARB-de ja AKE-de kombinatsioon aitab vähendada haigestumust ja suremust.

Retrospektiivne analüüs Val-HeFT-ist näitas, et kombinatsioonravi on eriti efektiivne oluliselt langenud süstoolse funktsiooniga (EF <30%) südamepuudulikkusega haigetel, oletades, et kombinatsioonravi efektiivsuse põhjuseks on ilmselt üliaktiveeritud RAAS (5).

AKE-inhibiitorite ja ARB-de kombinatsioonravi on kinnitust leidnud ka südamepuudulikkuse ravijuhistes. ARB tuleks lisada raviskeemi, kui AKE-inhibiitoril olev süstoolse südamepuudulikkusega patsient on ikkagi sümptomaatiline või kui patsient ei talu ravi AKE-inhibiitoriga.

## Kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsient

Uutes hüpertensiooni ravijuhistes pööratakse aina rohkem tähelepanu üldisele kardiovaskulaarsele riskile. Hüpertensiooni käsitlemine ja ravi alustamine sõltub eelkõige üldisest kardiovaskulaarsest riskist, sest ainult väikesel osal hüpertoonikutest on probleem vaid vererõhu kõrgenemisega. Enamikul patsientidest esinevad samal ajal ka teised kardiovaskulaarse riski faktorid (5).

Mitmed uuringud on tõestanud AKE-inhibiitorite kasutusest saadavat efekti kõrge riskiga patsientidel. Nendest uuringutest tuleb ära märkida HOPE ja EUROPA, mis on tõestanud ka AKE-inhibiitorite efektiivset kasutust lisaks kõrge riskiga patsientidele ka madala ja keskmise riskiga patsientidel. Lisaks on HOPE-uuringust teada, et kardiovaskulaarne kaitse ei olnud seotud üksnes vererõhu langusega.

ARB-de ja kombinatsioonravi efektiivsuse kohta kardiovaskulaarses protektsioonis ootame vastust käimasolevast ~25 000 patsiendiga uuringust ONTARGET, mis peaks lõppema 2008. a kevadel. Uuring on üles ehitatud HOPE-ga sarnastel printsiipidel ja demograafilistel andmetel, sest HOPE on osutunud „kuldstandard“-uuringuks primaarses ja sekundaarses kardiovaskulaarses preventtsioonis. ONTARGET-is võrreldakse ramipriili, telmisartaani ja nende kombinatsioonravi efektiivsust kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel (7).

Uuring peaks andma vastuse küsimustele, kas ARB-d on kardiovaskulaarses kaitstes niisama efektiivsed kui AKE-inhibiitorid ning kas kombinatsioonravil on organkaitsele veelgi võimsam toime kui ühe või teise ravimgrupi kasutusel monoterapiana.

Kokkuvõtteks võib öelda, et kliinilised uuringud on tõestanud, et RAAS inhibeerimine AKE-inhibiitorite ja ARB-dega aitab kaasa nii vererõhu langusele kui ka kardiovaskulaarse riski üldisele langusele.



Ootame käimasolevatest uuringutest vastust küsimusele, kas varane farmakoloogiline AT II täielik mõjustamine pidurdab vaskulaarset remodelleerumist, vähendades seega kardiovaskulaarseid sündmusi, aidates seeläbi ennetada või aeglustada kardiovaskulaarse haiguse arengut ja parandada elukvaliteeti (8).

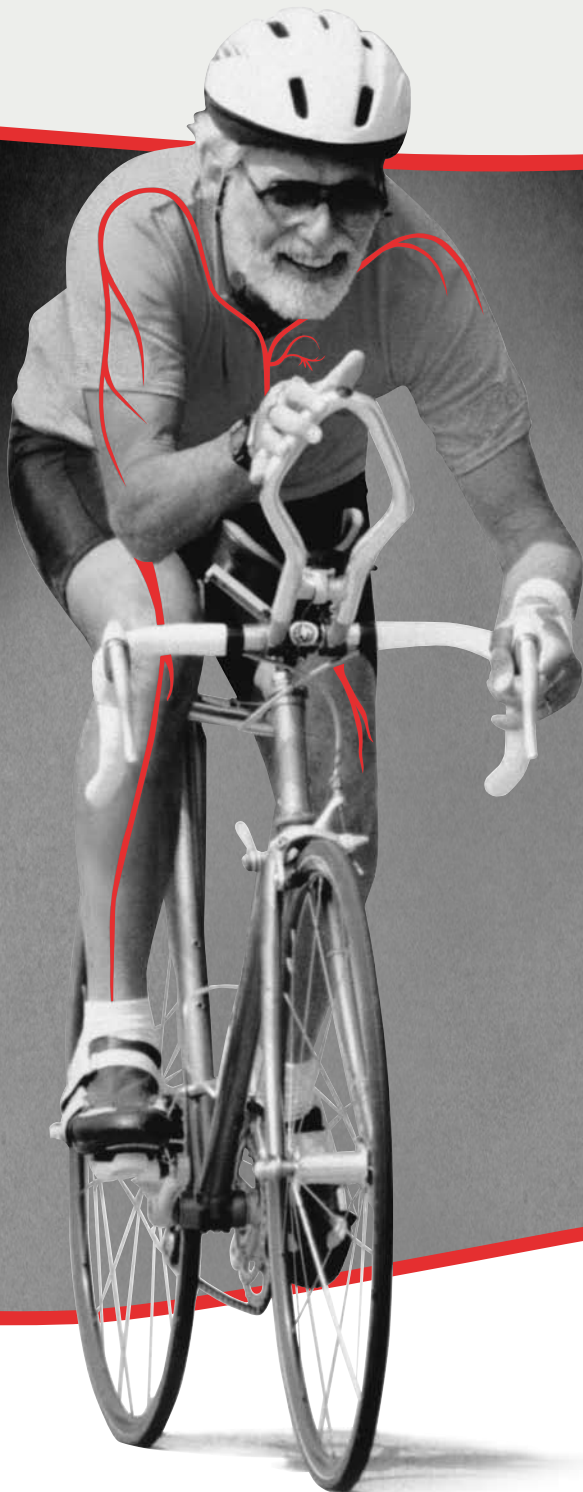
## Kirjandus

1. Elliot WJ. Therapeutic trials comparing angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Curr Hypert Rep* 2000; 2: 402–411.
2. Sica DA. Combination ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Therapy – Future Considerations. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 78–86.
3. Doulton TW. *et al.* Systemic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–886.
4. Hobbs FDR. *et al.* *Br J Cardiol.* 2005; 12 (1): 65–70.
5. Krum H. *et al.* Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 937–945.
6. ESH ESC Guidelines Committee. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
7. Unger T. *et al.* The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. *Am J Cardiol* 2003; 91: 28G–34G.
8. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl* 2005; 23: S9–17.



 **DIOVAN**<sup>®</sup>  
VALSARTAN

 **Co-Diovan**<sup>®</sup>  
VALSARTAN+HCTZ



▶ **N°1 ARB maailmas<sup>9</sup>**

# Elujõud ja kaitse

**Efektiivne vererõhu langus  
saavutamaks ravieesmärki<sup>1,2,3</sup>**

**Tõestatud organkaitse KV  
kahjustuse ennetamiseks<sup>4,5,6,7</sup>**

**Parem talutavus ja  
ravisooustumus<sup>3,8</sup>**

**DIOVAN<sup>®</sup>** (valsartaan) 80 mg, 160 mg õhukese polmeerikattega tabletid. Näidustused: Arteriaalne hüpertensioon. Krooniline südamepuudulikkus (NYHA II-IV klass). Müokardiinfarkti järgselt elulemuse pikendamine kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel on vasaku vatsakese puudulikkuse ja/või vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooni sümptomid ja radioloogilised ilmingud. Retseptiravim.  
**CO-DIOVAN<sup>®</sup>** (valsartaan/hüdroklorotiasiid) 80/12,5 mg, 160/12,5 mg, 160/25 mg kaetud tablett. Näidustus: Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel valsartaani või hüdroklorotiasiidid monoterapia ei anna küllaldast efekti. Retseptiravim.

Viited: 1. Lasko BH, et al. Canadian valsartan study in patients with mild-to-moderate hypertension. Blood Press Monit 2001;6:91-99. 2. Fogari R, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol. 2004;59:863-868. 3. Palatini, et al. A multicenter, randomized double-blind study of valsartan/hydrochlorothiazide combination versus amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. J Hypertens. 2001;19:1691-6. 4. Viberti G. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation. 2002;106:672-678. 5. Maggioni A, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2002;40:1414-1421. 6. Pfeffer MA, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349:1893-1906. 7. Julius S, et al. 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. 8. Wogen J, et al. Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting. J Manag Care Pharm. 2003;9:424-429. 9. IMS data. Jan 2006

Müügiloa hoidja: Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FIN-02130, Espoo, Soome.  
Lisainformatsioon: Pharmacia Estica ja müügiloa hoidja esindus Novartis Pharma Services Inc Eesti filiaal  
Peterburi tee 47, 11415 Tallinn. Tel 60 62 400.

 **NOVARTIS**

# Endokriinne hüpertensioon

Ulvi Merendi

Ida-Tallinna keskhaigla

**E**ndokriinhaigused on arteriaalse hüpertensiooni põhjuseks üsna harva, kuni 5% puhul hüpertoonikuist. Põhjuseks on tavaliselt mõningate hormoonide liig, harvem vaegus. Seisundid, mis võivad olla hüpertensiooni põhjuseks, on järgmised:

- kasvuhormooni liig – akromegaalia;
- kilpnäärme haigused: hüpotüreosis, türeotoksikoos, hüperparatüreosis;
- neerupealise hormoonide liig: a) kortikaalne: kortisooli liig – Cushingi sündroom, aldosterooni liig – Conni sündroom; b) medullaarne: katehoolamiinide liig – feokromotsütoom.

kilpnäärme operatsioon. Ameerika Ühendriikides esineb omandatud hüpotüreosisi ligi 2% naistest ja 0,1–0,2% meestest. Hüpotüreosisihaigeist esineb hüpertensioon kümmandikul. Teisteks hüpotüreosisi põhisümptomiteks on nõrkus, jõuetus, kuiv ja kare nahk, aeglane kõne ja häälekähedus, mäluhäired, juuste väljalangemine, kehakaalu suurenemine.

Diagnoosi kinnitab vereanalüüsis TSH ↑, FT4 ↓. Tihti kaasub hüperlipideemia, eriti hüpertriglütserideemia.

Hüpotüreosisi ravitakse türoksiiniga tõusvas annuses, algannus tavaliselt 25–50 µg hommikul enne sööki. Eutüreosisi saavutamiseks hüpertensioon ja hüperlipideemia lahenevad enamasti.

## Akromegaalia

Akromegaalia põhjuseks on hüpofüüsi adenoom, mis toodab kas ainult kasvuhormooni või nii kasvuhormooni kui ka prolaktiini. Haigestumus on hinnanguliselt 3–4 juhtu miljoni inimese kohta aastas, levimus 50–70 juhtu miljoni inimese kohta. Akromegaaliahaigeist esineb hüpertensiooni igal kolmandal. Selle tekkes on oma roll kasvuhormoonist tingitud soolapeetusel, sest RAAS on pidurdatud. Akromegaalia puhul on aga ka sümpaatiline närvisüsteem aktiveerunud.

Ehhokardiograafial leitakse 80%-l akromegaaliahaigeist vasaku vatsakese hüpertroofiat. Teised kliinilised põhisümptomid on tüüpilised näojooned, labidatoolised käed, tunnelsündroomid, rohke higistamine, väsimus, lihasnõrkus, norskamine, uneapnoe.

Akromegaalia põhiravi sõltub protsessi ulatusest ja ravivõimalusteks on transfenoidaalne mikrokirurgia ning medikamentoonne ravi (somatostatiinanaloogid, dopamiinagonistid).

## Hüpotüreosis

Harilikumad hüpotüreosisi põhjused on autoimmuuntüreoidiit, radiojoodravi ja

## Türeotoksikoos

Põhja-Euroopas on türeotoksikoosi levimus umbes 1%. Türeotoksikoosi põhjuseks on kõige sagedamini Basedowi ehk Gravesi tõbi (~70% türeotoksikoosihai-geist), harvem on põhjuseks ületalituslik hulgisõlmeline struuma ja toksiline adenoom. Hüpertüreosisi põhisümptomeiks on närvilisus, higistamine, soojataluvuse halvenemine, väsimus, kaalulangus, nõrkus, tahhükardia, arütmia, südamepuudulikkuse süvenemine. Sageli esineb süstoolse vererõhu tõus, diastoolne rõhk pigem langeb. Analüüsisides TSH ↓, vabad kilpnäärmehormoonid (FT3, FT4) ↑.

Ravi sõltub põhjusest, kasutatakse medikamentooset ravi, radiojoodi, kirurgiat.

## Hüperparatüreosis

Hüperparatüreosisi põhjuseks on sagedamini kõrvalkilpnäärme healoomune adenoom (75–85%), harvem kõrvalkilpnäärmete hüperplaasia (10–15%). Levimus on 0,1–0,4% täiskasvanuil, üle 60-aastastel naistel >1%. Naistel esineb seda haigust kaks-kolm korda sagedamini kui meestel.

