

# Toimetuskolleegium



Rein Teesalu – peatoimetaja



Priit  
Kampus



Anu  
Hedman



Helgi  
Jaagus



Sergei  
Nazarenko



Tiina  
Ristimäe



Margus  
Viigimaa

## Sisukord

<b>EHÜ ja ENASi ühisseminar “Naine ja hüpertensioon”</b>	2
<b>Naine ja hüpertensioon</b> (Anu Hedman)	3
<b>Arteriaalne hüpertensioon ja rasedus</b> (Anne Kirss, Kadri Matt)	8
<b>Preeklampsia ennustamine ja ennetamine</b> (Aivar Ehrenberg)	13
<b>TORIC-uurimus kroonilise südamepuudulikkusega haigetel</b> (Torasemiid In Cognitive Heart Failure)	16
<b>Kontratseptsioon ja hüpertensioon</b> (Kai Haldre, Helle Karro)	17
<b>Hormoonasendusravist</b> (Rein Teesalu, Tiina Ristimäe)	21
<b>Õlavarrelt mõõdetud vererõhu oluline külgerinevus osutab</b> <b>suurenenud kardiovaskulaarsele riskile</b>	22
<b>SORTIS /atorvastatiin/ vähendab südamehaigusi ja insulte</b> <b>kõrgvererõhutõvega patsientidel – ASCOT uuring</b> (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)	23
<b>Suurim elulemusuuring AKE inhibiitoriga – EUROPA</b> (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable Artery disease)	23

# Eesti Hüpertensiooni Ühingu ja Eesti Naistearstide Seltsi ühis- seminar "Naine ja Hüpertensioon"

25. aprillil 2003. a Tartu Sadamateatris

**Juhatajad:** Helle Karro  
Rein Teesalu

**Programm:**  
12.15 – 13.00 Registreerumine, näitus ja kohv

## **I osa**

13.00 – 13.05 Tervitussõnad  
*Helle Karro*  
*Rein Teesalu*

13.05 – 13.30 Rasedus ja hüpertensioon  
*Anne Kirss*

13.30 – 14.00 Preeklampsia ennustamine ja ennetamine  
*Aivar Ehrenberg*

14.00 – 14.30 Preeklampsia kaasaegsed ravipõhimõtted  
*Eva-Kaisa Zupping*

14.30 – 15.45 Lõunasöök, näitus

## **II osa**

15.45 – 16.05 Eklampsia Eestis  
*Aivar Ehrenberg*

16.05 – 16.15 Haigusjuhu arutelu  
*Anne Kirss*

16.15 – 16.30 Haigusjuhu arutelu  
*Ference Scirko*

16.30 – 17.00 Kontratsepsioon ja hüpertensioon  
*Kai Haldre*

17.00 – 18.30 Buffet õhtusöök  
*Gevalia kofeiinivaba kohv Kraft Foods'ilt*

# Naine ja hüpertensioon

Anu Hedman, AS Ida-Tallinna Keskaigla Sisekliinik

*Suuremahuliste rahvastiku-uurimuste kohaselt on naised arteriaalse hüpertensiooni esinemise osas vähem ohustatud kui mehed. Nii süstoolne kui diastoolne vererõhk on naistel võrreldes samas eas meestega 3–4 mmHg väiksem. See trend näib püsivat olenemata rahvusest ja rassist puberteedieast kuni kuldse keskea lõpuni. Antud nähtust on põhjendatud evolutsioonist tuleneva vajadusega kaitsta reproduktiivses eas “õrnamat” sugu inimsoo jätkamise ülla eesmärgi nimel.*



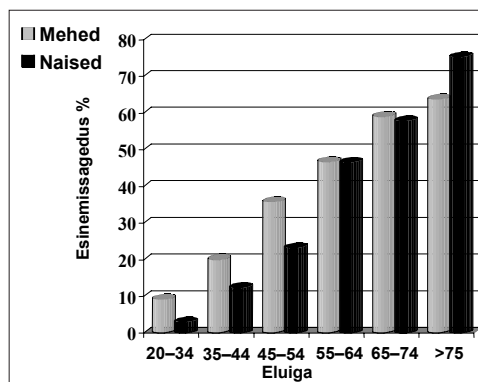
**O**n ju teada, et kardiovaskulaarsed kaod meessoos hulgas on märksa suuremad olenemata eakategooriast. Kuid ometi on hüpertensiivsete meeste ja naiste hulgas insultide, neerupuudulikkuse ja vasaku vatsakese hüpertroofia esinemissagedus üllatavalt võrdne. Põhjuseks on fakt, et alates 60.–69. eluaastast muutub trend hüpertensiooni esinemissageduse osas naiste “kasuks” ja seda eriti süstoolse vererõhu osas (1) (joonis 1). Ligi 30%-l üle 65. a naistest esineb isoleeritud süstoolse hüpertensiooni vorm.

On alust arvata, et esinevad teatud soolised erinevused hüpertensiooni patofüsioloogilistes mehhanismides. On teada, et üldjoontes on naiste vererõhk kõikumama iseloomuga kui meestel, mistõttu esineb naistel sagedamini ka nn valge kitli fenomeni. Meeste hulgas on aga rohkem nn ravimresistentset hüpertensiooni. Naiste hüpertensioon on ka rohkem soolatalundlikum, nende reniini tase on madalam kui meestel ning hüpertensiooni geneesile on iseloomulik veremahu tõus. Sekundaarse hüpertensiooni põhjustena kohtab naiste hulgas sagedamini fibromuskulaarset hüperplaasiat neeruarteri anomaalia põhjusena ning primaarset aldosteronismi. Östrogeenil on arterite elastsust parandav toime ning östrogeeni puudus organismis on otseselt seotud nii süsteemse arteriaalse resistentsuse tõusuga kui järsu endoteeli funktsiooni häirega, mis seletab ilmselt just süstoolse arteriaalse hüpertensiooni vormi sagedase esinemise naiste hulgas (2).

Täiesti omaette teemana naiste hüpertensiooni globaalseid probleeme käsitledes peaks kindlasti mainima kaht unikaalset hüpertensiooni indutseerivat mehhanismi – rasedust ja

rasedusvastaste preparaatide kasutamist. Need üliolulised teemad leiavad käsitlemist ka eraldi ülevaateartiklites käesolevas ajakirjas, mistõttu järgnevana kirjeldan vaid ülevaatlikult probleemide epidemioloogilist tagamaad.

