

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: sam@sam.ee  
Ravimiinfo bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.sam.ee>

**Sõltumatu väljaanne**  
**Märts 2004** nr 35

## Selles numbris:

Hüpertensiivse kriisi ravi	219
Miks ja millistest ravimi kõrvaltoimetest teatamine on oluline?	222

## HÜPERTENSIIVSE KRIISI RAVI

**Definitsioon ja esinemissagedus.** Hüpertensiivne kriis (HK) on seisund, kus arteriaalne vererõhk tõuseb kiiresti, ületades kriitilised piirid (tavaliselt süstoolne vererõhk ületab 220 ja diastoolne vererõhk 130 (120) mmHg).

Vererõhu tõus absoluutväärtuses on küll oluline, kuid HK teke sõltub väga sageli arteriaalse rõhu kiirest suhtelisest tõusust võrreldes kriisieelse tasemega ja eelnevast organkahjustuse iseloomust. HK kliinilise prognoosi määrab sihtorganite kahjustus, mis enamasti avaldub ägeda koronaarpuudulikkuse, kopsuturse, hemorraagilise insuldi ja/või ägeda neerupuudulikkusena. Harv ei ole ka subarahnoidaalne hemorraagia, aordi dissektsioon.

Kuigi hüpertensiooni kaasaegne ravi on tuntud ja kättesaadav, esineb HK ohjatud arteriaalse hüpertensiooni korral 1%, ebaefektiivse ravi korral aga kuni 7% kõrgvererõhuhaigetel. HK esinemissagedus on suurem sekundaarse hüpertensiooniga haigetel, eriti feokromotsütoomi ja renovaskulaarse vormi puhul. Igapäevase arstliku tegevuse raames on siiski valdavas enamuses tegemist essentsiaalse hüpertensiooniga, mis moodustab üle 90% kõigist hüpertensiooni haigusvormidest.

**Patofüsioloogia.** HK täpne tekkemehhanism ei ole selge. Kiiresti väljakujunev süsteemse perifeerse vaskulaarse resistentsuse tõus on seotud ja võimendub norepinefriini, angiotensiin II, endoteeliini, antinatriureetilise hormooni ja mitmete teiste vasokonstriktorsete mediaatorite sisalduse ja aktiivsuse muutustega ning tagasiside-regulatsiooni häirumisega endoteeli düsfunktsiooni foonil. Real juhtudel on HK teke seotud antihüpertensiivsete ravimite (esmajoones tsentraalse toimega ravimid ja  $\beta$ -adrenoblokaatorid) ärajätmisega või sümpatomimeetiliste ainete (kokaiin, amfetamiin) kasutamisega. HK käsitlemine puudutab ka eklampsiat, mille all mõeldakse krampe, arteriaalse vererõhu kõrgenemist enamasti kaasuva proteiinuuria foonil. Eklampsia ja preeklampsia kohta on ilmunud

põhjalik publikatsioon Ravimiinfo Bülletäänis nr 19, 1998. HK kliiniline pilt oleneb sihtorganist, mille kahjustus prevaleerib, samuti eelnevast sihtorgani düsfunktsioonist ning võib olla kombineerunud:

- kardioloogilised sümptomid: äge koronaarne sündroom – ebastabiilne stenokardia, müokardiinfarkt; äge vasema vatsakese puudulikkus – kopsuturse; ventrikulaarsed rütmihäired;

- neuroloogilised sümptomid: insult (enamasti hemorraagiline), subarahnoidaalne hemorraagia, TIA, tugev peavalu, stuupor, somnolents, krambid, nägemishäired;

- vaskulaarsed sümptomid: aordi dissektsioon, hemorraagiad;

- renaalsed sümptomid: oliguuria, asoteemia;
- oftalmoloogilised sümptomid: silmapõhja hemorraagiad, retinopaatia ja papillödeem, nägemishäired;
- gastrointestinaalsed sümptomid: iiveldus, oksendamine.