Hüperparatüreoos on hüpertensiooni põhjuseks 1% hüpertoonikuist ja 30–40%-l hüperparatüreoosiga haigeist esineb hüpertooniat. Haigetel on ülejäänud populatsiooniga võrreldes kaks korda suurem suremus kardiovaskulaarhaigustesse. Ehhokardiograafial leitakse tihti vasaku vatsakese hüpertroofiat ja südameklappide kaltsinoosi. Hüperparatüreoos võib olla veel kognitiivsete funktsioonide halvenemise, osteoporoosi, duodenaalhaavandi, neerukivitõve ja sellest tingitud neerupuudulikkuse üheks põhjuseks.

Vereseerumis on  $Ca^{++}$  (Ca)↑ ja PTH ↑.

Ravi on kirurgiline – kõrvalkilpnäärme adenoomi eemaldamine.

## Cushingi sündroom

Cushingi sündroomi juhtudest 70–80%-l esineb hüpofüüsiarset ehk Cushingi tõbe, kui hüperkortisolismi tekitab AKTH-d produtseeriv hüpofüüsi tuumor. Naistel on haigust üheksa korda sagedamini kui meestel. Viidendikul haigetest põhjustab Cushingi sündroomi autonoomne kortisooli produtseeriv adenoom neerupealises. 10%-l haigeist aga produtseeritakse autonoomset AKTH-d teistes tuumorites, milleks on näiteks kopsude väikerakuline vähk, kilpnäärme medullaarne vähk, kartsinoid-tuumorid, pankrease saarekeste kasvaja, feokromotsütoom jne. Seda vormi esineb meestel sagedamini kui naistel.

Endogeense Cushingi sündroomi puhul on vererõhk tõusnud kuni 85% juhtudest. Diastoolne vererõhk üle 100 mmHg esineb enam kui 50% haigetest. Eksogeense Cushingi sündroomi korral on hüpertensioon harvem ja vererõhu väärtused varieeruvad.

Cushingi sündroomiga kaasub 90% juhtudest tsentraalne rasvumine, 80% juhtudest suhkurdiabeet, väga sageli düslipideemia, hüpokaleemia, depressioon, emotsionaalne labiilsus, psühhoos.

Cushingi sündroomi diagnoos on kolmeetapiline.

1. Soeluuringuks on väike deksametasooni test: 1 mg deksametasooni kell 23 per os, järgmisel hommikul kell 8 määratakse kortisool seerumis. Tervel inimesel jääb kortisooli väärtus alla 50 (100) nmol/l.

2. Diagnoosi kinnitamine (lisaanalüüsid, funktsionaalsed testid).

3. Tuumori lokaliseerimine (plasma AKTH, funktsionaalsed testid, visualiseerimine).

Ravi on kirurgiline – AKTH-d või kortisooli tootva kasvaja eemaldamine.

## Primaarne hüperaldosteronism ehk Conni sündroom

Primaarse hüperaldosteronismi põhjuseks on sagedamini neerupealise koore adenoom (60–70%), harvem neerupealise koore bilateraalne hüperplaasia (30%).

Conni sündroom on hüpertooniat põhjuseks 0,5–2% hüpertoonikuist, kusjuures enamasti on diastoolne vererõhk üle 100 mmHg. Hüpertensiooni põhjuseks on soola retensioon, veresoonte perifeerse vastupanu tõus. Lisaks esinevad neuromuskulaarsed sümptomid (lihaskõrval, -tõmbused), polüuuria ja nätkuuria.

Analüüsid näitavad hüpokaleemiat, seerumis on aldosterooni ↑, reniini aktiivsus plasmas ↓. Aldosterooni ja reniini aktiivsuse suhe on >800, kui seerumi aldosteroonisisaldus on >400 pmol/l ja reniini aktiivsus <1 µg/l/t.

Ravi on neerupealise adenoomi korral kirurgiline – adenoomi eemaldamine; hüperplaasia korral on näidustatud spironolaktoon. Neerupealised on harva ultrahelil visualiseeruvad, valikmeetodiks visualiseerimisel on kompuutertomograafia või magnetuuring.

## Feokromotsütoom

Feokromotsütoom on katehoolamiini tootev kromafiinsetest rakkudest lähtuv kasvaja, mis paikneb neerupealise säsis. Elupuhuselt diagnoositakse ~60% juhtudest.

Feokromotsütoom on hüpertensiooni põhjuseks 0,1–0,2%. Püsiv hüpertensioon esineb 60–70% haigeist, neist pooltel võib sellele lisanduda kriise. Hootist hüpertensiooni on 20–30%-l patsientidest, 10–15%-l on vererõhk normis. Feokromotsütoom esineb 90% sporaadiliste juhtudena, 10% MEN (mitmikendokriinset neoplaasid) sündroomide ühe osana.

Diagnoosi kriteeriumiks on katehoolamiinide (metaboliitideks normetanefriin ja metanefriin) tõus 24 tunni uriinis, tihti on normetanefriini rohkem kui metanefriini. Lisaks võib täheldada reniini aktiivsuse tõusu plasmas, millel võib olla kolm põhjust:

- 1) feokromotsütoom, mis lisaks toodab reniini;
- 2) katehoolamiinide liiast tingitud neerude verevarustuse halvenemine, mistõttu reniini produktsioon suureneb;

3) katehoolamiinide toimel reniini intensiivistunud tootmine neerude jukstaglomerulaaraparaadis.

Feokromotsütoomi saab visualiseerida kompuutertomograafia.

Juhuslikult leitud neerupealise tuumoritest on 5–10% feokromotsütoomid.

Feokromotsütoomi puhul kehtib "10 reegel": 10% bilateralsed, 10% ekstraad-

renaaalsed, 10% maliignsed, 10% perekondlikud, 10% lapseas, 10% ilma vererõhu tõusuta.

Feokromotsütoomi põhisümptomid on peavalu, higistamine, südame pekslemine, ärevus, surmahirm, treemor, rindkere- ja kõhuvalu.

Ravi on kirurgiline – kasvaja eemaldamine.

## Mitmikendokriinsed neoplaasiad (MEN), nende sümptomid ja levimus

### MEN 1

Hüperparatüreos 90–100%

Kõhunäärme endokriinsed kasvavad 30–80%

Hüpofüüsi eessagara kasvavad 15–50%

### MEN 2A

Medullaarne kilpnäärmevähk 80%

Feokromotsütoom 50–60%

Hüperparatüreos 10–35%

### MEN 2B

Medullaarne kilpnäärmevähk 100%

Feokromotsütoom 50%

Hüperparatüreos <10%

Ganglioneuroomid 99%

### Haiguslugu 1 (aprill 2004 – märts 2005), M 30a.

Kaebused, anamnees:

kolm aastat hüpertoonia, raviks fosinopril, hüdrokloortiasiid. Vererõhk raviga 150–170/100–120 mm Hg. Kolm aastat polüuuria – diurees kuni 6 liitrit / 24 t. Korduvalt uroloogi konsultatsioon, raviks Driptan, kuid negatiivne efekt – diurees pigem süvenes.

Tugev säärelihaste valulikkus üks kuu.

Ambulatoorsed analüüsid: kaalium seerumis 2,3 mmol/l, kreatiini kinaas seerumis 8994 U/l.

Esialgne diagnoos: polümüosiit? Hospitaliseeritud reumatoloogia osakonda.

Analüüsid haiglas: arteriaalse vere pH 7,55, ABE 11 mmol/l; seerumis: K 2,0–2,3 mmol/l, Na 144–146 mmol/l; uriin normis.

Kõhukoopa ultraheli uuringul vasaku neerupealise projektsioonis kajavaene lisavari 25 mm.

Kõhukoopa kompuutertomograafia: vasak neerupealis suurenenud, ca 3,6 x 2,6 cm, kontrasteerub intensiivselt ebäühtlaselt.

Patsient üle toodud endokrinoloogia osakonda.

Diagnoos: primaarne hüperaldosteronism neerupealise adenoomist.

Lisaanalüüsid: seerumis aldosteron (lamades) 5613 pmol/l (N 28–444), (püsti) 4666 pmol/l (N 111–860); reniini akt. plasmas (lamades ja püsti) 0 ng/ml/t (N lamades 0,2–1,6; püsti 0,7–3,0).

Esialgne ravi: fosinopril 10 mg x 1, spironolaktoon 100 mg x 1, nitrendipiin 20 mg x 1, kaalium 600 mg x 3. Operatsioonist patsient esialgu keeldus.

Seitse kuud hiljem vererõhk 164/100 mm Hg, vereseerumis K 2,7 mmol/l, aldosteron 3143 pmol/l.

Operatsiooniga nõus, opereeritud üksteist kuud pärast diagnoosi.

Operatsioonileid: vasak neerupealis 4 x 2,5 x 4,5 cm, tuumor 4 x 2,3 x 0,7 cm.

Dgn. *Adenoma clarcellulare*.

Üks kuu pärast operatsiooni ilma ravita vererõhk 130/80 mm Hg, vereseerumis K 4,9 mmol/l, aldosteron 381 pmol/l, kreatiini kinaas 104 U/l.

### Haiguslugu 2 (märts – september 2007), N 62a.

Anamnees ja kliiniline pilt: arteriaalne hüpertensioon üle 30 aasta, vererõhk kuni 220/110 mm Hg.

Raviks moksonidiin, fosinopril, metoproloolsuktsinaat.

Uuringud: K vereseerumis 2,49–3,1 mmol/l.



Kõhukoopa kompuutertomograafia: paremas neerupealises 2,5 x 1 cm suurune lisamass, mis natiivis rasvatihedusega. Vasakus neerupealises analoogne moodustus läbimõõduga 7 mm.

Suunatud uroloogia osakonda parema neerupealise eemaldamiseks, kuid operatsioon hüpertoonia ja püsiva hüpokaleemia tõttu ära jäetud. Patsient üle toodud endokrinoloogia osakonda.

Lisaanalüüsid: vereseerumis aldosteron (pikali) 1112 pmol/l, (püsti) 1038 pmol/l; reniini aktiivsus (pikali, püsti) 0,1 ng/ml/t; katehhoolamiinid uriinis, kortisool ja AKTH varahommikus seerumis normis. Neeruveenide selektiivsel kateteriseerimisel eraldi pooltest aldosteron normis, seega operatsioon ei ole näidustatud.

Diagnoos: primaarne hüperaldosteronism neerupealiste hüperplaasiast.

Raviks: moksonidin 0,4 mg x 1, spironolaktoon 100 mg x 1, fosinopril 20 mg x 1, doksasosin 1 mg x 1, kaalium 600 mg x 1.

September 2007: vererõhk 130–160/80–100 mm Hg, kaalium seerumis 5,1 mmol/l.

**Haiguslugu 3** (september – oktoober 2006), M 46a.

Anamnees: põeb neurofibromatoosi, mis olnud ka isal. Mõõdukas vaimne alaareng.

8.08.2006 hüpertoonilise kriisiga koomas hospitaliseeritud maakonnahaiglasse, vererõhk 240/120 mm Hg, ravimresistentne.

31.08 korduv hospitaliseerimine hüpertoonia tõttu.

September 2006: vererõhk 160/100 mm Hg, fr. 110 x<sup>2</sup>, siinusrütm.

Analüüsid: katehhoolamiinid uriinis normis, kortisool seerumis 248–811 nmol/l (N 138–690), AKTH 9,74–118 pg/ml, kaltsitoniin normis, Ca<sup>++</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> vereseerumis normis.

Kompuutertomograafia: vasaku neerupealise alaosas 3,7 cm selgekontuurne lisamass.

Neeruarterite Doppler: patoloogilise leiuta.

Dgn. feokromotsütoom?

Ravi: ramipriil 1,25 mg x 1, doksasosin 1 mg x 1.

Oktoobris 2006 kordushospitaliseerimine uuringuteks: vererõhk 110–130/60–80 mm Hg.

Analüüsid: kortisool seerumis ja 24 tunni uriinis normis, AKTH normis, metanefriin 754,0 µg/24 t (N 20–345), normetanefriin 1087 µg/24 t (N 30–440), reniini aktiivsus (pikali) 4,2 ng/ml/t, (püsti) 11,5 ng/ml/t, aldosteron (pikali) 136, (püsti) 123 pmol/l (ramipriilist?).

Dgn. feokromotsütoom. Operatsioonist patsient kahjuks keeldus.

## Kokkuvõte

Soovitav oleks kõigil, eriti diastoolse hüpertensiooniga haigeil, määrata vereseerumis kaalium, naatrium, kaltsium, (TSH), mis on üpris odavad analüüsid (haigekassa kehtiva hinnakirja alusel elektrolüüdid 17 kr, TSH 81 kr). Nende normist kõrvalekalle annab nii mõnigi kord alust kahtlustada endokriinset hüpertensiooni. Õigeaegse diagnoosi ja raviga võivad sellised haiged sageli hüpertensioonist täielikult paraneda.

## Kirjandus

- Arteriaalne hüpertensioon – praktilised aspektid. Eesti Hüpertensiooni Ühing, 2000.
- Endokrinoloogia. AS Medicina, 2003.
- Besser MG, O Thorner M. Comprehensive Clinical Endocrinology, Third Edition, Mosby, 2003.