**Rasedusaegne hüpertensiooni** erineb nii klassifikatsiooni, patofüsioloogiliste mehhanismide kui ravi poolest kliinilises praktikas sagedasti ette tulevast kõrgvererõhutõvest. Populatsioonipõhistes uurimustes esineb hüpertensiooni 7.3–8.8% rasedustest (3). Umbes 1%-l on tegemist essentsiaalse või sekundaarse hüpertensiooniga juba enne rasedust, 5–6%-l täheledatakse rasedusaegset hüpertensiooni ilma proteiinuuriata ning 1–4%-l esineb eklampsia (3). Kõrge vererõhuga kaasnevad häired raseduse ajal on alati risk nii emale kui lootele ning on juhtival kohal perinataalse suremuse põhjusena kogu maailmas. Tänapäevase käsitluse kohaselt peetakse arukaks ravida hüpertensiooni, kui diastoolse vererõhu väärtused on 90–105 mmHg muus osas tervel rasedal naisel olenemata hüpertensiooni tüübist. Ühe eripärana



**Joonis 1.**  
**Hüpertensiooni esinemissageduse sooline erinevus erinevates eakategooriates USA-s.**

tuleb kindlasti arvestada, et raseduse esimesel 20. nädalal vererõhk tavaliselt langeb kuni 10 mmHg võrra. Seega soovitatakse varasem anti-hüpertensiivne ravi selleks perioodiks vähimalgi võimalusel katkestada. Rasket hüpertensiooni raseduse ajal ( $RR \geq 170/110$  mmHg) tuleb alati ravida. Kerge- ja mõõduka raseduspuhuse hüpertensiooni ravi seisukohad on siiski veel tänaseni vastuolulised. Kuid ravi aspektist on selge, et raseduse puhul on ainsate ravimitena nende fetotoksilisuse tõttu vastunäidustatud AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorblokaatorid. Senini on enim kasutatamist leidnud metüüldopa ning beeta-blokaatorid (va atenool), kuid ravimarsenal on ka siin suhteliselt lai.

**Rasedusvastaseid preparaate saavate naiste hulgas** on aga hüpertensioon 2–3 korda sagedasem võrreldes samaealiste ravi mitte saavate naistega (4). Östrogeeni sisaldus neis preparaatides on otseses seoses vererõhuga, kuna antud östrogeeni vorm (etinüülöstradiol) võib stimuleerida angiotensinogeeni sünteesi maksas ning soodustada soola retensiooni ja sellega vere mahu tõusu. On teada, et need preparaadid võivad tõsta kehakaalu, insuliini taset ning halvendada insuliintundlikkust. 70-ndatel teostatud uuringute põhjal nähti, et kontratseptiivsed preparaadid võivad süstoolset rõhku kergitada isegi kuni 5–6 mmHg. Kuna kontratseptiivsetes preparaatides on ajapikku etinüülöstradioli sisaldus tunduvalt langenud, on arvatud, et nende preparaatide vererõhku tõstvat toimet on varasematele uuringutele toetudes tänapäeval paljugi üle hinnatud ja probleem arvatavasti nii laiaulatuslik ei ole, kuid on siiski olemas. Neil naistel soovitatakse kaks korda aastas oma vererõhu väärtusi siiski kontrollida.

On andmeid, et **hüpertensiooni esinemissagedus on postmenopausis naiste hulgas 4 korda kõrgem** võrreldes premenopausis naistega (vastavalt 40% ja 10%,  $P < 0,0001$ ) (5). Huvitav on siinjuures fakt, et vererõhu postmenopausaalne tõus ei teki kohe, vaid võib ilmuda alles 5–20 aasta pärast (6) näidates, et östrogeenid mängivad selles protsessis vaid osalist rolli. Hormoonasendusravi toime osas vererõhule aga ei ole nii selgeid seisukohti ega nii palju uuringuid kui kontratseptiivse ravi osas, kuna tegemist on märksa väiksemate doosidega ning konjugeeritud östrogeeniga.

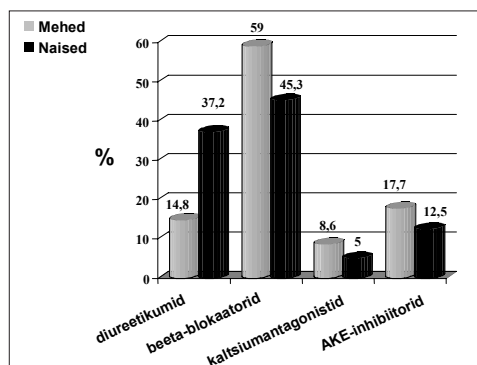
Normotensiivsete naiste hulgas ei ole hor-

moonasendusraviil täheldatud hüpertensiivset toimet vaid antud ravi mõningal määral isegi alandab vererõhku (7). Hüpertensiivsete naiste hulgas on aga antud andmed väiksemahulised nii osavõtjate arvu kui prospektiivsete uuringute poolt ning vähemalt senini olemasolevate uuringute andmed ei ole vererõhu tõusu kuni aastase hormoonravi foonil näidanud. Viimased suuremahulised uuringud naiste kardiovaskulaarpreventsiooni alal – HERS, HERS II (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) ja WHI (*Women's Health Initiative*) ei ole aga kahjuks andunud veenvat tõestust hormoonasendusravi prognoosi parandavast toimest südamehaiguste suhtes hoolimata nende preparaatide soodsast toimest lipiidiprofiilile. Oma toime tõttu psühhovegetatiivsele ja muule sümptomaatikale on neil ravimeil aga oma kindel koht menopausiga seotud vaevuste kupeerimisel.