**Hüpertensiivse kriisi ravi.** Kui diastoolne vererõhk ületab 140 mmHg, on suur oht hüpertensiivse entsefalopaatia tekkeks. Kuigi ajuvereringe autoregulatsioon peaks tagama aju stabiilse perfusiooni arteriaalse vererõhu suurte kõikumiste korral, on arteriaalse vererõhu kiire langetamine ebasoodne. Seega on HK puhul näidustatud keskmise arteriaalse vererõhu langetamine 25% madalamaks esialgselt, edaspidi astmeliselt rõhu monitooringu tingimustes. Ravi intensiivsus ja sellega seotud rõhu languse kiirus on ajaliselt seotud organkahjustuse ulatusest. Kiire langus peaks saavutatama mõne minuti kuni 1 tunni jooksul, edasi on diastoolse rõhu sihtväärtus 100 mmHg 24 tunniga. On üldiselt tunnustatud, et sel perioodil ei tohi diastoolset rõhku langetada normaalsete või hüpoteensiivsete väärtusteni (välja arvatud aordi dissektsiooniga haigel), mis võib viia sihtorganite hüpoperfusioonile. HK haigete reaktsioon ravile on äärmiselt individuaalne, mistõttu haige vajab intensiivjälgimist ja vererõhu monitooringut. Pärast sihtorgani kahjustussündroomi stabiliseerimist on soovitatav vererõhu langetamine normiväärtusteni läbi viia vastavalt hüpertensiooni ravijuhistele.

**Ravimid.** Paljude HK haigete puhul, kui on tegemist vererõhu kriitilise kõrgenemisega ja vajadusega seda kiiresti langetada, on esmavaliku ravimiks nitroprussiidnaatrium. Intravenoosse annuse diapsoon on suhteliselt lai, vahemikus 0,25...10 µg/kg/min. Toime algab praktiliselt kohe, haige individuaalne reaktsioon on sageli ettearvatu, seetõttu on näidustatud invasiivne otsene arteriaalse vererõhu monitooring, et infusioonikiirust õigesti tiitrida. Seega sobib nitroprussiidnaatrium eeldõige juhul, kui on tagatud kaasaegne intensiivjälgimine. Preparaadi kasutamine nn tavatingimustes ei ole keelatud, kui on ravimi kasutamise kogemus. Preparaadi poolväärtusaeg on 3...4 minutit. Nitroprussiidnaatriumi silelihaseid lõõgastav toime realiseerub cGMP mehhanismi kaudu nii arteriaalses kui venooses süsteemis, seetõttu langeb nii eel- kui järelkoormus. Suurte annuste, samuti kestvama infusiooni korral võivad kuhjuda nitroprussidi toksilised laguproduktid (tsüaniid, tiotsüaniid), eriti neerupuudulikkusega haigetel. Nitroprussiidnaatriumi

manustamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid: iiveldus, oksendamine, tahhükardia, lihastõmbused. Kõik need sümptomid võivad olla tingitud ka olemasolevast HK-st. Haige tuleb ravimi infusiooni ajal varjata ereda päevavalguse eest sirmiga, kuna silmade valgustundlikkus on tõusnud. Selle põhjus ei ole selge. Nagu eelpool öeldud, sobib nitroprussiidnaatrium väga paljude eluohtlike HK korral, sealhulgas aordi dissektsiooni, kopsuturse korral. Hüpertensiivse entsefalopaatia esinemisel tuleb arvestada, et seoses venoosse pakkumise vähenemise ja südame minutimahu langusega võib tõusta intrakraniaalne rõhk.

HK haigel, kel organkahjustus kriisi korral väljendub ägeda koronaarsündroomina, st esineb ebastabiilne stenokardia või äge südamelihase infarkt, tuleks esmavalikuna kasutada nitroglütseriini intravenooset infusiooni, annustes 5...100 µg/min. Ka siin on vajalik ravimi hoolikas tiitrimine, tuleb arvestada arteriaalse vererõhu ülemääraselt kiire langusega, esmajoones hüповoleemilisel haigel ja samuti olla valmis teiste nitroprussiidnaatriumiga sarnaste kõrvalnähtude, lisaks tugeva peavalu, tekkeks. Nitroglütseriin peaks olema esmavaliku ravimiks ka juhtudel, kui HK-le kaasub äge kopsuturse. Ravimi kiire eel- ja järelkoormust langetav toime koos teiste kopsuturse vastaste ravivõtetega (morfiin, i.v. diureetikum, CPAP - hingamisteede pideva lõpppositiivse rõhu mask, hapnik) annab kiire tulemuse. Kopsutursega HK haigel võib sama edukalt kasutada nitroglütseriini asemel nitroprussiidnaatriumi.