Originaalravim

# NORVASC®

Amlodipinum (besülaadina)

Efektiivne ja ühtlane  
vererõhu kontroll ööpäevaringselt!



036-ESTNOR0507

\* Alusdokument: SPC september 2007.

Retseptiravim. Näidustused: Arteriaalne hüpertensioon. Stenokardia. Täiendav teave ravimi kohta müügiloa hoidja Eesti esindusest: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Pirita tee 20, 10127 Tallinn, tel 640 5328. Müügiloa hoidja: Pfizer Europe MA EEIG, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Ühendkuningriik





# Vasaku vatsakese hüpertroofia ehk ehkardiograafilise hindamine ja ehkardiograafia näidustused hüpertooniatõvega patsientidel

Piibe Muda

SA Tartu Ülikooli Kliinikum, südamekliinik

**V**asaku vatsakese hüpertroofia on oluline kardiovaskulaarse riski näitaja. Tema levimus sõltub klassifitseerimise kriteeriumitest ja uuritavate valikust. Teistest kardiovaskulaarsetest riskiteguritest sõltumatult on neil, kelle vasaku vatsakese mass on jaotuskõvera ülemises osas, vähemalt kaks korda suurem kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse risk (1).

Ehkardiograafia on olnud kliinilises kasutuses üle 30 aasta, olles muutunud üheks olulisemaks mitteinvasiivseks südame morfoloogia ja funktsiooni hindamise meetodiks. Epidemioloogilistes ja antihüpertensiivse ravi efekti hindavates uuringutes mõõdetakse peamiselt vasaku vatsakese massi. Seda arvutatakse tavaliselt kui erinevust vasaku vatsakese epikardiga piiratud mahu ja õõne mahu vahel, mis korrutatakse müokardi erikaaluga. Suuremaid probleeme siin on ehkardiograafilise pildi ebapiisav kvaliteet. Rahvastiku-uuringutes oli ligi neljandikul uurituist probleemiks vajaliku kvaliteediga salvestuse saamine eelkõige ebapiisava akustilise akna tõttu (2).

Vasaku vatsakese massi hindamisel võib kasutada nii M-modulatsiooni kui ka kahe-dimensionaalset (2D) ehkardiograafilist kujutist. Oluliseks meetodi kasutamise eelduseks on, et ultraheli kiir on vatsakesega risti ja vatsake on normaalse kujuga (3).

2D-kujutisel saab parema ülevaate vasaku vatsakese kujust ning see võimaldab hinnata regionaalset segmentaarset kontraktiilsust. Samas nõuab vasaku vatsakese massi hindamine 2D-piltide alusel rohkem aega, kuna salvestused tuleb saada nii parasternaalsetest kui ka apikaalsetest projektsioonidest. Seetõttu kasutatakse epidemioloogilistes uuringutes vasaku vatsakese massi hindamiseks enamasti M-modulatsiooni (2).

Keha suurus ja kehaehitus on seotud vasaku vatsakese mõõtude ja massiga. Keha suurus, eeskätt ülekaalulisus kui hemodünaamilise koormuse lisaja vererõhust sõltumata, on oluline vasaku vatsakese massi määraja. Koos toidust saadava naatriumi suurenenud kasutusega, mis omakorda suurendab plasma mahtu ja südame minutimahtu, võib ülekaalulisus soodustada hüpertensiooniga seotud vasaku vatsakese hüpertroofia teket (4).

Seetõttu indekseeritakse vasaku vatsakese massi nii keha pindala kui ka pikkuse järgi. Indekseerides vasaku vatsakese massi keha pindala järgi, väheneb keha suuruse ja sooga seotuse varieeruvus. Meetodi miinuseks on asjaolu, et suurema kehapindalaga inimestel on sel moel hinnatud vasaku vatsakese massi indeks tegelikust väiksem. Keha pikkuse järgi soovitatakse vasaku vatsakese massi indekseerida oluliselt ülekaalulistel inimestel. Enamikul juhtudel piisab kardiovaskulaarse riski hinda-



miseks sellest, kui vasaku vatsakese massi indekseerida keha pindala alusel (5).

Omaette probleemiks vasaku vatsakese massi hindamisel on see, kuidas defineerida hüpertroofiat arvuliselt. Vasaku vatsakese hüpertroofia levimus sõltub sellest, kuidas on määratud normi ülemine piir, varieerudes uuritud tervetel 1,3 ja 9,4% vahel (6). Meeste ja naiste normaalsed mõõdud, mis on ära toodud ASE ja EAE soovitusel, põhinevad 510 terve normaalkaalulise normaalse vererõhuga ja diabeeti mittepõdeva inimese uurimisel. Nii on vatsakeste vaheseina ja vasaku vatsakese tagaseina normi piirideks meestel 0,6–1,0 cm ja naistel 0,6–0,9 cm. Vasaku vatsakese massi indeksi normi ülemiseks piiriks M-modulatsioonis ja 2D-pildilt mõõdetuna on naistel 95 g/m<sup>2</sup> ja 88 g/m<sup>2</sup> ning meestel 115 g/m<sup>2</sup> ja 102 g/m<sup>2</sup>. Normi ületavad väärtused on omakorda jagatud kergeks, keskmiseks ja raskeks häireks. Vasaku vatsakese (VV) massi indeksi häiret peetakse raskeks vastavalt M-modulatsioonis ja 2D-pildilt mõõdetuna, kui see ületab naistel 122 g/m<sup>2</sup> ja 113 g/m<sup>2</sup> ning meestel 149 g/m<sup>2</sup> ja 131 g/m<sup>2</sup> (3). Euroopa Hüpertensiooni Ühingu (EHU) soovitusel peetakse VV massi indeksi suurenenuks, kui see ületab 110 g/m<sup>2</sup> naistel ja 125 g/m<sup>2</sup> meestel (7). Hüpertooniatõve korral tuleks elundikahjustust hinnates lähtuda siiski EHU normidest, kuna vasaku vatsakese dimensioonide mõõtmisel tehtud väikesed vead toovad kuupi võetuna kaasa suured vead vasaku vatsakese massi hinnangus. 5% erinevus mõõtmisel M-modulatsioonis tähendab 8–15% erinevust vasaku vatsakese massis, seega on kõikumine umbes 50 g (2).

Vasaku vatsakese massiga on seotud ka mitmed demograafilised näitajad nagu vanus, sugu, rass ja keha suurus. Vasaku vatsakese hüpertroofia esinemine suureneb koos vanusega nii hüpertensiooni kui ka normotensiooniga inimestel. Seda seletatakse vanusega seotud vererõhu tõusu ja aordi vähenenud elastsusega. Vanusega seostuvad ka spetsiifilised koe muutused, nagu interstitsiaalne fibroos ja müotsüütide kadu. Meestel on suurem vasaku vatsakese mass kui naistel. Soolised erinevused vasaku vatsakese massis tulevad esile teismeliseas ja jäävad edasises elus püsima. Samas on vasaku vatsakese massi suurenemine vanusest sõltuvalt menopausi järel naistel suurem kui samas vanuses meestel. Siiski ei ole sugu vasaku vatsakese puhul kardiovaskulaarse riskiga seotud. Hüpertensiooniga seotavat vasaku vatsakese hüpertroofiat esineb sarnaste vererõhuväärtuste enam musta rassi esindajatel.

Vasaku vatsakese seina paksuse ja õone läbimõõdu suhet nimetatakse suhteliseks seinapaksuseks (SSP). SSP-d hinnatakse valemi järgi: kahekordne tagaseina pak-

sus / vasaku vatsakese õone diastoolne läbimõõt (norm <0,42).

Vasaku vatsakese võib geomeetrilise kuju alusel jaotada järgmiselt: 1) normaalne geomeetria, 2) kontsentriiline remodelleerumine (normaalne vasaku vatsakese massi indeks, aga suurenenud SSP), 3) kontsentriiline hüpertroofia (suurenenud nii vasaku vatsakese massi indeks kui ka SSP) ja 4) ekstsentriline hüpertroofia (vasaku vatsakese massi indeks suurenenud, aga SSP väike õone dilatatsiooni tõttu) (2).

Hüpertensioonist põhjustatud muutused vasaku vatsakese suurusel ja kujul kajastavad vererõhu tõusuga seostuvaid hemodünaamilisi muutusi. Rõhu ülekoormuse korral tekkiivat kontsentriilist hüpertroofiat esineb harva inimestel, kelle ainus probleem on arteriaalne hüpertensioon, mis on seotud kõrge süstoolse vererõhu ja suurenenud perifeerse resistentsusega. Samas seostub ekstsentriline hüpertroofia eelkõige normaalse perifeerse resistentsuse, kuid suure südameindeksiga, mis on tingitud tsirkuleeriva vere mahu kasvust. Kontsentriiline remodelleerumine on iseloomulik, kui esinevad suurenenud perifeerne resistentsus, südameindeksi väiksem väärtus ja arterite jäikuse suurenemine (3). Kontsentriiline hüpertroofia on seotud suure ja ekstsentriline hüpertroofia keskmise raskusega riskiga. On näidatud, et kontsentriilise hüpertroofia esinemine seostub 2,6-kordse uute kardiovaskulaarsete sündmuste tekke suhtelise riskiga, võrreldes normaalse geomeetriaga vasaku vatsakesega (2).

Vasaku vatsakese hüpertroofia hindamisel on ehokardiograafia tundlikum meetod kui elektrokardiograafia (6). Paraku jäävad eri riikide hüpertensiooniühingute juhendid hüpertooniatõvega patsientide ehokardiograafia näidustuste koha pealt üldisõnaliseks. Selles ollakse ühte meelt, et ehokardiograafia ei ole hüpertooniatõvega patsiendi puhul rutiinuurimiseks ning on mõeldud sihtlundi kahjustuse hindamiseks, kui rutiinuurimismetodid ei anna patsiendi riski hindamisel lõplikku vastust.

EHU juhustest lähtuvalt peetakse piisavaks, kui mõõta diastoolis vatsakeste vaheseina ja tagaseina paksus ning vasaku vatsakese õone läbimõõt ning arvutada vasaku vatsakese mass ja indekseerida see keha pindala järgi. Kuigi vasaku vatsakese massi indeksi ning kardiovaskulaarse riski vaheline seos on pidev (puudub nn lüveefekt), peetakse vasaku vatsakese massi indeksi normi ülemiseks piiriks ruutmeetri kehapindala kohta 125 g/m<sup>2</sup> meestel ja 110 g/m<sup>2</sup> naistel. Lisaks vasaku vatsakese massi hindamisele võimaldab ehokardiograafiline uurimine saada ülevaate ka vasaku vatsakese süstoolsest ja diastoolsest funktsioonist, segmentaarsest kontraktiilsusest, südameõõnte suurusest, klapiaparaadi ning perikardi seisundist (7).

EHÜ juhised peavad oluliseks ka vasaku vatsakese diastoolse funktsiooni hindamist, seda eelkõige südamepuudulikkuse ilmnedes normaalse süstoolse funktsiooni korral. Schillaci ja kaasautorid näitasid, et isegi siis, kui ei esine vasaku vatsakese hüpertroofiat, on varajase diastoolse lõõgastumise häire ikkagi seotud kardiovaskulaarse surma oluliselt suurema riskiga, kui võtta arvesse ka muud kardiovaskulaarsed riskitegurid (11). Samas peetakse lõpporgani kahjustuseks praegu eelkõige vasaku vatsakese hüpertroofiat ja mitte diastoolset düsfunktsiooni.

Eesti kardioloogide seltsi ehhokardiograafia töögrupis on hüpertensiooniga patsientidel ehhokardiograafia tegemise näidustuste aluseks võetud ASE ehhokardiograafia juhised, mis on avaldatud ka ajakirjas Eesti Arst (9).

## Ehhokardiograafia tegemise näidustused arteriaalse hüpertensiooni korral

1. Vasaku vatsakese hüpertroofia, süstoolse ja diastoolse funktsiooni ning kontsentrialse remodelleerumise hindamine arteriaalse hüpertensiooni diagnoosiga patsientidel juhul, kui sellest sõltub kliiniline otsus.  
Vasaku vatsakese funktsiooni hindamine on näidustatud:
  - vasaku vatsakese suuruse ja funktsiooni hindamiseks, kui kliiniliste tunnuste alusel on kaasuva südamehaiguse või südamepuudulikkuse kahtlus;
  - hüpertroofilise kardiomiopaatia kahtlusel, mis põhineb objektiivsel uurimisel, EKG leiul või perekondlikul anamneesil. Vasaku vatsakese hüpertroofia hindamine ehhokardiograafial on näidustatud, kui
  - hüpertroofia leid mõjutab ravi alustamist;
  - vasaku vatsakese hüpertroofia tõlgendamine on EKG muutuste tõttu raskendatud (Hisi kimbu vasaku sääre totaalne blokaad või muu vatsakesesise juhtehäire).
2. Vasaku vatsakese funktsiooni hindamine koormus-ehhokardiograafial südame isheemiatõve kahtlusel, kui rahuoleku EKG muutuste (vasaku vatsakese ülekoormus, Hisi kimbu vasaku sääre totaalne blokaad, manifestne Wolff-Parkinsoni-White'i sündroom) tõttu on piltidiagnostikata koormustest isheemiatõve suhtes väheinformatiivne.
3. Vasaku vatsakese düsfunktsiooniga haigete uurimine dünaamikas, kui kliinilises seisundis on toimunud dokumen-

teeritud oluline muutus või saadav info on vajalik raviotsuste tegemisel.