**Hüpertensiooni ravijuhised ei sisalda soost või hormonaalsest seisundist sõltuvaid ravisoovitusi.** Kuid erinevatest ravim-uuringutest on teada, et tingituna patofüsioloogilistest eripäradest võivad esineda soolised erinevused biokeemiliste ravimreaktsioonide osas. Näiteks felodipiinrivil põhinevast HOT-uuringust (*Hypertension Optimal Treatment Study*), kus võttis osa ligi 9000 naist selgus, et vererõhu langetamine andis oluliselt paremaid tulemusi naispatsientidel – neil vähenes müokardi teke oht oluliselt enam kui meestel (8). Uurimused antihüpertensiivsete ravimite kasutamise kohta Euroopas on näidanud, et monoteraapia naiste puhul on eelistatuimaks ravimklassiks diureetikumid, muud ravimklassid on meeste puhul eelistatuimad (9) (joonis 2).

RAAS-i toimivate preparaatide suhteliselt väiksemat kasutust naistel on põhjendatud just reniini madalama aktiivsusega, mistõttu võib beeta-blokaatorite toime naistel olla tagasihoidlikum meestega võrreldes. Lapsesaamispotentsiaali tõttu loobutakse aga tihti AKE-inhibiitorist või AII-retseptorblokaatorist. Üha rohkem on kirjanduses tõendusmaterjali ravimite kõrvaltoimete sooliste erinevuste kohta. TOHMSi uuringus (*Treatment of Mild Hypertension Study*), kus 902 meest ja naist said mittefarmakoloogilise raviga koos ka üht neljast antihüpertensiivset ravimist selgus, et kõrvaltoimete sagedus naiste hulgas oli 2 korda kõrgem kui meestel (10). Diureetikumide toimel oli naistel 2 korda rohkem hüponatrieemiat ja hüpokalieemiat, meestel aga rohkem podagrat. Köha oli AKE-inhibiitorite kasutamisel naistel 2 korda sagedasem, samuti esines märksa rohkem kaltsiumantagonistide poolt indutseeritud perifeerseid turseid. Kõrged diureetikumide doosid tõstsid üldkolesterooli taset nii meestel kui naistel peale menopausi, kuid mitte naistel enne menopausi.

**Joonis 2.**  
**Diureetikumide, beeta-blokaatorite, AKE-inhibiitorite ja kaltsiumantagonistide kasutamise monoterapiana naiste (n = 760) ja meeste (n = 595) hulgas.**



Eesti ei erine vererõhuhaiguse levimuse trendide poolest muust maailmast. Ka Eestis on naised oma vererõhuhaigusest teadlikumad ning vähemalt 40% naistest üritab ka oma vererõhku ravida, mis on meeste ravistatistikaga (17%) võrreldes oluliselt parem näitaja (11). Murettekitavaks on aga informatsioon epidemioloogilistest uurimusest Tallinna elanikel, kus aastail 1992–1999 oli ohjatud hüpertoonikute osakaal 700 naise hulgas langenud 21.7%-le, kusjuures meeste hulgas oli see näitaja nende aastate jooksul tõusnud 52.2%-le (11). Toetudes äsja avaldatud Tallinna Ägeda Müokardiinfarkti (ÄMI) Registri andmetele, oli ÄMI põdenud naiste hulgas arteriaalne hüpertensioon märkimisväärselt sagedasem riskifaktor kui meestel, vastavalt 38% ja 29% ( $P < 0.05$ ) (12). Naistel esinesid ka märkimisväärsed nihked metaboolse sündroomi teistes komponentides. Registri andmeil oli naistel võrreldes meestega ka oluliselt kõrgem üldkolesterool (8.0 mmol/l ja 7.5 mmol/l) ning diabeedi esinemissagedus (18% ja 7%).

Kuna metaboolsete riskifaktorite kaasamine võimendab organkahjustuste riski, kujuneb äärmiselt oluliseks hüpertooniku kogu riskiprofiili äratundmine. Epidemioloogilistest uurimustest on teada, et II tüüpi diabeediga naistel on koronaarhaiguse risk 3–7 korda tavapopulatsioonist kõrgem (13). Seega elimineerib diabeedi olemasolu naissoo premenopausaalsed eelised koronaarhaiguse kujunemisel. Arvatakse, et triglütseriidide kõrge taseme ja plasmas naiste aterogeneesi kujunemisel ohtlikum riskifaktor kui meestele. 1 mmol/l triglütseriidide tõusu suurendab kardiovaskulaarset riski naistel 76%, kusjuures meestel jääb see näitaja 30% piirsesse (14). Menopausis langeb naiste HDL-kolesterooli tase ning LDL-kolesterooli tase tõuseb meestega samale tasemele ja kõrgemale. Ka statiinravi efektis on nähtud soolisi erinevusi. Näiteks CARE uuringus (*Cholesterol and Recurrent Events Trial*) oli koronaarhaiguste riski langus pravastatiini saavatel naistel 46%, mis oli oluliselt suurem ravi saavate meeste riskilangusest (20%) (15).

Seega vererõhk võib muuta oma vormi ja tähendust naiste elutsükli muutudes ning omada erinevat tähendust erinevatel eluperioodidel olenevalt kardiovaskulaarsete ja muude metaboolsete riskifaktorite olemasolust. Meeste ja naiste erinev biokeemia tingib ka mõningasi erinevusi medikamentoosel lähenemisel hüpertensioonile. Võimalik, et naiste vererõhuhaiguse ravivalikul saab sagedamini otsustavaks mitte niivõrd ravi efektiivsus kui võrd kõrvaltoimete profiil. Kuna hüpertensiooni ravis on ju olulisim organkahjustuste preventioon, siis statistikast tulenevalt vajaksid Eesti naised nii vererõhu kui metaboolsete riskifaktorite ohjamisel erilist hoolt ja tähelepanu.