Kui organkahjustuse sündroomina HK haigel prevaleerib äge südamepuudulikkus, kopsuturse, võib esmavaliku ravimiks olla i.v. enalapriil koos teiste eelpool nimetatud ravimitega (morfiin jne). Annused on 1,25...5,0 mg vahel (manustatuna i.v. 5 minuti jooksul), efekt avaldub ca 15 min jooksul ja kestab 6...8 tundi. Seega vajadusel manustatakse ravimit kuni 4 korda ööpäevas. Kõrge reniinitaseme puhul võib enalapriili manustamisel tekkida järsk ootamatu vererõhu langus, millest tuleneb HK haigete intensiivjälgimise vajadus iga kasutatud ravimi korral. Katehholamiinidest tingitud HK korral on eelistatud fentoolamiin, kuid see ravim pole meil momendil kättesaadav. Muidugi ei ole feokromotsütoom HK põhjusena esikohal, kuid seoses narkootikumide kasutamise kasvuga tuleb olla edaspidi katehholamiinkriiside sagenemisele valmis, sest nii kokaiini kui ka teiste sünteetiliste sümpatomimeetiliste narkootikumide üledoseerimisel tekib ülemäärasest katehholamiinide produktsioonist

järsk arteriaalse vererõhu tõus koos insuldi või müokardiinfarkti tekke kõrge riskiga.

Katehoolamiinide kõrgest tasemest tingitud HK korral kasutatakse edukalt adrenergiliste retseptorite antagonistide i.v. labetalooli. Labetaloolil on ka alfa-adrenoretseptoreid blokeeriva toime, kuid HK ravis kasutatavad suured annused on valdavalt beeta-blokeeriva toimega. Annus on 20...80 mg, manustatuna boolusena 5...10 min jooksul. Toime saabub 5...10 min vältel, kestab 3...6 tundi. Ravimi manustamist boolusena võib korrata 10 min järel, samuti võib rakendada infusioonravi 0,5...2,0 mg/min. Labetalool sobib paljude HK puhul, kaasa arvatud aordi dissektsioon. Pole näidustatud kopsuturse ja ägeda südamepuudulikkuse kaasnemisel. Samuti on HK ravis kasutusel esmolool, kui lühitoimeline ja kiire toime algusega beeta-adrenoblokaator. Esmolool on näidustatud esmajoones aordi dissektsiooni (koos nt nitroprussiidnaatriumiga) ja perioperatiivse HK korral. Esmolooli i.v. annus on 500 µg/kg/min 1...4 min jooksul, edasi 50...300 µg/kg/min 4 min jooksul. Esmolooli toime algab 1...2 minutiga, kestab kuni 10...20 min. Beeta-adrenoblokaatorid võivad analoogselt teistele antihüpertensiivsetele ravimitele anda ootamatuid raskeid hüpotensiivseid seisundeid. Klonidiin on tsentraalse toimega  $\alpha_2$ -adrenergiliste retseptorite agonist, mille antihüpertensiivne toime algab ca 30...60 min jooksul, maksimum 2...4 tunnil ja kestab 6...8 tundi. I.v. doos on 150...300 µg aeglase i.v. süstina 10...15 min jooksul, mida võib korrata 1 tunni pärast. Lubatav annus ööpäevas on 750 µg. Seoses toime suhteliselt hilise algusega ei ole klonidiin eriti sageli esmavaliku ravim HK korral. Enam kasutatakse teda perioperatiivsete HK puhul, kus lisaks klonidiini antihüpertensiivsele ja antitahhükardilisele toimele paraneb ka anesteesia juhitavus. Klonidiin ei sobi bradükardia ja atrioventrikulaarsete blokaadide korral.

Ca-kanalite antagonistide kasutamist esmavaliku ravimina ei soovitata HK haigetel, kel esineb südamepuudulikkus ja/või äge koronaarsündroom, kuna lühitoimelised dihidropüridiinrea preparaadid põhjustavad reflektorset tahhükardiat ja võivad suurendada müokardi isheemiat. Kui väljendunud südamepuudulikkust ja/või ebastabiilset koronaarpuudulikkust ei kaasu, on tabletivormis lühitoimeline nifedipiin annustes 10...20 mg praktikas laialt kasutusel. Samas on esinenud raskeid

hüpotensiivseid seisundeid juba 10 mg suukaudse nifedipiini kasutamisel, milleks tuleb valmis olla. Paremini doseeritav on i.v. nikardipiin või nimodipiin. Nikardipiini algannus on 5 mg/tunnis, olenevalt raviefektist võib tõsta annust 1...2,5 mg/h iga 15 min kohta, maksimaalselt lubatud annus iv infusioonil on 15 mg/h. Nikardipiini toime algab 5...10 min jooksul, kestab kuni 4 tundi. Sarnaselt nifedipiinile on ka siin vastunäidustuseks südamepuudulikkus ja müokardi isheemia. Nikardipiin on näidustatud raske neerupuudulikkuse foonil tekkinud HK puhul.