4. Kõik püsivalt kõrgeenenud vererõhu väärtustega lapsed ja noorukid.

Põhjendatud ei ole korduva ehhokardiograafia tegemine asümptomaatilisel patsiendil või antihüpertensiivse ravi efekti hindamiseks, tuginedes vasaku vatsakese hüpertroofia vähenemisele. Ehhokardiograafiat pole mõtet teha ka sel juhul, kui uuring ei mõjuta patsiendi käsitlust (näiteks EKG-s on vasaku vatsakese hüpertroofia tunnused ja/või vererõhu väärtustest lähtudes on näidustatud antihüpertensiivse ravi alustamine) (9).

## Kirjandus


1. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334–341.
2. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3: 17–30.
3. Lang R, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–1463.
4. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Pathophysiology and treatment of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Dialogues Cardiovasc Med* 2005; 10: 3–18.
5. Waggoner AD. Echocardiographic assessment of left ventricular structure in hypertension and the impact on clinical outcomes. *JDMS* 2004; 20: 304–314.
6. Weiman AE. Principles and practice of echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994.
7. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R *et al.* Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
8. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellati C *et al.* Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2005–2011.
9. Muda P, Tiivel M, Liiver A, Külliki K. Vasaku vatsakese massi ehhokardiograafilise hindamise meetodika ja ehhokardiograafia näidustused hüpertooniatõvega patsientidel. *Eesti Arst* 2006; 4: 235–242.



TEVETEN®   
eprosartaan


Angiotensiin II retseptori antagonist<sup>3</sup>

## Essentsiaalse hüpertensiooni raviks

 Annustamine  
**600 mg**  
**1x** päevas<sup>2</sup>

Moses

**MO**rbitidity and **M**ortality  
after **S**troke - **E**prosartan vs.  
Nitrendipine in  
**S**econdary Prevention<sup>1</sup>

 **MOSES - uuring**  
Insuldijärgne haigestumus ja  
suremus - eprosartaan vs  
nitrendipiin sekundaarses  
preventsioonis<sup>1</sup>

 Teveten® on retseptiravim  
(eprosartaan)


 Teveten® on näidustatud: essentsiaalse hüpertensiooni ravi.  
(eprosartaan)

Allikad: 1. Moses Study Group, et al., *Stroke* (Journal of the American Heart Association): 06:36, 2005  
2. Ravimiomaduste kokkuvõte *Pharmaca Estica* 2005 3. Weber M, Review of Eprosartan: A new  
angiotensin II receptor antagonist; *Pharmaco-therapy*. 1999 (vol.19); 96S-101S

Täiendav info:  
Solvay Pharmaceuticals GmbH  
Eesti filiaalist, Pärnu mnt. 501  
Laagri 76401 Harjumaa tel 6503653

[www.moses-study.com](http://www.moses-study.com)

[www.solvay.com](http://www.solvay.com)

 SOLVAY  
PHARMACEUTICALS  
Kirg arenguks®

# Euroopa Hüpertensiooni Ühingu (EHÜ) ja Euroopa Kardilooogide Seltsi (EKS) ühistööna valminud uued 2007. a arteriaalse hüpertensiooni ravijuhised

**E**uroopa Hüpertensiooni Ühingu (EHÜ) ja Euroopa Kardilooogide Seltsi (EKS) ühistööna valminud uusi 2007. a arteriaalse hüpertensiooni ravijuhiseid tutvustati esimest korda EHÜ aastakonverentsil k.a 15.–19. juunil Milanos.

EHÜ kodulehel avaldati sellekohane intervjuu professor Giuseppe Manciaga, kes selgitas uute juhistega seotud olulisemaid küsimusi. Järgnevas esitame tõlgitud intervjuu EHÜ koduleheküljelt [www.eshonline.org](http://www.eshonline.org)

## ***ESHonline: Millised on kõige olulisemad muudatused 2007. a EHÜ/EKS ravijuhistes võrreldes 2003. a ravijuhistega?***

**Prof Mancia:** 2007. a EHÜ/EKS ravijuhised rõhutavad üldise kardiovaskulaarse riski määramise olulisust kõrvuti adekvaatselt mõõdetud vererõhuga, mis on aluseks hüpertensiooni õigele diagnoosile ja ravile. Uuenenud on ka ravi alustamise ja ravi eesmärkideks seatud vererõhuäärtused. Kõrge riskiga patsientide eesmärkväärtuseks on vererõhk <130/80 mmHg ning see eesmärkväärtus on viimastel aastatel üha enam tunnustust leidnud. Iga hüpertooniku raviskeemi peaksid vajadusel kuumama ka aspiriini ja statiini.

Oluline on eluea kaasamine k/v riski määramisel. Üldine k/v risk põhineb absoluutsel riskil, s.t selle isiku riskil k/v tüsistuseks järgmise kümne aasta jooksul. Üldise k/v risk nooremaelistel on aga harva kõrge, mistõttu me ilmselt ei raviks

madala riskiga noori inimesi. Kuid kui arvestada vanuse kasvuga kaasnevat eluaegse riski suurenemist, võib selline käsitlus nooremaeliste riski alahinnata ning kahekümne aasta möödumisel võivad tekkida pöördumatud ravimatud organkahjustused. Seetõttu soovitavad ravijuhised nooremaeliste riski hinnates lähtuda suhtelisest riskist. Suhteline risk on riski tõus võrreldes tavapopulatsiooniga. Seega tuleks vanemaeliste raviprotsessi juhtides kasutada absoluutset riski ning nooremaelistel suhtelist riski.

Juhistes on ka väga selged seisukohad riiklike ostuste kohta, mis on senini põhinenud n-ö kunstlikult valitud kardiovaskulaarse riski piirväärtustel. Juhistes ei ole öeldud, et ravida tuleb vaid kõrge riskiga isikuid. Ravi on näidustatud ja vajalik kõigile arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele.

## ***ESHonline: Millised on ravi alustamise piirväärtused?***

**Prof Mancia:** Viimaste aastate jooksul kogunenud tõendusmaterjalile tuginedes tuleb tõdeda, et igasugune vererõhu langetamine kaitseb hüpertensiooniga patsienti. Seega, 2007. a ravijuhised soovitavad medikamentooset ravi alustada kõigil patsientidel, kelle vererõhk on >140/90 mmHg, kõrge riskiga patsientidel aga juba varem, siis kui vererõhk on kõrge normaalne <140/90 mmHg. Seega tuleks ravi alustada patsientidel, keda eelmiste ravijuhiste alustel klassifitseeriti normotoonikuteks ning ravi alustamise piirväärtused on märksa paindlikumad. Seetõttu on kõige esimehe joonis ravijuhistes väga praktiline ning



## Kardiovaskulaarse riski määramine hüpertoonikul

### Vererõhk (mmHg)

Riskifaktorid, organkahjustused või kaasuvad seisundid	Normaalne SVR 120-129 või DVR 80-84	Kõrge normaalne SVR 130-139 või DVR 85-89	I st hüpertensioon SVR 140-159 või DVR 90-99	II st hüpertensioon SVR 160-179 või DVR 100-109	III st hüpertensioon SVR ≥ 180 või DEP ≥ 110
Ei ole kaasuvaid riskifaktoreid	Tavarisk	Tavarisk	Madal lisarisk	Mõõdukas lisarisk	Kõrge lisarisk
1-2 riskifaktorit	Madal lisarisk	Madal lisarisk	Mõõdukas lisarisk	Mõõdukas lisarisk	Väga kõrge lisarisk
3 või enam riskifaktorit, metaboolne sündroom, org. kahj. või diabeet	Mõõdukas lisarisk	Kõrge lisarisk	Kõrge lisarisk	Kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk
Kardiovaskulaar- või neeruhaigus	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk

Riski aste näitab järgmise 10 aasta riski fataalseks või mittefataalseks tüsistuseks. Termin lisarisk näitab antud kategoorias on risk tavariskist kõrgem.

lihtne vahend riski hindamiseks igapäevapraktikas. Selle meetodiga on näha, et ka subkliinilise organkahjustusega isik on kõrge riskiga.

### **ESHonline: Millised on uutes ravi-juhistes soovitud organkahjustuse määramiseks?**

**Prof Mancía:** Subkliinilise organkahjustuse määramisel on palju uusi aspekte ja erinevaid määramismeetodeid. Subkliinilise

organkahjustuse tähtsust ja esinemissagedust on seni alahinnatud. Juhistes on ära toodud nii obligatoorsed rutiinuuringud kui ka soovituslikud lisauuringud hüpertoonikutel. Kõik uuringud on näidatud raviarstide jaoks koostatud informatsioon.

### **ESHonline: Milliseid teste loetakse hüpertoonikul rutiinuuringuteks?**

**Prof Mancía:** Rutiinuuringutena nimetatakse uutes juhistes seerumi kreatiniini,

#### Rutiintestid

Tühja kõhu veresuhkur  
Seerumi üldkolesterool  
Seerumi LDL-kolesterool  
Seerumi HDL-kolesterool  
Seerumi triglütseriidid  
Kaalium, kusihape, kreatiniin  
Kreatiniini kliirens (Cockroft-Gaulti valem)  
Hemoglobiin ja hematokrit  
Uriinialalüüs ( mikroalbuminuuria  
EKG

#### Soovituslikud testid

Ehhokardiograafia  
Unearterite ultraheliuuring  
Kvantitatiivne proteiinuuria  
Pahkluu-õlavarre indeks  
Funduskoopia  
GTT (kui tühjakõhu veresuhkur >5.6 mmol/l)  
Vererõhu mõõtmine kodus ja ambulatoorne 24h monitoring  
Pulsilaine mõõtmine (kui võimalik)

#### Täiendavad lisauuringud (spetsialistide poolt)

- Täpsustavad uuringud vaskulaarsete kahjustuste väljaselgitamiseks (aju, südame, neeru jm. Veresoonte uuringud). Kompliteeritud hüpertensiooni puhul kohustuslikud
- Sekundaarse hüpertensiooni otsingud, kui selleks annavad alust anamnees, objektiivne staatus või rutiinuuringud:
  - Reniin, aldosteroon, kortikosteroideid, katehoolamiinid uriinis ja/või plasmas, arteriograafia, neerude ja neerupealiste ultraheli, kompuutertomograafia, magnet-resonantsuuring

glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) või kreatiniini kliirensi määramist ning uue rutiinmeetodina mikroalbuminuuria määramist. Ülejäänud nimekirja leiate inforuudust.

Märkimisväärset riski tõusu näitab seerumi kreatiniini tõus  $>1,4$  mg/dL (ehk  $>124 \mu\text{mol/l}$ ) ning GFR langus alla  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Mõlemad on kergesti arvutatavad – on vaja teada vaid patsiendi vanust, sugu, kehakaalu ja kreatiniini väärtust.

Suure hulga tõendusmaterjali põhjal on teada, et nii tavapopulatsioonis kui ka diabeetilises populatsioonis ennustab mikroalbuminuuria nii neerupuudulikkuse kui ka kardiovaskulaarsete tüsistuste teket. Mikroalbuminuuria on nüüd rutiinuuringu- na soovitatud, kuna ta on lihtne, odav ning hea ennustusjõuga laboriväärtus.

#### **ESHonline: Millised on soovituslikud organkahjustuste määramise meetodid?**

**Prof Mancía:** Uute meetoditena on juhistes nimetatud pahkluu-õlavarre vererõhu suhet ja pulsilaine suuruse mõõtmist.

Pahkluilt ja õlavarrelt mõõdetud pulsirõhkude suhe alla 0,9 näitab juba väljakujunenud aterosklerootilist haigust. Mida suurem on pulsilaine, seda jäigemad on arterid. Pulsilainel on oluline prognoostiline tähendus.

Veel ühe aspektina on uutes juhistes ära toodud see, et organkahjustuse astet tuleks määrata kogu ravi jooksul.

Ehhokardiograafia on soovituslik ning tõendusmaterjal selle meetodi olulisuse kohta on nüüd tugevam kui varem. Me

teame, et vasaku koja mõõtmed on prognoostilise tähendusega. Ajuinfarkti risk tõuseb paralleelselt vasaku koja suurenemisega. Vasaku vatsakese hüpertroofia, eriti kontsentriiline hüpertroofia, on kõrgenenud riski tunnuseks. Unearterite ultraheli on lisatud juhistesse, kuna see on otsene meetod, avastamaks arteri seina paksenemist ning naaste selle pinnal.