## Kirjandus:

- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M *et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25: 305–13.
- Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 691–704.
- Magee LA. Drugs in pregnancy. *Antihypertensives*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 827–45.
- Practitioners, RCoG, Oral contraception study, in *Oral contraceptives and health*. 1974, Pitman: New York.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427–33.
- Anastos K, Charney P, Charon RA, Cohen E, Jones CY, Marte C *et al.* Hypertension in women: what is really known? The Women's Caucus, Working Group on Women's Health of the Society of General Internal Medicine. *Ann Intern Med* 1991; 115: 287–93.
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *Jama* 1995; 273: 199–208.
- Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D *et al.* Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment*. *J Hypertens* 2000; 18: 629–42.
- Klungel OH, de Boer A, Paes AH, Seidell JC, Bakker A. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1545–53.
- Lewis CE, Grandits A, Flack J, McDonald R, Elmer PJ. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 377–85.
- Voloz O, Albina J, Solodkaja E. Tallinlaste vererõhk: 15 aasta trendid. *Vererõhk* 2002; 1: 8–13.
- Laks T. Äge müokardi infarkt: haigestumus, suremus, letaalsus, riskifaktorid ja rekanaliseeriv ravi. Kliinilis-epidemioloogiline uurimus: Tallinna Ägeda Müokardiinfarkti Register 1991–1997. 2002, Tallinn: TEA Kirjastus.
- Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 538–49.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–9.
- Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S *et al.* Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 140–6.

# Arteriaalne hüpertensioon ja rasedus



Anne Kirss, Kadri Matt, Tartu Ülikooli Naistekliinik

**K**irjanduse andmetel on arteriaalse hüpertensiooni esinemissagedus raseduse ajal 7–15% (1). Kõrgenenud vererõhu diagnostiliseks kriteeriumiks raseduse ajal peetakse diastoolset vererõhku  $\geq 90$  mmHg. Mõnede riikide hüpertensiooniühingud arvestavad ka süstoolset vererõhku ( $\geq 140$  mmHg). Kergeks ja mõõdukas hüpertensiooniks loetakse diastoolse vererõhu väärtusi 90–109 mmHg. Raske hüpertensiooni definitsiooniks on süstoolne vererõhk  $\geq 170$  mmHg ja/või diastoolne vererõhk  $\geq 110$  mmHg.

Lisaks raskusastmetele jaotatakse rasedusaegset hüpertensiooni veel nelja klassi:

- krooniline hüpertensioon (sekundaarne või essentsiaalne hüpertensioon, mis on diagnoositud enne rasedustumist või enne 20 rasedusnädalat);
- rasedushüpertensioon (proteinuuriata hüpertensioon, mis on diagnoositud peale 20 rasedusnädalat);
- preeklampsia (peale 20 rasedusnädalat diagnoositud proteinuuriaga hüpertensioon);
- kroonilisele hüpertensioonile lisandunud preeklampsia.

## Vererõhu normaalne regulatsioon raseduse ajal

Raseduse ajal püsib vererõhk üldjuhul samades väärtustes kui enne rasedust. 24 tunni ambulatoorset vererõhu mõõtmist kasutades on täheldatud, et nii päevane kui ka öine süstoolne vererõhk jääb kuni 33 nädalani samale tasemele kui enne rasedust, kuid tõuseb keskmiselt 5–10 mmHg 33-st nädalast alates. 6 nädalat peale sünnitust on päevane süstoolne vererõhk langenud raseduseelsele tasemele, kuid öine süstoolne vererõhk on endiselt veel veidi tõusnud. Diastoolne vererõhk langeb 18. ja 24. rasedusnädala vahel ning tõuseb 33. nädalast alates paralleelselt süstoolse vererõhuga olles tõusnud 5–10 mmHg veel ka 6 nädalat peale sünnitust nii öösel kui ka päeval (3).

## Valge kitli sündroom

Valge kitli sündroomiks peetakse olukorda, kus arsti kabinetis mõõdetud vererõhk on kõrgenenud, kuid väljaspool meditsiiniastut mõõdetud vererõhk on normaalne. Valge kitli sündroomi diagnoositakse ambulatoorse 24 tunni vererõhu monitooringu abil ning rasedatel on valge kitli sündroomi täheldatud teistest sagedamini. 83%-l rasedatest väheneb ambulatoorselt mõõdetud vererõhk vähemalt 5 mmHg võrreldes haiglas mõõdetuga. Selle sündroomi esinemissagedus rasedatel on erinevate allikate alusel sõltuvalt uuritavate valikust ja diagnostilistest kriteeriumidest 5–60% (4).

Valge kitli sündroomi eristamine nn “tõelisest” hüpertensioonist on oluline just ema ja lapse riski ning prognoosi hindamise seisukohast. Nii preeklampsiat, eklampsiat, enneaegset sünnitust kui ka loote ja vastsündinu hüpotroofiat esineb sagedamini “tõelise” hüpertensiooni grupis, samas normaalse vererõhuga ning valge kitli sündroomiga patsientide hulgas samade näitajate osas statistilist erinevust ei ole (4). Seega väldiksime seda haigust diagnoosides rasedate asjatut ravimist, kuna valge kitli sündroomiga patsient raseduse ajal medikamentoose ravi ei vaja.

## Hüpertensioon rasedal

Rasedusaegne hüpertensioon tõstab nii emade kui ka perinataalset haigestumist ning suremust. Kuigi see situatsioon on suhteliselt kergesti ravimitega korrigeeritav, tuleb arvestada, et kõik antihüpertensiivsed ravimid läbivad platsenta ning võivad seetõttu mõjutada loote arengut. See on ka põhjuseks, miks kerge ja mõõduka hüpertensiooniga rasedatele peetakse voodirežiimi ning hoolikat jälgimist piisavaks ravimeetmeks.

Ükskõik millist antihüpertensiivset ravimit kasutame, selle tulemusena langenud keskmine vererõhk on lineaarses korrelatsioonis vastsündinu madala sünnikaaluga. Keskmise vererõhu alanemine 10 mmHg võrra põhjustab vastsündinu sünnikaalu alanemise 145 g võrra (7).

Mitmete uuringutega on tõestatud, et kerge ja mõõdukas tüsistumata hüpertensioon raseduse ajal lisariski ei anna, mistõttu medikamentosne ravi kasu ei too. Rasedusaegse hüper-

tensiooni puhul on riskideks preeklampsia lisandumine ja platsenta irdumine. Samas anti-hüpertensiivse raviga ei vähene preeklampsia lisandumise risk ega ka platsenta irdumise risk. Kindlasti vajavad need patsiendid aga sagedasemat jälgimist, et õigel ajal avastada preeklampsia (1, 2, 5).