Kuna kõrgvererõhu haige on kasutanud HK eelselt enamasti diureetikume, siis HK korral täheledatakse sageli hüpovoleemiat ja haige võib olla eksikoosis. Seega ei ole kiire toimega lingudiureetikumid põhimõtteliselt HK esmavaliku ravimid. Kui aga esineb südame paispuudulikkus või äge kopsuturse, siis kasutatakse tavaliselt i.v. furosemiidi või torasemiidi. Samuti tuleb diureetikume rakendada HK stabiliseerimise järgselt.

Kaks-kolmkümmend aastat tagasi kasutati HK raviks laialdaselt papaveriini ja dibasooli intramuskulaarselt, kuna need preparaadid olid pikka aega ainsad süstitavad spasmolüütilised vahendid. Nende preparaatide kasutamine arteriaalse hüpertensiooni, sealhulgas HK raviks pole põhjendatud, kuna nende antihüpertensiivne efekt pole tõestatud ning samas on tänapäeval kättesaadavad paljud efektiivsed tõendus põhised antihüpertensiivsed ravimid.

Kui arteriaalse vererõhu kõrgenemisele ei kaasu sihtorgani olulise kahjustuse sümptomid (insult, müokardiinfarkt, kopsuturse jms), peaks vererõhu stabiliseerimine toimuma ühe-kahe päeva jooksul. Esmajoones on vajalik intensiivistada olemasolevat antihüpertensiivset ravi, kasutada võib kõiki antihüpertensiivseid baasravimeid. Sageli on arteriaalse vererõhu järsk kõrgenemine seotud senise antihüpertensiivse ravi redutseerimise või ärajätmisega, tingituna mõnedel juhtudel ka ravimi kõrvaltoimetest. Sel juhul aitab sageli senise ravi taasalustamine või vajadusel muutmine.

#### **Kokkuvõte**

HK on raske kliinilise kulu ja ettearvamatu prognoosiga haigusseisund, mille täpset raviskeemi on võimatu soovitada. Haige vajab hoolikat kliinilist jälgimist, esmajoones sihtorganite süveneva kahjustuse sümptomite osas ning vererõhu monitooringut vastavalt olemasolevatele võimalustele.

#### **Kasutatud kirjandus**

1. *Principles of Critical Care. vol.II. Ed. Hall JB et al. McGraw-Hill Inc. 1992, pp. 1563-1571.*
2. *Emergency Medicine. The Core Curriculum. Ed. Aghababian RV. Lippincott-Raven Publ. 1998, pp. 144-152.*
3. *Hypertension. W.B.Saunders Company. Ed. Oparil S et al. 2000, pp.715-718.*
4. *Heart Disease. 6th edition. Ed. Braunwald E et al. 2001, pp. 966-994.*

## MIKS JA MILLISTEST RAVIMI KÕRVALTOIMETEST TEATAMINE ON OLULINE?

Ravimite ohutuse pidev järelevalve on ravimipoliitika üks eesmärkidest. Eestis on Ravimiamet alates 1993. aastast korraldanud ja kogunud ravimite kõrvaltoimete teatise. Kõrvaltoimetest teatamiseks on kasutusel kõrvaltoime teatise vorm (nn kollane kaart). Lisaks paberkaardjal kõrvaltoime teatisele on Ravimiameti kodulehel ([www.sam.ee](http://www.sam.ee)) olemas elektrooniline kõrvaltoime teatise vorm. Eestis on kõrvaltoime teatiste arv olnud viimasel viiel aastal 40 ringis. Kõige aktiivsemalt on kõrvaltoime teatise Ravimiametile edastanud perearstid. Teatistest 30% on esitatud vaktsiinide, 20% kardiovaskulaarsüsteemi, 10% infektsioonivastaste ning skeleti-lihassüsteemi ravimite kohta. Ülejäänud ravimite kohta on teateid vähem.