#### **ESHonline: Palun täpsustage aspekti organkahjustuse astme määramisest kogu ravi kestel.**

**Prof Mancía:** Viimaste aastate uurimused näitavad antihüpertensiivse ravi jooksul toimunud organkahjustuse dünaamika prognoostilist olulisust. Seega on organkahjustuste vähenemine märk organproteksioonist. See annab raviarstile märku antihüpertensiivse ravi kasust konkreetsele patsiendile. Mikroalbuminuuria muutub ravi käigus kõige kiiremini ning seda soovitatakse määrata paari kuu tagant. Vasaku vatsakese hüpertroofia muutust võib hinnata alles ühe-kahe aasta möödumisel ravi alustamisest.

Ravijuhises on konkreetne tabel organkahjustuse määramise meetodite kohta, nende ennustusjõu tugevuse ja maksumuse kohta.

#### **ESHonline: Millised on uuendused antihüpertensiivse ravi aspektist?**

**Prof Mancía:** Eluviisi korrigeerimine on soovitatav kõigile. Juhised ütlevad väga selgelt välja, et eluviisi nõustamisel ei saa piirduda vaid patsiendi ja arsti vahelise jutujamamisega, vaid vajadusel peaks protsessi

### Organkahjustuse kindlakstegemiseks olemasolevate meetodite kättesaadavus, prognoostiline väärtus hindamiseks k/v tüsistuste teket ja maksumus (skoor 0-4)

Meetod	Prognoostiline väärtus	Kättesaadavus	Maksumus
EKG	++	+++	+
Ehhokardiograafia	+++	++	++
Unearteri intima-media paksus	+++	++	++
Arteri jäikusindeks (pulsilaine mõõtmine)	+++	+	++
Pahkluu-õlavarre indeks	++	++	+
Kaltsiumskoor (koronaar CTango)	+	+	+++
kardiaalse/vaskulaarse koe ehitus	?	+	++
Tsirkuleerivad kollegeenimarkerid	?	+	++
Endoteeli düsfunktsioon	++	+	+++
Ajukoe ja valgeaine kahjustused	?	++	+++
Kreatiniini kliirens (GFR)	+++	+++	+
Mikroalbuminuuria	+++	+++	+

kaasama ka teised spetsialistid. Eluviisi nõustamine on pidev ja korduv patsiendi toetav tegevus.

Mittemedikamentoosel ravil olevaid patsiente peab ilmselt tihedamini jälgima, kuna selle ravi toime on väga individuaalne ning ravisoostumus madal.

Kui mittemedikamentoosne ravi ei anna efekti, siis medikamentoosne ravi alustamisega ei tohi hiljaks jääda.

***ESHonline: Milline on optimaalne aeg oodata mittemedikamentoosne ravi tulemusi, enne kui alustada tabletraviga?***

**Prof Mancia:** Eluviisi muututuste toimet peaks jälgima madala k/v riskiga patsiendi puhul (näiteks ilma ühegi kaasava riskifaktorita ja vähe tõusnud vererõhuga 146/92 mmHg) mõne kuu jooksul. Kuna aga sellel patsiendil on kõrge suhteline risk, siis juhised soovitatav tabletraviga alustada juhul, kui mittemedikamentoosne ravi ei ole paari kuu jooksul vererõhku normaliseerinud. Kõrge riskiga patsiendi puhul tuleb neid kahte raviviisi alustada kõrvuti, kuna tabletraviga viivitamine võib üllatavalt varakult kaasa tuua tüsistuste tekke.

***ESHonline: Mida uut on medikamentoosnes ravis?***

**Prof Mancia:** Suur osa medikamentoosest ravist lähtub vajadusest vererõhku numbriliselt langetada. Seda järeldavad kõik ravimuuringud ning seda on juhistes detailselt selgitatud.

Väga paljud antihüpertensiivsed ravimid on oma toimet vererõhule tõestanud. Kui on saavutatud eesmärkvererõhk alla 140/90 mmHg, siis on patsiendi organokaitse maksimaalne, olenemata sellest, millise ravimiga see on saavutatud.

Ka saavutatud vererõhulanguse ja ravist tuleneva kasu vahel on otseseos. Seetõttu on juhistes esitatud selge seisukoht, et nii ravi alustamiseks kui säilitusraviks sobib enamik antihüpertensiivseid ravimklasse.

Veelgi enam, eesmärkvererõhu väärtuste saavutamiseks vajab enamik patsientidest kombineeritud ravi ning siinjuures pole eriti oluline, millise ravimiga alustatakse.

Tiasiidid, AKE-inhibiitorid, kaltsiumkanali blokaatorid, angiotensiini retseptorblokaatorid (ARB) ja beetablokaatorid sobivad kõik antihüpertensiivseks raviks.

***ESHonline: Mida ütlevad ravijuhised beetablokaatorite kasutamise kohta?***

**Prof Mancia:** Beetablokaatorid sobivad nii ravi alustamiseks kui püsiraviks.

Siinkohal erinevad EHÜ/EKS juhised Briti hüpertensiooni ühingu juhistest, kus beetablokaatorite kasutus esmavalikravimina on välistatud ning neid soovitatakse neljanda valiku ravimgrupina, lähtudes ASCOT-uuringu andmetest.

ASCOT-uuringus oli beetablokaatori ja diureetikumi kombinatsioonravi võrreldes kaltsiumantagonisti ja AKE-inhibiitori kombinatsiooniga vähem efektiivne nii vererõhu langetamisel kui k/v tüsistuste vähendamise aspektist. EHÜ/EKS arvamuse kohaselt ei ole beetablokaatorite väljajätt esmavalikravimite nimekirjast õigustatud, kuna teised uuringud ei ole analoogseid tulemusi näidanud.

INVEST-uuringus näitas võrdset vererõhulangust ja tüsistuste arvu vähenemist võrreldes kaltsiumantagonisti ja AKE-inhibiitori kombinatsiooniga. ALLHAT-uuringu kohaselt ei olnud ravi alustamine diureetikumiga ja hilisem beetablokaatori lisamine halvem teistest ravistrateegiatest. Ka STOP-2 uuring vanemaalaste hulgas ei näidanud erinevate ravistrateegiate vahel erinevusi. Soovitused ei saa põhineda ainult ühel ravimuuringul, vaid kõikidel ravimuuringutel kokku ja seetõttu on beetablokaatorid endiselt ühe tähtsa ravimrühmana uutes juhistes olemas. Siinkohal tuleb märkida, et beetablokaatori ja diureetikumi toimet on raske lahus hinnata, kuna enamikus ravimuuringutes on neid kasutatud kombineeritult. Veelgi enam, on olemas seisundeid, mille puhul beetablokaatorid on raviskeemis väga olulised, näiteks stenokardia, läbipõetud infarkt ja südamepuudulikkus.

Seega on beetablokaatorid endiselt esmavalikravimite nimekirjas, kuid samuti on uutes juhistes mainitud, et beetablokaatorite kasutus on seotud diabeedi tekke riski tõusuga. Patsientidele, kellel on diabeedi tekke kõrge risk (näiteks metaboolse sündroomiga patsientidele) ei soovitata beetablokaatorravi.

Seega on olukordi, kus beetablokaatorid ei ole valikravimid, kuid antihüpertensiivse ravi strateegias on neil oma kindel koht.

***ESHonline: Mida ütlevad ravijuhised kombineeritud ravi kohta?***

**Prof Mancia:** Kindlalt tõendus põhine on, et enamik hüpertoonikuid vajab vererõhuväärtuste ohjamiseks kombinatsioonravi. Seega ei pea juhised vajalikuks arutleda selle üle, millise ravimiga alandatakse vererõhku esimesed kolm-neli nädalat pärast ravi alustamist, kui eluaegseks püsiraviks on nagnii vajalikud kaks-kolm eri ravimit.

Seega ei ole küsimus selles, milline ravim on sobivaim, vaid milliseid ravimeid tuleks kombineerida. Igasugune meditsiiniline tõendusbaas eelistab kombinatsioon-

ravi kui kõige olulisemat antihüpertensiivse ravi strateegiat.

Kombinatsioonravi tuleks kaaluda ka kui väga head esmavalikravi alternatiivi. Uued juhised on väga konkreetsed ses suhtes, milliseid ravikombinatsioone kelle puhul eelistada ning kui palju ja kui kiiresti kellegi vererõhku langetada. Näiteks soovitatakse väga kõrge vererõhuga või kerge vererõhu tõusu, kuid paljude kaasuvate riskifaktoritega patsiendil vererõhku märkimisväärselt langetada ning siinkohal on esmane ravisooitus kombineeritud ravi.

Näiteks kõrge riskiga patsientidel on juba esimesed kuus ravikuud otsustava riski languse seisukohast olulise tähtsusega. VALUE-uuringus tõdeti, et neil kõrge riskiga patsientidel, kelle vererõhku langetati kiiremini ja madalamale, oli esimese

kuue kuu jooksul palju vähem kardiaalset tüsistusi kui leebema ravistrateegiaga patsientidel.

Ravijuhistes on väga detailsed kriteeriumid kombinatsioonravi alustamise kohta ning tuuakse selgelt välja rohkem ja vähem eelistatud kombinatsioonid erinevate seisundite puhul.

### **ESHonline: Milliste konkreetsete parameetrite alusel valitakse esmavalikravim ja püsiravi?**

**Prof Mancia:** Täna seaks päevaks on selgelt eristunud rohkem seisundeid, mille puhul tuleb üht ravimit teisele eelistada. Need seisundid jaotatakse kliinilisteks ja demograafilisteks ning need on ära toodud juhiste tabelis 6 ja inforuudus 11.

## Seisundid, kus on eelistatud teatud ravimrühmad

Tiasiidid	Beetablokaatorid	Kaltsiumantagonistid (dihüdropüridiinid)	Kaltsiumantagonistid (verapamiil/diltiaseem)
Isoleeritud süstoolne hüpertensioon	Stenokardia	Isoleeritud süstoolne hüpertensioon	Stenokardia
Südamepuudulikkus	Läbipõetud müokardiinfarkt	Stenokardia	Unearteri ateroskleroos
Hüpertensioon mustanahalistel	Südamepuudulikkus	Vasaku vatsakese hüpertroofia	Supraventrikulaarsed tahhükardiad
	Tahhüarütmiaid	Unearteri/koronaar-ateroskleroos	
	Glaukoom	Rasedus	
	Rasedus	Hüpertensioon mustanahalistel	

### **Antihüpertensiivne ravi: ravimeelistused**

- **Üldised reeglid.** Vererõhku ravi eesmärkväärtusteni. Kasuta efektiivseid ravimeid adekvaatses doosis ja mõistuspärastes kombinatsioonides. Kasuta pikatoimelisi ravimeid, mis mõjuvad 24 tundi. Välti või minimeeri kõrvaltoimed.
  - **Subkliinilised organkahjustused**
    - Vasaku vatsakese hüpertroofia
    - Asümptomaatiline ateroskleroos
    - Mikroalbuminuuria
    - Neerufunktsiooni langus
  - **Kaasuvad haigused**
    - Läbipõetud ajuinfarkt
    - Läbipõetud südamelihase infarkt
    - Stenokardia
- AKE-inhibiitorid, kaltsiumantagonistid, ARB-d  
 kaltsiumantagonistid, AKE-inhibiitorid  
 AKE-inhibiitorid, ARB-d  
 AKE-inhibiitorid, ARB-d
- Kõik antihüpertensiivsed ravimrühmad  
 β-blokaatorid, AKE-inhibiitorid, ARB-d  
 t-blokaatorid, kaltsiumantagonistid



<ul style="list-style-type: none"> <li>– Südamepuudulikkus</li> <li>– Kodade virvendus</li> <li>– Neerupuudulikkus/proteinuuria</li> <li>– Perifeersete arterite ateroskleroos</li> <li>• <b>Muud seisundid</b></li> <li>– Isoleeritud süstoolne hüpertensioon</li> <li>– Metaboolne sündroom</li> <li>– Diabeet</li> <li>– Rasedus</li> <li>– Mustanahalised</li> </ul>	<p>paroksüsmaalne/persistentne püsiv</p> <p>diureetikumid, <math>\beta</math>-blokaatorid, AKE-inhibiitorid, ARB-d, aldosterooni antagonistid</p> <p>AKE-inhibiitorid, ARB-d <math>\beta</math>-blokaatorid, mitte-dihüdropüridiinrühma kaltsiumantagonistid</p> <p>AKE-inhibiitorid, ARB-d, lingudiureetikumid kaltsiumantagonistid</p> <p>diureetikumid, kaltsiumantagonistid AKE-inhibiitorid, ARB-d, kaltsiumantagonistid AKE-inhibiitorid, ARB-d kaltsiumantagonistid, metüüldopamiin, <math>\beta</math>-blokaator diureetikumid, kaltsiumantagonistid</p>
--	--

Ravieesmärgiks ei ole mitte ainult tüsistuste ennetus, vaid nii organkahjustuste hulga vähendamine kui ka kõrge riskiga seisundite preventatsioon. Praktikas tähendab see näiteks seda, et keskealise hüpertooniku ravi eesmärkideks ei ole niivõrd müokardi infarkti preventatsioon järgmise kolme-nelja aasta jooksul, kuivõrd diabeedi, kodade virvenduse ja neerukahjustuse vältimine, kuna need võivad märkimisväärselt tõsta kardiaalset riski.