## Arteriaalse hüpertensiooni ravi raseduse ajal

Raseduse ajal on antihüpertensiivse ravi eesmärk vältida emal eelkõige aju hemorraagiast ja kardiovaskulaarseid komplikatsioone. Seetõttu rasket hüpertensiooni tuleb ravida, kusjuures ravi alustamise kriteeriumiks peetakse diastoolset vererõhku 110 mmHg ning soovitatakse hoida raviga diastoolset vererõhku piirides 100–90 mmHg.

Valikravimiteks on enamikus riikide metüüldopa ja labetalool. Reservpreparaatidena kasutatakse hüdralasiini,  $\beta$ -blokaatoreid (välja arvatud atenolooli) ja nifedipiini.

**Labetalooli, nifedipiini, hüdralasiini ja metüüldopa** loote üsisest kasvupeetust tekitav toime on mõõdukas (1, 6).

**Atenolool** seevastu põhjustab aga pikaajalisel kasutamisel statistiliselt olulist loote kasvupeetust, sagedamini esineb ka enneaegsust. Suureneb loote vereringes perifeerne vaskulaarne resistentsus ja väheneb loote nabaveenis veremaht, seega võib atenolooli kasutada vaid erandkorras lühiaegselt ja eelistatult vaid raseduse viimastel nädalatel (1, 4, 5, 7).

**Teiste uuemate  $\beta$ -blokaatorite** (metoprolool, pindolool, oxprenolool) kohta pole veel piisavalt uuringuid, mis lubaksid kinnitada nende ohutust lootele. Esialgsete andmete kohaselt tundub, et nende preparaate loote üsisest kasvupeetust tekitav toime on väiksem kui atenoloolil (4).

**Hüdralasiin ja metüüldopa** ei ole Eestis registreeritud ning käesoleval ajal neid preparaate apteegivõrgus ei ole.

Tabelis on toodud antihüpertensiivsete valikravimite soovitatavad annused kasutamiseks raseduse ajal.

## Raseduse ajal vastunäidustatud preparaadid

Kuigi **diureetikumid** on efektiivsed, kasutatakse neid rasedatel harva, kuna langetades ema plasma mahtu põhjustavad nad platsentaarse verevarustuse halvenemise ning ka elektrolüütide tasakaalu häireid.

**ACE-inhibiitorid** (kaptopriil, enalapriil jt) kasutatuna raseduse II ja III trimestril on fetotoksilised. Nende preparaatide kasutamisel täheldatakse loote üsisest kasvupeetust, neerupuudulikkust, respiratoorset distress-sündroomi ja üsisest hukkumist. Arvatakse, et ACE-inhibiitorid põhjustavad loote neerude tubulaarse düsogeneesi, mille tulemusena väheneb verevool loote neerudes, langeb glomerulaarfiltratsioon ning selle tagajärjel kujuneb emal oligohüdramnion. Oluline on, et vastsündinu anuurilises staadiumis on ACE-inhibiitoril eriti pikk poolestusaeg ning vastsündinu võib vajada esimestel elupäevadel peritoneaal- või hemodialüüsi (1, 8).

**Angiotensiin II retseptori antagonistide** toime lootele on analoogne ACE-inhibiitorite toimega, mistõttu ka need preparaadid on raseduse ajal vastunäidustatud (11).

## Preeklampsia ja eklampsia

Preeklampsia on rasedusspetsiifiline hüpertensiooni vorm, mis kujutab olulist tervishoiu ja perinataalmeditsiini probleemi kogu maailmas. Preeklampsiat esineb 5–8% rasedatest, kuid on nii emade kui neonataalse haigestumise ja surma sagedasemaid põhjusi (12). Haiguse ravi valikmeetodiks on raseduse lõpetamine/sünnitus. Seoses meditsiiniteaduste arenguga ja hea neonataalse abiga on viimastel aastakümnetel arenenud maades emade ja perinataalne suremus raskest ja üliraskst preeklampsias oluliselt langenud. Samal ajal maades, kus puudub adekvaatne perinataalne abi, on preeklampsia/eklampsiat emade surma (40–80%) peamiseks põhjuseks (13).

Oht loote ja vastsündinu surmaks on ema raske preeklampsia korral 5 korda kõrgem võrreldes tervete naistega. Sageli on neonataalne suremus seotud just iatogeense enneaegsusega. Umbes 10% juhtudest manifesteerub preeklampsia enne 34. rasedusnädalat, olles 15% enneaegse sünnituse põhjuseks (14). Teadmised preeklampsia patofüsioloogiast, adekvaatne pre-

Ravim	Algannus	Maksimaalne annus
<b>Hüpertooniline kriis</b>		
Labetalool	IV infusioon 1–2 mg/min	80 mg 30 min järel
Lühitoimeline nifedipiin	5–10 mg per os 30 min järel	10 mg per os 30 min järel
<b>Raske hüpertensioon</b>		
Labetalool	100–200 mg x 2 per os	1200 mg/päevas
Pikatoimeline nifedipiin	20–30 mg x 1 per os	120mg x 1 per os

**Tabel 1.**  
**Antihüpertensiivsete valikravimite soovitatavad annused kasutamiseks raseduse ajal.**

nataalne abi ja õigeaegne krampiprofülakтика võimaldavad vältida haiguse fataalset lõpet.

## Preeklampsia definitsioon

Preeklampsiat diagnoositakse, kui esineb rasedushüpertensioon ja kaasneb oluline proteiinuuria ( $> 300$  mg ööpäevases uriinis) või tursed peale 20. rasedusnädalat. Mõningate autorite järgi peetakse tursesümptoomi vähem informatiivseks, mistõttu jäetakse see kriteerium definitsioonist välja, kuigi kliiniliselt on oluline turselisuse sedastamine just näol ja kätel, samuti nn varjatud tursete väljaselgitamine patoloogilise/kiire kaaluilbe näol. Ravitaktika ja raseduse juhtimise aspektist tuleks preeklampsiana käsitleda juhte, kus gestatsiooni-hüpertensiooniga ei kaasne proteiinuuriat, kuid ilmneb mõne lõpp-organi funktsiooni häire või multiorgankahjustus (15).

Kui kroonilisele hüpertensioonile lisandub oluline proteiinuuria või lõpp-organi düsfunktsioon/mitme organi kahjustus, käsitletakse seisundit ladestuspreeklampsiana. Oht ladestuspreeklampsia tekkeks on 20–25% naistest raseduseelse kroonilise hüpertensiooni korral (16, 17).