Rahvusvaheline kogemus väidab, et mõistlik eesmärk on püsivalt iga-aastaselt saada 300 kõrvaltoime teatist 1 miljoni elaniku kohta. 30% või enam neist teadetest peaksid olema tõsise kõrvaltoime kohta ning enam kui 10% arstidest on edastanud vähemalt ühe teate. Kui selline eesmärk on saavutatud piisavalt paljudes riikides, siis võib olla kindel, et ootamatud kõrvaltoimed avastatakse õigeaegselt.

2002. aastal saatsid Eesti arstid Ravimiametile 39 kõrvaltoime teatist ja 2003. aastal 33 kõrvaltoime teatist. Soomes esitati 2002. aastal 805 kõrvaltoime teatist, umbes pooled kõrvaltoimetest olid tõsised. Soome rahvaarv oli 2001 seisuga 5 194 901, seega tuleb Soomes 1 miljoni elaniku kohta 155 kõrvaltoime teatist. Eesti rahvaarv oli 2003 seisuga 1 356 045, seega oleks Soomega arstidega võrreldava aktiivsuse puhul oodata üle 200 teatise. Kokkuvõttes saab järeldada, et Eestis tuntakse ära ja teatatakse väga vähestest ravimite kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teatamine on eriti oluline tõsiste kõrvaltoimete korral. Tõsine ravimi kõrvaltoime on: eluohtlik, lõpeb surmaga, nõuab haiglaravi või haiglaravi pikendamist, põhjustab pikaajalise töö võime kaotuse, raske või sügava puude, kaasasündinud väärarengu või sünnidefkti. Tõsine kõrvaltoime on ka ravimi üleannustamine ja kuritarvitamine. Seni ei ole arstid ravimi üleannustamisest ja kuritarvitamisest tekkinud tõsistest kõrvaltoimetest Ravimiametile praktiliselt teatanud.

Ravimiamet hindab kõrgelt nende arstide tööd, kes on senini meile olulist infot edastanud.

Ravimite kõrvaltoimete registreerimine on vajalik ja sageli ainus viis harvaesinevate tõsiste kõrvaltoimete avastamiseks. Ravimite kõrvaltoimete kohta kogutud andmetest saame hulgaliselt informatsiooni, kuid seda informatsiooni ei või tõlgendada valesti ja teha ennatlikke järeldusi. Lisaks pidevale koostööle ravimite tootjaga, edastab Ravimiamet neli korda aastas teabe Eestis esinenud kõikidest kõrvaltoimetest Maailma Tervishoiuorganisatsiooni Uppsala Ravimiohutuse Jälgimise Keskusele, kus toimub ülemaailmselt laekunud andmete alusel ravimite ohutusseire ning kust antakse riikidele tagasisidet.

Ravimite kõrvaltoimete registreerimise olulisusele juhivad tähelepanu ka sotsiaalministri kaks määrust: 20. detsembri 2001 määrus nr 144 "Tervishoiuteenuste kvaliteedi tagamise nõuded", mis käsitleb kõrvaltoimete registreerimist ning nendest Ravimiametile teatamist tervishoiuteenuse osutaja kohustusena professionaalse kvaliteedi tagamisel ning 31. oktoobri 2003 määrus nr 116 "Immuniseerimise korraldamise nõuded", mis kohustab immuniseerimise teostajat registreerima immuniseerimise kõrvalnähud ja teatama nendest Ravimiametile.

**Teatada oleks vaja ka kõrvaltoimetest, mis antud ravimi puhul on ootamatud ja varem teadmata, samuti kõrvaltoimetest, mille esinemissagedus arsti hinnangul sama ravimi puhul on sagenenud, raskusastmest sõltumata. Teatada on vaja kõrvaltoimetest, mis esinevad uute ravimite (vähem kui 2 aastat kasutusel olnud ravimid) kasutamisel.**

### **Kasutatud kirjandus**

1. Palva E. *Mitä tietoa haittavaikutusilmoituksilla voidaan saada? TABU 2000; 6:13-14.*
2. Nurminen M-L, Sommarberg L. *Haittavaikutusrekisteriin tehdyt ilmoitukset vuonna 2002. TABU 2003; 2:14-15.*
3. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. *Pharmacovigilance in Perspective. Drug Safety Reprint Collection 2001.*