On tõendeid selle kohta, et teatud situatsioonides mõjuvad mõned rohud paremini kui teised. Kodade virvenduse preventioonis on reniin-angiotensiin-süsteemi toimivatel ravimitel kindel eelis. Ka neeruproteksiooni puhul tuleks neid ravimeid eelistada, sest on teada nende parem toime nii proteinuuria kui albuminuuria vähendamisel. Metaboolse sündroomiga patsientide puhul, kel diabeedi tekke risk on väga kõrge, tuleks angiotensiini retseptorblokaatoreid, AKE-inhibiitoreid ja kaltsiumblokaatoreid eelistada diureetikumidele ja beetablokaatoritele. Uutes juhistes on paljude eri situatsioonide puhul antud konkreetseid juhiseid ravivalikute tegemiseks.

**ESHonline: Millised soovitusel on kodus mõõdetud vererõhu ja ambulatoorse vererõhumonitoringu kohta?**

**Prof Mancía:** Uued juhised on palju täpsemad, andes soovitusi ravi juhtimise kohta, mis põhinevad nii kodus mõõdetud kui ambulatoorselt mõõdetud vererõhu väärtustel.

Isoleeritud ambulatoorne hüpertensioon ehk valge kitli efekt, kus vererõhk on raviasutuses kõrge, kuid kodus normaalne, ei ole ohutu seisund, vaid kõikide tõendite põhjal on tegemist kõrgeks k/v riskiga seisundiga. Samuti on kõrgema ris-

kiga seotud maskeeritud hüpertensioon. See on seisund, kus vererõhuväärtused on kõrgemad vaid väljaspool raviasutust. Maskeeritud hüpertensiooni esineb ühel isikul seitsmest.

Kodus mõõdetud vererõhu väärtusi tuleks sagedamini kasutada, kuna neil mõõtmistel on prognoostiline tähtsus ning patsiendi kaasamine raviprotsessi parandab enamikul juhtudel ravisoostumust. Juhistes esitatud seisukohtade järgi annavad kodus, kliinikus ja ambulatoorselt mõõdetud vererõhuväärtused lisainformatsiooni üldise riski hindamisel. PAMELA-uuringus tõdeti, et isikuil, kel vererõhk on igas situatsioonis normis, on risk minimaalne. Risk aga tõuseb progresseeruvalt, kui vererõhuväärtused eri situatsioonides hakkavad tõusma.

Tsentraalse vererõhu mõõtmine on ka käesolevates juhistes mainitud, kuid see mõõtmine saab olla vaid soovituslik. CAFE-uuringust on teada, et õlavarre arterilt mõõdetud vererõhk ei võrdu aordist mõõdetud rõhuga, samuti ei pruugi ravitoime nendele rõhkudele sama olla. On olemas meetod, kus perifeerselt määratud pulsirõhk annab indirektselt mõõdu tsentraalsest vererõhust. See on potentsiaalselt huvitav meetod, kuid ei ole igapäevapraktikas kasutatav ning selle meetodi tarvitusel võtt tavapraktikas eeldab enamasti tõendusmaterjali.

**ESHonline: Kuidas tavaolukorras diagnoositakse maskeeritud hüpertensiooni?**

**Prof Mancía:** Igapäevapraktikas ei ole mõeldav kõiki isikuid hõlmav vererõhu mõõtmine nii kodus kui ambulatoorselt, kuid alati tuleb meele pidada asjaolu, et normaalne vererõhk arsti vastuvõtul ei tähenda seda, et vererõhk ongi normaalne mis tahes situatsioonis. Näiteks kui esine-



vad organkahjustuse märgid, nagu vasa-ku vatsakese hüpertroofia, unearteri seina paksenemine või naastud või kui esinevad metaboolse riski faktorid, on põhjendatud vererõhu mõõtmine nii kodus kui ambulatoorselt, kuna hüpertensiivsete vererõhuväärtuste avastamise tõenäosus on suur. Seega, head kliinilised oskused ja ka patsiendi pereanamnees on olulised, tegemaks kindlaks isikuid, kellel ühe või teise parameetri monitoorimine on näidustatud.

**ESHonline: Milline on õigeim ravikäsitlus diabeetikuist hüpertoonikutel?**

**Prof Mancía:** Diabeetikuist hüpertoonikute raviskeem sisaldab eluviisi põhjaliku muutmist, vererõhuväärtuste ravi alustatakse kõrge-normaalse vererõhuväärtuse juures ning vererõhu eesmärkväärtus on alla 130/80 mmHg. Ravida tuleb ühtaegu kõiki riskifaktoreid, enamik diabeetikuist vajab statiini- ja antiagreganttravi.

Kõik ravimgrupid sobivad diabeetikuist hüpertoonikutele, kaasa arvatud beetablokaatorid ja diureetikumid. Diureetikumid on vajalikud, kuna diabeetikuil on suurenenud vajadus kombinatsioonravi järele. Ravikombinatsioonis peaks aga kindlasti olema kas ACE-inhibiitor või ARB, kuna need ravimid on efektiivsemad nii primaarses kui ka sekundaarses neeruhaiguse preventsionis. Need ravimid on ennast tõestanud nii mikroalbuminuuria kui nefropaatia preventsionis ning diabeetilise nefropaatia progressiooni aeglustumises.

**ESHonline: Kas metaboolse sündroomiga patsientide ravi on erinevusi, võrreldes diabeetikutest hüpertoonikute ravimisega?**

**Prof Mancía:** Jah, on küll. Diabeedi ja/või hüpertensiooniga patsientidel võib olla ka metaboolne sündroom. Metaboolse sündroomi ja/või diabeedi ja/või hüpertensiooni kaasnemisel peab ravistrateegiasse kuuluma RAAS-inhibiitor. Kui vererõhk vajab veel alandamist, siis lisada ravikompleksi kaltsiumantagonist ja siis diureetikum nii madalas doosis kui võimalik, et vähendada esmase diabeedi tekke riski, mis on selles populatsioonis ülisuur.

Terav küsimus on, kuidas ravida metaboolse sündroomiga patsiente, kellel on kõrge-normaalne vererõhk. Selge tõendusmaterjal selle kohta puudub, seega ütlevad juhised, et need patsiendid on kõrge kardiovaskulaarse riskiga. Kui metaboolse sündroomiga isikul on vererõhk 138/88 mmHg, siis tema k/v risk on kõrge. Kuid uuringut, mis näitaks antihüpertensiivse ravi kasulikkust nende patsientide puhul, ei ole. Ravijuhised soovivad eluviisi põh-

jalikku muutust ning kaalumist, kas alustada raviga, kuna tegemist on kõrge riskiga patsientidega, kuid tõenduspõhisus on siis puudulik.

Laiendades aga uuringute andmeid teiste kõrge riskiga seisundite puhul (diabeet, läbipõetud ajuinfarkt, koronaarhaigus), on hüpertensiooniga metaboolse sündroomiga isikuil parim langetada vererõhku <140/90 mmHg-le.

**ESHonline: Kas on mingeid soovitusi hüpertoonikuist naistele?**

**Prof Mancía:** Ravijuhistes on ära toodud metaanalüüsi andmed, kus ravist saadav kasu naistel on võrdne meestega. Üldised ravistrateegiad on samad, kuid fertiilses eas naiste puhul on oluline meeles pidada, et reniin-angiotensiinsüsteemi toimivatel ravimitel on teratogeenne toime.

**ESHonline: Millised on ravipõhimõtted vanemaealistel?**

**Prof Mancía:** Ravipõhimõtted on nende puhul samad siis keskealistel patsientidel, pidades meeles fakti, et enamik ravimuuringuid ongi tehtud vanemaealistel patsientidel. Tuleb vaid meeles pidada, et vanemaealised on ravitundlikumad, eriti vererõhu homöostaatilise regulatsiooni poolest, mistõttu ravi tuleks alustada väiksematest doosidest ning doosi suurendada aeglasmalt ning ettevaatlikumalt. Ravi alustamise väärtused, eesmärkväärtused, ravimite valik ning kombinatsioonravi on kuni 80-aastastel isikutel ühesugused. Üle 80-aastaste hüpertoonikute ravi on veel avastamata maa. Siinkohal saab osutada vaid ühele metaanalüüsile piiratud arvu patsientidega ning HYVET-pilootuuringule. Ikkagi ütlevad ravijuhised, toetudes üldisele loogikale, et hüpertooniku 80-aastaseks saamisel ei ole mingit põhjust ravi katkestada.

**ESHonline: Ravijuhised seavad tserebrovaskulaarsete haigustega ja koronaarhaigusega patsientide ravieesmärgiks vererõhu väärtuse <130/80 mmHg. Kas see on uudis?**

**Prof Mancía:** See oli kirjas juba eelmistes, 2003. a ravijuhistes, kuid uutes juhistes on pooltargumendid palju mõjuvamaid. PROGRESS-uuringu retrospektiivne analüüs näitas nii isheemilise kui hemorraagilise insuldi riski progressiivset langust, kui vererõhku langetati kuni 120 mmHg-ni. INVEST-uuringus oli mõningane müokardi infarkti riski tõus alla 120 mmHg vererõhu korral, kuid insuldi risk langes endiselt ka selliste vererõhuväärtuste juures.

Koronaarhaiguse puhul on tõendusmaterjali ka selle kohta, et vererõhu lange-

tamine alla 130 mmHg on protektiivsem. Siinkohal tuleb märkida järgmisi ravimuurin-  
guid: EUROPA, CAMELOT ja mõningal  
määral ka ACTION. PEACE-uuringu and-  
med aga seda ei näidanud ning ka seda  
negatiivset uuringut on juhistes mainitud.

***ESHonline: Mis on Teie lõplik  
kommentaar uutele 2007. a ravi-  
juhistele?***

**Prof Mancia:** Lühike, kuid oluli-  
ne kommentaar on juhistes nn ABCD-  
ravistrateegia kohta, mida kirjeldab Briti  
hüpertensiooni ühing enda juhistes. Meie  
arvamuse kohaselt ei ole sellel strateegial  
piisavalt tõendus põhjust, eriti mis puudu-  
tab isikute jaotamist alla ja üle 55-aastas-  
teks, kuna enamik andmeid AKE-inhibiito-  
rite ja ARB-dega pärinevad vanemaealiste  
hüpertoonikute seas tehtud ravimuuringu-  
test.

Lõpetuseks, ravijuhised on koostatud  
õpetuslikul eesmärgil, mitte range ette-

kirjutusena. Seda eeskätt seetõttu, et iga  
haiguse ravi globaalses plaanis võib olla  
eri situatsioonides ja eri patsientide puhul  
erinev. Kliiniliselt adekvaatsel ja mõistus-  
pärasel patsientikäsitlusel on juhiste kõr-  
val alati oluline koht igapäevases arstiprak-  
tikas. Praktiseerivatele arstidele meeldib  
lihtsus ning selle eesmärgi on endale sead-  
nud ka käesolevad ravijuhised, erinevalt  
paljudest teistest lähenemistest. Kõik sei-  
sukohad on tõendus põhiste materjalide abil  
õpetusliku eesmärgi nimel lahti seletatud  
ning vastuvõetud seisukohad on sõnastatud  
just nii, et raviarstil oleks kergem praktilisi  
otsuseid teha. Usume siiralt, et see lähe-  
nemine on edukas ning meil on hea meel  
tõdeda, et senini kehtinud 2003. a ravi-  
juhised oli kõigi aegade kõige refereeritum  
artikkel senises meditsiinikirjanduses.

*Intervjuu tõlkinud Anu Hedman, Eesti  
hüpertensiooni ühingu sekretär.*

# Kas vaktsiin võiks asendada tabletravi hüpertoonikutel?

Ameerika südameassotsiatsiooni 2007. a aastakongressil esitleti uudisena ühe uuringu tulemusi, kus katsetati täiesti uutset vaktsiini angiotensiin II vastu. Selle II staadiumi uuringuandmete kohaselt tundub, et vaktsiin on hästi talutav ning langeb efektiivselt ambulatoorseid vererõhu väärtusi.

Kui see uuring laieneb kliinilisse praktikasse, siis oleks vaktsiinist palju abi, vähendamaks hüpertoonikute igapäevast ravimkoormust.

Uuringu peauurija Juerg Nussberger (Centre Hospitalier Université Vaudois, Lausanne, Šveits) selgitas: "Hoolimata sellest, et antihüpertensiivses ravimarsenalis on vägagi efektiivsed ravimid, on vaid veerandil ravi saavatest hüpertoonikutest vererõhuväärtused ohjatud. On ka patsiente, kes ei suuda või ei taha tarvitada ravimeid iga päev elu lõpuni. Kui me suudaksime lisada või ravi asemele pakkuda vaktsiini, mida peaks manustama iga päev vaid paari kuu jooksul, siis ilmselt on ka vererõhuväärtuste ohjamine parema tulemusena."

Uuring näitas, et vaktsiin suutis ära hoida igahommikuse vererõhu tõusu. Just hommikused vererõhu tõusud on seotud kõrge riskiga kardiovaskulaarseteks tüsistusteks ning farmakoloogilised võtted on just varahommikul kõige väiksema efektiivsusega.

Vaktsiin CYT006-AngQb on viiruse-taolise ehitusega, suutes seostuda angiotensiin II-ga, provotseerides immuunsust selle hormooni vastu.