HELLP sündroomi diagnoosi kriteeriumideks on hemolüüs – *hemolysis* (bilirubiin  $\geq 1,2$  mg/dL või LDH  $\geq 600$  IU/L), maksa ensüümide tõus – *elevated liver enzymes* (AST  $\geq 2x$  normist, ALT tõus) ja trombotsütopeenia – *low platelets* ( $< 100.000$ ) (17). Oluline on märkida, et kliiniliselt võib HELLP sündroomi korral proteiinuuria puududa või olla mitteiluline ning 20–30% juhtudest ei esine vere rõhu kõrgenemist üle 140/90 mmHg (18).

Eklampsiat defineeritakse kui raseda üliraskest preeklampsias põhjustatud *grand mal* tüüpi krampe, kus toonilisele krampile järgnevad kloonilised tõmbused ja vähem või kauem kestev komatoosne seisund (15). Nii ema kui lapse elu ja tervise prognoosi seisukohast peetakse oluliseks krampide kordumist, seoses kõrgenenud ohuga aju hemorraagiaks, platsenta enneaegseks irdumiseks, loote distressiks või antenataalseks hukkamiseks (12, 18).

## Raske preeklampsia kriteeriumid

Raske preeklampsiana käsitletakse olukorda, kus esineb üks või mitu järgmistest kriteeriumidest (12, 13, 18):

- süstoolne rõhk  $\geq 160$  mmHg või diastoolne rõhk  $\geq 110$  mmHg kahel mõõtmisel vähemalt 6-tunnise vahega patiensendi voodirežiimi korral;
- proteiinuuria  $\geq 5$  g 24 tunni uriinis, või 3+ ja enam kahes uriini portsjonis kogutuna 4 tunni järele;
- oliguuria  $\leq 500$  ml/24 tunni jooksul;
- tserebraalsed või visuaalsed häired;
- kopsuturse või tsüanoos;

- epigastraal- või ülakõhuvalu paremal;
- maksa funktsiooni häire;
- trombotsütopeenia;
- loote kasvu peetus.

Raseke preeklampsia on näidustus raseduse lõpetamiseks 24–72 tunni jooksul.

## Preeklampsia epidemioloogia ja riskitegurid

Preeklampsia tõeline seinemissagedus pole täpselt määratletav erinevuste tõttu definitsioonides ja käsitlustes. Preeklampsia esinemises täheldatakse olulisi geograafilisi (vähem Skandinaaviamaades), rassilisi (sagedamini Aafrika-Ameerika rassi esindajatel) ning sesoonseid erinevusi (haiguse sagedamine sügis-kevadisel perioodil) jne (12). Preeklampsia riskiteguritest on teada mitmikrasedus, trofoblasti haigused, preeklampsia eelmise raseduse ajal, krooniline hüpertensioon, nefropaatia, diabeet, vaskulaarsed ja sidekoehaigused, antifosfolipiid-antikehade sündroom, rasvumine, vanus  $> 35$  aastat (12, 13). Essentsiaalsed preeklampsiat täheldatakse sagedamini naistel, kellel raseduse ajal esineb kroonilist psühho-emotsionaalset stressi, eriti raseduse I trimestril (19).

Preeklampsiat esineb 2 korda sagedamini esmasrasedatel, samal ajal partneri vahetuse korral ka korduvrasedatel haigestumise risk tõuseb. Samuti on preeklampsia tõenäosus suurem naistel, kes kannavad doonor-munarakust viljastatud loodet. Arvesse tuleb haiguse pärandamine isa poolt. Viimased asjaolud tõestavad isapoolse päritoluga fetaalsete tegurite osa preeklampsia etiopatogeneesis (20). On tõenäoline, et mõned preeklampsia vormid on geneetiliselt determineeritud (21).

## Preeklampsia patofüsioloogia

Preeklampsia etioloogia on lõplikult selgitamata. Suurem osa kirjandust seostab haiguse teket trofoblasti invasiooni puudulikkusega, käsitledes preeklampsiat immunoloogilis-geneetilise rasedusadaptatsiooni puudulikkusena. Haiguse etiopatogeneesi seletatakse tänapäeval 4 peamise teooriaga (12, 22):

1. Platsentaarne isheemia – trofoblasti ebapiisavast invasioonist.
2. Väga madala tihedusega lipoproteiinide toksilisuse puudulik neutralisatsioon.
3. Immunoloogiline maladaptatsioon (*immune maladaptation*).
4. Geneetilised tegurid.

## Preeklampsia manifesteerumise ilmingud

Preeklampsiat käsitletakse kui immuno-geneetilist adaptatsiooni häiret rasedusele, mille põhjuseks on loote/platsenta olemasolu ema or-



ganismis. Preeklampsia patofüsioloogilised mehhanismid vallanduvad emaka ja lootemuna(loote) vahelise konfliktina, väljendudes universaalses veresoonte seinte põletikulises ja sklerootilises kahjustuses, generaliseerunud vasospasmis, tromboosides ja lokaalses koehüpoksias.

Emahäigustumine on sekundaarne ja väljendab vaid haiguse manifesteerumist. Morfoloogilised ja histokeemilised muutused algavad platsentas juba 18.–20. nädalal. Protsessi manifesteerumine emal võib toimuda tunduvalt hiljem, raskematel juhtudel 28.–32. nädalal.

## Preeklampsia kliiniline kõõsitus ja soovitused (12, 22, 23)

- 1. Anamnees.** Dokumenteeritud riskitegurid ja sümptoomid. Universaalne efektiivne preeklampsia skriiningtest puudub. Teoreetiliselt on kõik rasedad ohustatud preeklampsia tekkest. Selgita rasedale haiguse olemust ja personaalse riski tõenäosust.
- 2. Füüsikaline uuring.** Jälgi tursete olemasolu/teket (just kätel ja näol), kaaluivet, vererõhku, retina muutusi; hüperrefleksia, kloonuse teket. Jälgi loote kasvu vastavust gestatsioonivanusele, täpsustada loote distressi võimalus.
- 3. Laboratoorsed uuringud.**  
**Veri.** Hematokriit, elektrolüüdid, BUN ja kreatiniin, kusihaape, maksa funktsiooni testid (AST, ALT, LDH) ja koagulatsioonitestid (PT, PTT, fibrinogeeni degradatsiooniproduktid).  
**Uriin.** Diurees, 24 tunni uriin proteiinile ja kreatiniini kliirens.  
**HELLP sündroom.** Hemolüüs, maksa funktsionaalsete testide tõus, trombotsütopeenia.  
**Võimalikud anormaalsete laboratoorsed testid.** Kusihaape (> 5,5 ng/dl) võib olla tõusnud enne teisi preeklampsia sümptomeid, tõusnud või normaalne hemoglobiin, kreatiniin > 1,0 ng/dl, BUN > 10ng/dl, lange-

nud trombotsüütide arv, hüpoalbumineemia, LDH või AST tõus, trombotsüütide arvu alanemine, pikenenud PT/PTT.

- 4. Preeklampsia komplikatsioonid.** Ek-lampatilised krampid, HELLP sündroom, maksa ruptuur, DIC, kopsu turse, äge neerupuudulikkus, platsenta enneaegne irdumine, loote distress, aju hemorraagia, kortikaalne pimedus, retina irdumine.

## Preeklampsia ravi

- 1. Ambulatoorne ravi.** Rasedushüpertensiooni korral, kui puudub oluline proteinuuria, võib rakendada ambulatoorset ravi ja jälgimist. Ravitaktika eeldab säästvat režiimi. Ambulatoorse jälgimise korral on vajalik koduse vererõhu monitooringu võimalus, kaaluivet ja vedelikubilansi jälgimine ning proteinuuria määramine. Loote seisundi hindamine: kardiokograafia 2x nädalas, ultraheli Doppler-uuring 1x nädalas. Patsient peab olema igakülgselt informeeritud võimalikust seisundi halvenemisest, selle sümptoomidest ja prognoosist nii enda kui loote tervisele, samuti asjaolust, et patsient kinlasti teaks kuhu ja kelle poole seisundi muutustel pöörduda.

Parameeter	Normaalne rasedus	Hüpertensivne rasedus
Vere ja plasma maht	tõusnud	langenud
Hematokriit	langenud	tõusnud
Plasma viskoossus	langenud	tõusnud
Perifeerne vastupanu	tõusnud	tõusnud
Reaktsioon pressoorsetele alnetele	alanenud	tõusnud
Südame minutimaht	tõusnud	langenud
Onkootne rõhk	langenud	tunduvalt langenud

**Tabel 2.**  
**Hemoreoloogilised muutused**

### Hematoloogilised muutused

- trombotsütopeenia (< 100.000)
- mikroangiopaatiline hemolüüs (laktaatdehüdrogenaasi või bilirubiini tõus)
- DIC

### Maksa funktsiooni muutused

- epigastriaalvalu või valu paremal ülakõhus
- hepatotsellulaarne nekroos, maksa ensüümide (AST, ALT) tõus
- hüperbilirubineemia
- HELLP sündroom tekib ca 20% raske preeklampsia korral
- subkapsulaarne hematoom, maksa ruptuur
- 9–14% eluohtlik maksakahjustus

### Neuroloogilised sümptoomid

- ajuturse, peavalu, nägemishäired
- retina turse/irdumine, temporaalne pimedus
- reflekside elavnemine
- *grand mal* krampid
- aju hemorraagia

### Neerude kahjustus

- glomerulaarne endotelioos, äge neerupuudulikkus
- oliguuria (<= 500 mL/ 24 h)
- kreatiniini tõus (> 1,2 mg/dL – 106,1 mikromol/L)

### Kopsud

- kopsuturse
- ARDS

### Kardiovaskulaarne süsteem

- südamelihase isheemia, tahükardia, müokardi infarkt
- äge c/v puudulikkus
- tromboemboolilised tüsistused

### Feto-platsentaarne süsteem

- platsentaarne puudulikkus (äge, krooniline)
- oligohüdramnion, loote kasvupeetus
- platsenta enneaegne irdumine (6 korda sagedamini kui tervetel)
- loote distress, surm

**Tabel 3.**  
**Muutused elund-süsteemides preeklampsia korral**

## 2. Statsionaarne ravi.

**Näidustused.** Patsiendid, kellel on tekkinud raedushüpertensioon ja proteiinuuria 2+ või rohkem, samuti juhul, kui on kahtlus "varjatud tursetele" ning negatiivsele vedelikubilansile (kaaluüve > 500 g nädalas). Samuti patsiendid, kelle suhtes puudub koduse adekvaatse jälgimise võimalus või patsiendid sotsiaalsetel näidustustel. Näidustustel hospitalisatsioon kõrgema etapi haiglasse, arvestades tõenäolist raseduse lõpetamise ning vastsündinu intensiivjälgimise/ravi vajadust.

## 3. Antihüpertensiivne ravi (vt eespool).

### 4. Krambivastane ravi.

**Krambi-profülaktika** on näidustatud kõikidel raske preeklampsiaga naistel sünnituse ajal ja vähemalt 24 tundi pärast sünnitust. Soovitatakse jätkata IV ravi *Magnesium sulfuricumiga* kuni diurees on taastunud. Hüperrefleksia ei ole krampi ennustav riskitegur. *Magnesium sulfuricum* on krambiprofülaktika valikpreparaat:

- algdoos on 4–6 grammi magneesium sulfaati IV 20 minuti jooksul, jätkatakse doosiga 2 g/h;
- krambiravi** – magneesium sulfaati 1g/min IV kuni situatsioon on kontrolli all, maksimaalne doos 4–6 grammi;
- Mg seerumi tase** on 4 mEq/L. Määra diurees (100 ml 4 h jooksul), süvakõõlusrefleks;
- magneesiumi toksilisus ilmneb seerumi taseme korral 10–12 mEq/L (lihaskõõlus, hingamise paralüüs, kardiaalset depressioon võivad tekkida). Magneesiumi toksilise toime pärssimiseks kasutada IV 10% *calcium glyconicum*'i või *chloridi* lahust või katkestada magneesiumi infusioon 1.–2. tunniks;
- magneesiumravi jätkata 24 tundi peale sünnitust, sest oht krambi vallandumiseks püsib. Jälgi diureesi ja vereeritust emakast (magneesium lõõgastab emaka silelihaseid).