Uuringu peaesmärkideks oli CYT006-AngQb taluvuse ja efektiivsuse uurimine 72-l kerge või mõõduka hüpertensiooniga patsiendil, kelle vererõhk oli 140–179/90–109 mmHg.

Patsientidele manustati kolm süsti (100 µg või 300 µg) või platseebot uuringu algul, 1 kuu ja 3 kuu pärast ning jälgiti neid seejärel 8 kuud.

Aasta möödudes oli näha, et vakstiinitaluvus oli hea. Enamik kõrvaltoimetest olid kerged ning seotud lokaalsete süstereaktsioonidega. Tõsiseid kõrvaltoimeid uuringu jooksul ei avastatud.

Autoantikehade moodustumine angiotensiin II vastu oli pärast vaktsinatsiooni märkimisväärne ning suurem kõrgemate dooside puhul.

Ambulatoorsed vererõhuväärtused langesid päevasel ajal mõlema vaktsiinidoosi puhul, kuid märkimisväärselt langesid vererõhud kõrgema doosi korral. 14 nädala möödudes oli 300 µg doosi grupis süstoolne vererõhk langenud 5,6 mmHg võrra ( $p = 0,007$ ) ning diastoolne vererõhk langenud 2,8 mmHg võrra ( $p = 0,034$ ), võrreldes platseebogrupiga.

Parimat vaktsiini toimet nähti varahommikustel tundidel kl 05.00–08.00 vahel, kus süstoolne ja diastoolne vererõhk langesid vastavalt 25 mmHg ja 13 mmHg võrra.

Sellist varahommikust toimet seletas uuringu kaasautor Martin Bachman (Cytos Biotechnology AG, Zürich, Šveits) järgmiselt: "Antud vaktsiin vabaneb organismi öisel ajal hetkel, kui angiotensiin II kõige vähem produtseeritakse. Antikehad on aga organismis olemas varahommikustel hetkedel ja just siis, kui hakkab toimuma aktiivne angiotensiin II produktsioon."

Uurijate andmeil on järgmiseks sammuks vaktsiini optimaalse doosi ning süstimisrežiimi väljatöötamine.

Allikas: American Heart Association Annual Scientific Sessions; Orlando, Florida, USA: 4.–7. September

# ADVANCE-uuring

Uusi teadmisi diabeediga patsiendi kardiovaskulaarse riski langetamiseks

Märt Elmet

SA Tartu Ülikooli Kliinikum, südamekliinik

Eessõna

**D**iabeedi esinemissageduse kasv ja sellega kaasnev kõrge kardiovaskulaarsete tüsistuste risk on suunanud uurijaid otsima nende patsientide jaoks üha efektiivsemaid medikamentoosid vahendeid ja ravistrateegiaid. Viimase kümnendi jooksul on disainitud ja korraldatud mitmeid suuri randomiseeritud uuringuid, mille eesmärgiks on senisest jõulisemalt langetada diabeeti põdevate patsientide tüsistuste riski. UKPDS- ja HOT-uuringus õnnestus veenvalt näidata, et diabeedi korral on vajalik tavalisest intensiivsem vererõhku langetav ravi. HOPE-uuringus õnnestus esimest korda näidata, et just AKE-inhibiitorid on diabeedi korral efektiivsed mikrovaskulaarsete tüsistuste ennetamisel. Perindopriili positiivne toime kardiovaskulaarsete tüsistuste ärahoidmisel on varem tõestatud PROGRESS- ja EUROPA-uuringutes. Tänavu septembris lisandus selliste teedrajavate uurigute ritta ADVANCE-uuring (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and dia-microN-MR Controlled Evaluation).<sup>1</sup>

## Uuringu eesmärk

ADVANCE on randomiseeritud multi-tsentriline uuring, milles osales kokku 11 140 patsienti II tüüpi diabeediga. Uuringu eesmärgiks oli hinnata perindopriili ja indapamiidi fikseeritud kombinatsiooni mõju vaskulaarsete tüsistuste riskile, võrrelduna platseeboga. Tegemist oli faktoriaalse disainiga uuringuga, mille teiseks eesmärgiks oli hinnata gliklaziid-MR-i mõju glükeeritud hemoglobiinile. Veresuhkrut langetava uuringu tulemused on plaanis publitseerida detsembris 2007, seetõttu keskendume siinjuures perindopriili ja indapamiidi toime analüüsile.

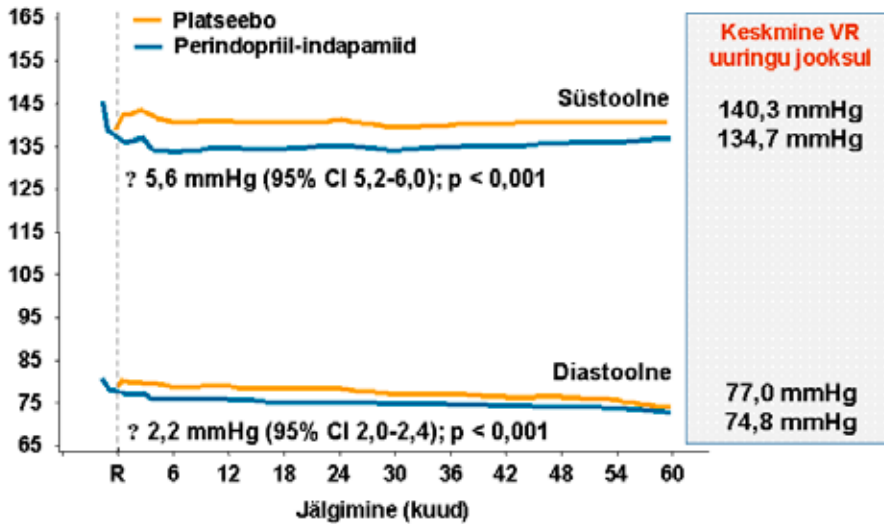
## Patsiendid ja uuringu ülesehitus

ADVANCE-uuringusse kaasati II tüüpi diabeediga patsiendid vanusega alates 55 eluaastast, kellel esines vähemalt üks järgmistest kardiovaskulaarse riski tunnustest: kardiovaskulaarhaiguse anamnees (insult, müokardiinfarkt, TIA, ebastabiilne stenokardia, pärgarterite või perifeersetes arterites revaskulariseerimine, jäseme amputeerimine) või vähemalt üks järgmistest kardiovaskulaarse riski faktoritest: mikrovaskulaarne kahjustus (makroalbuminuuria, diabeetiline retinopaatia), suitsetamine, üldkolesterool üle 6,0 mmol/l, HDL alla 1,0 mmol/l, mikroalbuminuuria, diabeedi kestus kümme või rohkem aastat või vanus üle 65 aasta. Hüpertooniaõbi ega vererõhu väärtus ei olnud uuringusse kaasamise kriteeriumiks. Seetõttu osales uuringus patsiente nii hüpertooniatõvega kui ka ilma selleta. Kõik uuringusse lülitatud patsiendid kasutasid ravimeid vastavalt neil diagnoositud haigustele ja kooskõlas tänapäevaste raviguhistega. Uuringu ajal oli lubatud jätkata ka AKE-inhibiitorite kasutust, kuid sellisel juhul viidi teisi AKE-inhibiitoreid kasutavad patsiendid üle perindopriilile.

Uuringuravimiks oli madalas doosis kombineeritud perindopriil ja indapamiid võrrelduna platseeboga, esimese kolme kuu jooksul 2/0,625 mg ja hiljem 4/1,25 mg. Raviperioodi keskmiseks pikkuseks kujunes 4,3 aastat.

Ravi efektiivsuse hindamiseks kasutati primaarse lõpptulemusena kombineeritud suurte mikro- või makrovaskulaarsete tüsistuste teket (kardiovaskulaarne surm, mittefataalne insult või müokardiinfarkt, esmaselt tekkinud või süvenev nefropaatia või retinopaatia). (Joonis 1)

## Vererõhu langus



Joonis 1

## Tulemused

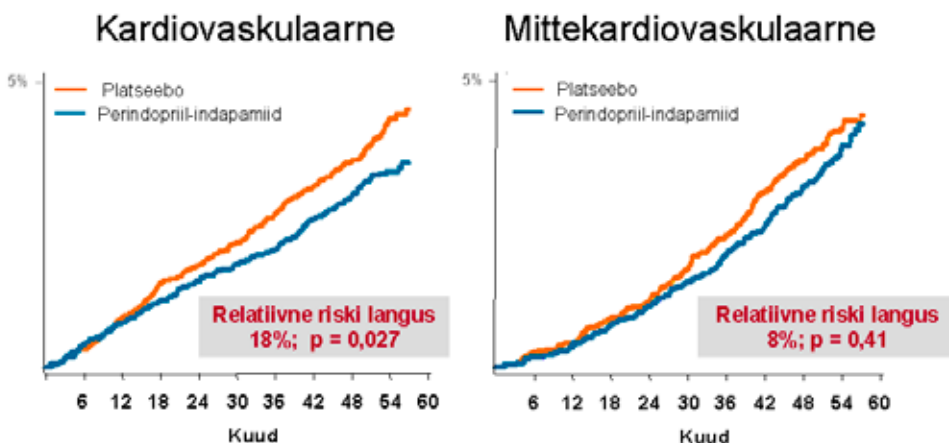
Uuringus osalejate keskmine vererõhk oli ravi alguses 145/81 mmHg. Seejuures oli 41% patsientidest uuringu alguses vererõhuga alla 140/90 mmHg. Uuringu lõpuni jätkasid uuringuravimite võtmist 73% aktiivsest grupist ja 74% platseebogrupidist, mis kinnitab uuringuravimi väga head taluvust.

Uuringu vältel esines 1799 makrovaskulaarset või mikrovaskulaarset tüsistust, mille sagedus aktiivses grupis oli 15,6% ja platseebogrupidist 16,8% (relatiivne riski langus 9%,  $p = 0,041$ ). Üldsuresus oli

aktiivses grupis 7,3% ja platseebogrupidist 8,5% (relatiivne riski langus 14%,  $p = 0,025$ ). Suremuse languse peamiseks allikaks oli kardiovaskulaarsete surmade vähenemine: sagedus ravigrupidist 3,8% ja platseebogrupidist 4,6% (relatiivne riski langus 18%,  $p = 0,027$ ). Koronaartüsistuste risk langes 14% ( $p = 0,020$ ) ja nefropaatia tekke või süvenemise risk 21% ( $p < 0,0001$ ).

Uuringu käigus ei õnnestunud tõestada tserebrovaskulaarsete tüsistuste, retinopaatia ja südamepuudulikkuse riski langust. (Joonised 2, 3 ja 4)

## Surmade esinemine



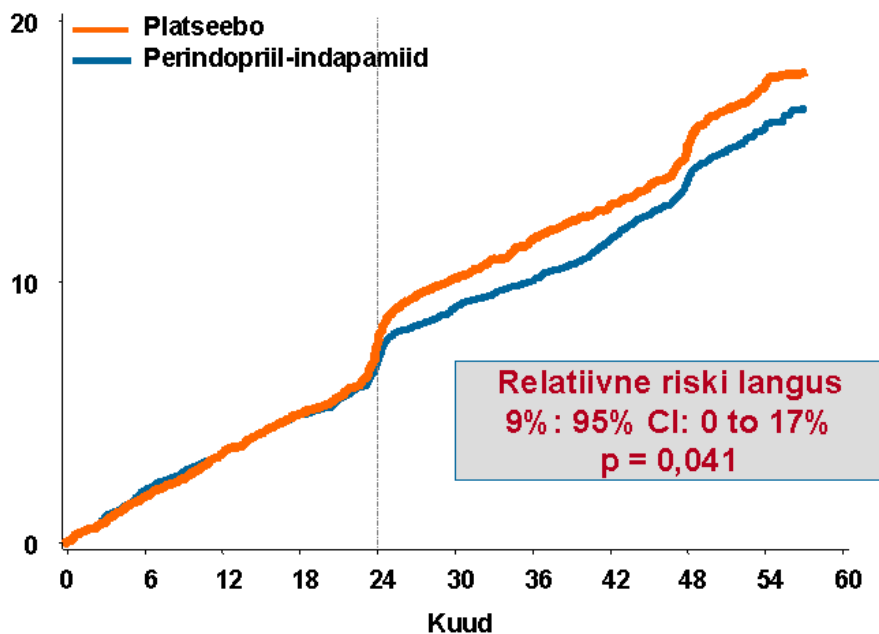
Joonis 2



Joonis 3

## Kombineeritud primaarne lõpptulemus

### Suured makro- ja mikrovaskulaarsed tüsistused



Joonis 4

## Perindopriili ja indapamiidi kombinatsioonist saadav kasu

Viis aastat kestev ravi hoiab ära	Mitme ravitud patsiendi kohta
Ühe suure vaskulaarse tüsistuse	66 patsiendi
Ühe surma	79 patsiendi
Ühe koronaartüsistuse	75 patsiendi
Ühe neerutüsistuse*	20 patsiendi

\*Peamiselt albuminuuria teke

## Kokkuvõte ja järeldused

ADVANCE-uuringus õnnestus näidata mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste riski ja suremuse langust fikseeritud kombinatsioonis perindopriili ja indapamiidi toime. Uuringus osales lai spekter patsiente II tüüpi diabeediga, kes enne olid korrektselt ravitud kaasaegsete ravijuhiste järgi ning uuringuravim lisati rutiinselt eelnevale ravile. Perindopriili-indapamiidi kombinatsiooni lisamine oli hästi talutav ning vajas minimaalselt monitoorimist ja tii trimist. Oluline on lisada, et perindopriili-indapamiidi soodne toime avaldus vaatamata kaasuvale ravile ja vererõhu väär-

tustele ravi alguses. Aktiivse ravi grupis saavutati nii üldsuremuse kui ka kardiovaskulaarse suremuse langus ning kombineeritud vaskulaarsete tüsistuste riski langus. (Joonis 4)

## Kirjandus

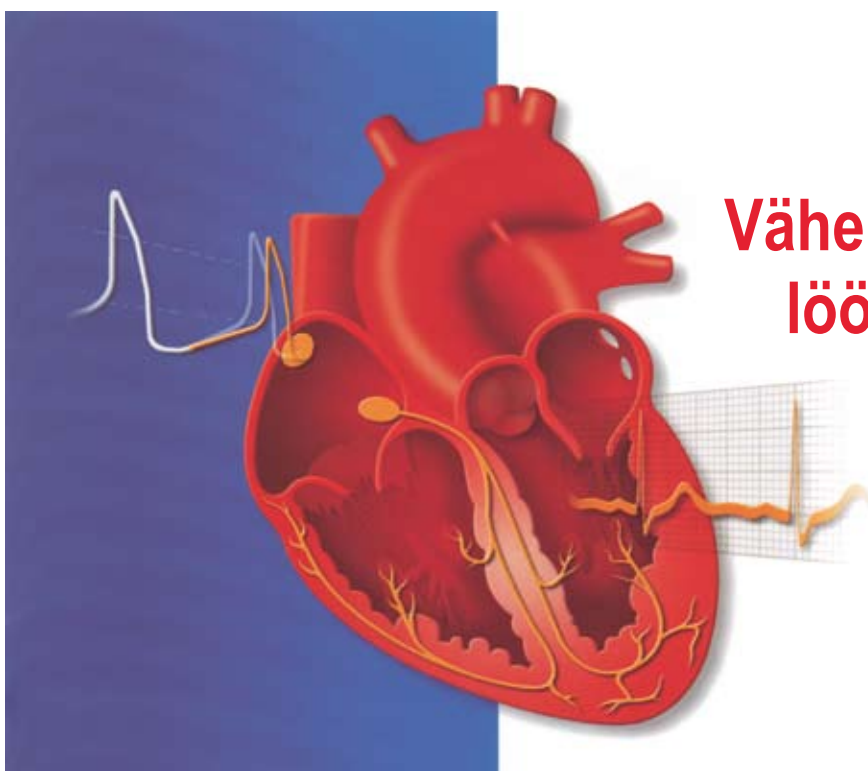
- 1 Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. ADVANCE Collaborative Group – Lancet 2007 Sep 8; 370 (9590): 829–840.

# Procoralan

Ivabradiin 5 mg; 7,5 mg N 56

Esimene selektiivne ja spetsiifiline  $f$  inhibiitor

## Innovatsioon kardioloogias



Vähendab südame  
löögisagedust

### Näidustused

Kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks normaalse siinusrütmiga patsientidel, beetablokaatorite vastunäidustuse või talumatuse korral.

### Annustamine, vastunäidustused

**Annustamine.** Erinevaks annustamiseks sobilikud õhukese polümeerikilega kaetud 5 mg ja 7,5 mg ivabradiini tabletid. Tavaline soovituslik ivabradiini algannus on 5 mg kaks korda ööpäevas. Pärast kolme- või neljanädalast ravi võib ravimi annust vastavalt saadud ravivastusele suurendada 7,5 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui raviga langeb südame löögisagedus puhkeolekus püsivalt alla 50 löögi minutis või kui patsiendil tekivad bradükardiast tingitud sümptomid nagu näiteks pearinglus, väsimus või hüpotensioon, tuleb ravimi annust vähendada. Ravimi annust saab vähendada kuni 2,5 mg kaks korda ööpäevas (pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas). Kui südame löögisagedus püsib alla 50 löögi minutis või bradükardia sümptomid püsivad, tuleb ravi lõpetada. Tablette peab võtma kaks korda ööpäevas suu kaudu, näiteks üks kord hommikuti ja üks kord õhtuti söögikordade ajal.

**Vastunäidustused.** Ülitundlikkus ivabradiini või ükskõik millise abiaine suhtes; Enne ravi algust on südame löögisagedus puhkeolekus alla 60 löögi minutis; Kardiogeennešokk; Äge südamelihaseinfarkt; Raske hüpotensioon (<90/50 mm Hg); Raske maksapuudulikkus; Sick-sinus sündroom; Sinuatriaalne blokaad; NYHA III–IV funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsiendid, sest pole piisavalt andmeid; Sõltuvus kardiostimulaatorist; Ebastabiilne stenokardia; III astme AV-blokaad; Ravimi kasutamine koos tugevate tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klaritromütsiin, erütromütsiin per os, josamütsiin, telitromütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinavir, ritonavir) ja nefasodoon; **Rasedus, imetamine.** Ivabradiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid, seetõttu on ivabradiini kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud. Loomkatsetes on näidatud, et ivabradiin eritub rinnapiima; seetõttu on ivabradiini kasutamine rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud.

### Procoralan (ivabradiin) on retseptiravim.

**Müügiloa hoidja:** Les Laboratoires Servier 22 rue Garnier 92200 Neuilly sur Seine Prantsusmaa.

**Täiendav teave:** Toompuiestee 30, Tallinn või Pharmaca Estica

1 tablett 2 korda päevas

# Mesar

Olmesartaan

- **Tugevatoimeline ARB** <sup>①</sup>
- **Tõhus ja ühtlane vererõhu langus 24 tunniks** <sup>①</sup>
- **Märgatav efekt juba 2 nädala pärast** <sup>①</sup>



**Optimaalne**  
annus **20 mg**  
ööpäevas

**1. Ravimomaduste kokkuvõte [www.sam.ee](http://www.sam.ee)**

**Näidustus:**

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.  
**Retseptiravim.**

**Müügiloa hoidja:** BERLIN-CHEMIE AG  
(Menarini Group) Glienicker Weg 125 D-12489  
Berliin, Saksamaa

**Mesar Plus**  
Olmesartaan  
Hüdroklorotiasiid

**- VEELGI EFEKTIIVSEM**



**Uus!**

**Näidustused:**

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.  
Mesar plus'i fikseeritud annuse kombinatsioon on näidustatud patsientidel, kellel olmesartaanmedoksomiili monoterapia ei anna küllaldast efekti.  
**Retseptiravim.**

**Müügiloa hoidja:**

Menarini International Operations  
Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luksemburg  
**Täiendav teave müügiloa hoidja Eesti esindusest:**  
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Paldiski mnt. 27/29 Tallinn 10612



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**





# Sartaanide vererõhku alandavast toimest sõltumatud efektid

Jüri Kaik

TTÜ tehnomeedikumi kardioloogiakeskus

**T**änu enamiku südame-veresoonkonna haiguste ühe põhilise patogeneesiahele, reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjustamisele on sartaanid edukalt rakendatavad kõige erinevamate südamehaiguste korral – alustades arteriaalse hüpertensiooni ja virvendusrütmiga, lõpetades diabeedi, südamepuudulikkuse ja ägeda müokardiinfarktiga. Sartaanidel on kolm põhilist üksteisega põimunud toimet: (1) kardioprotektiivne toime – vasaku vatsakese (VV) eel- ja järelkoormuse alandamine, VV massi vähendamine, sümpaatilise stimulatsiooni pärssimine, süsteemse vaskulaarse resistentsuse vähendamine, koronaararterite otsene dilatatsioon jm, (2) vasoprotektiivne toime – silelihasrakkude proliferatsiooni aeglustav toime, neutrofiilide ja monotsüütide migratsiooni pärssiv toime, endoteeli funktsiooni parandamine, antioksidatiivne toime ning (3) antiaterogeenne toime – ägedate isheemiliste sündmuste (müokardi infarkt, müokardi revaskulariseerimine jt) sageduse alandamine, koronaartõve progresseerumise aeglustus, ateroskleroosi teatav regressioon.

Mitmed viimasel ajal tehtud uuringud on näidanud, et sartaanid suudavad mõjustada angiotensiin II indutseeritavat kroonilist põletikku veresoontes, mis on aluseks vaskulaarse düsfunktsiooni ja ateroskleroosi tekkele. Neist kõige huvitavamad on kolm viimastel aastatel olmesartaaniga tehtud ravimuuringut.

EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) uuringus (1) randomiseeriti 119 hüpertensiivset patsienti olmesartaanravi- (20 mg päevas) ja placebo- rühmadesse. Juba kuuenädalase ravi järel ilmnis oluline vereseerumi põletiknäitajate alanemine sartaanirühmas: kõrgtundlik CRV langes oluliselt võrreldes 15,1% ( $p < 0,05$ ), tuumornekroosifaktor-alfa 8,9% ( $p < 0,02$ ), interleukiin-6 – 14% ( $p < 0,05$ ).

VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) uuringus (2) saavutati nii olmesartaanravi (40 mg päevas) kui ka atenoolravi (100 mg päevas) gruppides aasta möödudes sarnane vererõhu langus, kuid olmesartaanrühmis vähenes oluliselt ka nahaaluste veresoonte remodelleerumine: seinavalendiku suhe langes 14,9%-lt 11,1%-le, mis oli peaaegu võrdne normotensiivsete kontrollpatsientide väärtusega (11,0%), samas kui atenoolrühmis veresoonte märgatavat dünaamikat ei leitud (langus 16,0%-lt 15,5%-le).

MORE (Multicentral Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation) uuringus (3) võrreldi karotiidarteri intima/meedia suhte ja ateroskleroosilise naastu ruumala dünaamikat olmesartaanrühmis ja atenoolrühmis patsientidel kahe aasta jooksul. Arteriaalse vererõhu alanemise tase ja intima/meedia suhte muutused olid mõlema grupi patsientidel võrreldavad, samas naastu ruumala vähenes oluliselt üksnes olmesartaanrühmis patsientidel.

Seega on nende uuringute tulemusel dokumentaalselt tõestatud sartaanide ateroskleroosi ja veresoonte remodelleerumist pärssiv efekt.

## Kirjandus

1. Fliser D, Buchholz K, Haller H *et al.* Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype I receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*, 2004, 110: 1103–1107.
2. Yokoyama H, Smith R D, Averill D B *et al.* Vascular improvement with olmesartan medoxomil. *Am J Hypertens*, 2005, 18: 23A.
3. Strunpe K O *et al.* Poster P-91, presented at annual meeting of the American Society of Hypertension, Chicago, May 18–21, 2007.

# PRIME-programm irbesartaaniga

**L**aialt tuntud diabeediuringud DCCT ja UKPDS näitasid mõlemad, et range glükeemilise kontrolliga ja ravides hüpertensiooni AKE-inhibiitoritega, on võimalik aeglustada neeruhaiguse progressiooni. Viimastel aastatel avaldatud uurinud on toetanud diabeetilise nefropaatia ravi ka angiotensiin II-retseptori antagonistidega. Seda tõestas ka PRIME-programm (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation Studies), mille käigus näidati, et irbesartaani saab kasutada ja ta on efektiivne igas diabeetilise neeruhaiguse staadiumis.

PRIME- programmi kuulusid kaks suurt uuringut.

- IRMA-21 (Irbesartan Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes) kaasas 590 hüpertensiooniga diabeetikut varajases neeruhaiguse staadiumis, kel oli mikroalbuminuuria. Uuringu tulemus näitas, et proteiinuuria teket lükati irbesartaan 300 mg kasutades oluliselt edasi, võrreldes platseebogrupiga ( $p = 0,001$ ). Kuigi nii süstoolne kui ka diastoolne vererõhk langesid märksa, väitsid uuringu tegijad, et 70%

proteiinuuria riski vähenemisest ei sõltu süstoolse vererõhu langetamisest.

- IDNT2 (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) korraldati 1751 hüpertensiooni ja proteiinuuriaga diabeetikul 2,6 aasta jooksul. Uuringu käigus selgus, et irbesartaan 300 mg kasutus vähendas platseebogrupiga võrreldes proteiinuuria progresseerumise suhtelist riski 20% ( $p = 0,02$ ), seerumi kreatiini kahekordistumise riski 33% ( $p = 0,003$ ) ja lõppstaadiumi neeruhaiguse tekke riski 23% ( $p = 0,04$ ).

Mõlemas uuringus oli irbesartaan platseebogrupiga võrreldes ka hästi talutav ning IRMA-2 uuringus oli kõrvaltoimeid ja katkestajaid irbesartaani grupis isegi vähem.<sup>1,2</sup>

## Kirjandus

1. Parving HH *et al.* N Engl J Med 2001, 345: 870–878.
2. Lewis EJ *et al.* N Engl J Med 2001, 345: 851–860.