**5. Preentsioon.** Preeklampsia ennetamise küsimus on lõplikult lahendamata. Rase peaks jälgima säästvat režiimi, vältima ülekoormust ja -väsimust ning stressi. Õige toitumine, sealhulgas merekala osakaal toidusedelis on oluline. Soovitatakse antioksidantide E vitamiini (400 mg/die) ja C vitamiini (1000 mg/die) kasutamist preeklampsia profülaktikaks ning riskirühma rasedatel aspiriini raseduse teisest trimestrist 80–100 mg päevas (lõpetada raseduse 36. nädalal).

## Kasutatud kirjandus

- Perloff D. Hypertension and Pregnancy-Related Hypertension. *Cardiol Clin.* 1998; 16(1): 79–101.
- Halligan A, O'Brien E, O'Malley K, Mee F, Darling M *et al.* Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. *J Hypertension* 1993; 11(8): 869–73.
- Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Verdecchia P *et al.* Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999; 282(15): 1447–1452.
- Rocville MD. Management of Chronic Hypertension During Pregnancy. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 14. AHRQ publication No. 00–E010, August 2000.
- Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2000; 355(9198): 87–92.
- Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and Fetal Growth in Pregnancies Complicated by Hypertension. *Am J Hypertens.* 1999; 12(6): 541–7.
- Tomlinson AJ, Campell J, Walker JJ, Morgan C. Malignant Primary Hypertension in Pregnancy Treated With Lisinopril. *Ann Pharmacother.* 2000; 34(2): 180–2.
- Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2000; 107(6): 759–65.
- Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2(6): 419–36.
- Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *DrugSafety* 2001; 24(6): 457–74.
- Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daikha-Dahmane F. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 357(9253): 363.
- ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. No 33, 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–67.
- Sibai BM, Ewell M, Levine RJ *et al.* Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The calcium for preeclampsia prevention (CPEP) study group. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 1003–10.
- Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl Med.* 1998; 339: 313–20.
- Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 1–22.
- Brown MA, Wang ML *et al.* Albumine excretory rate in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci (Colch).* 1994; 86: 251–5.
- ACOG. Chronic hypertension in pregnancy. *ACOG Practice Bulletin* No 29, 2001. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 177–85.
- Nisell H, Palm K, Wolff K. Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 19–23.
- Mulder EJJ, Robles de Medina PG, Huizik AC, Van den Bergh BRH, Buitelaar JK, Visser GHA. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development* 2002; 70: 3–14.
- Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260–65.
- Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of preeclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. *Int J Gynec Obstet* 1998; 60: 23–7.
- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359–75.
- Sibai BM. Cutting the legal risks of hypertension in pregnancy. *OBG Management* 2003; 15(1): 1–17.

# Preeklampsia ennustamine ja ennetamine

Aivar Ehrenberg, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Naistekliinik



*Preeklampsia ehk raseduseaegse proteiinuurilise hüpertensiooniga tüsistub 6–8% rasedustesti (1). Tegemist on ühega juhtivatest emade surmade põhjustest. Ka perinataalne suremus ja haigestumus on selle haiguse korral kõrge, peamiselt tingituna iat-rogeensusest.*

## Patofüsioloogia hüpoteesid

Preeklampsia on mitmeid elundkondi tabav haigus, mille patogeneesi ei ole täpselt teada. Haiguse uurimist raskendab tõsiasi, et tegemist on spetsiifilise humaanhaigusega ning loomkatsetega ei saa seda adekvaatselt modelleerida. Käesoleval ajal on intensiivse uurimise all järgmised hüpoteesid:

- 1) pärilik sättumus;
- 2) puudulik immuunadaptatsioon rasedusega;
- 3) platsenta isheemia;
- 4) generaliseerunud endoteeli düsfunktsioon;
- 5) vabade rasvhapete, lipoproteiini ja/või lipiidide peroksüdaasi metabolismi häire. Tõenäoliselt on preeklampsia puhul tegemist mitme mainitud patogeneesi mehhanismi kombinatsiooniga.

## Preeklampsia ennustamine

Preeklampsia varase ennustamise eelduseks on haiguse tekkemehhanismide ja peidetud avaldumisvormide tundmine. Teatud määral võib eklampsia tekke riski ennustada **anamnestiliselt**. Preeklampsia kui geneetilise haiguse hüpoteesi toetab Chelsey jt töö, milles täheldati, et preeklampsiat põdenud naiste tütardest esines 26% sama haigus, samal ajal kui 8% miniatetest haigestus vaid 8% (2). Pärilikkuse mehhanism ei ole siiski seletatav ühe kindla geeni vaegtalitlusega, sest isegi monokoriaalsetel kaksikutel on haiguse esinemissagedus erinev (3).

Praeguste teadmiste valguses võib öelda, et preeklampsia tekkesse on ilmselt alati kaasatud immuunmehhanismid. Immunoloogilise vaegadaptatsiooni teooriat toetavad tähelepanekud,

et preeklampsia oht on reeglina kõrgem esimese raseduse ajal (4). Siiski ütlevad viimased tähelepanekud, et määravaks võib pigem olla isapoolne faktor ehk esimene rasedus konkreetsest partnerist. Seda arvamust toetab tähelepanek, et varem sünnitanud naise risk haigestuda preeklampsiasse taastub oma algtasemel, kui naine rasestub uuest partnerist (5). Paraku on anamnestiliste faktorite ennustav väärtus liiga madal, et kasutada neid ennetava ravi näidustusena.

Normaalset rasedust iseloomustavad märkimisväärsed **hemodünaamika** muutused. Preeklampsia seevastu häirib organismi normaalset rasedusega kohanemist. Tsirkuleeriv veremaht väheneb, veresoonte basaaltoonus tõuseb ja nende tundlikkus vasopressoorsetele ainetele suureneb. Nimetatud hälvete avastamisel põhinevad mitmed preeklampsia ennustamiseks mõeldud testid (angiotensiin II test, *roll-over*-test), mis ei ole siiski osutunud usaldusväärseks.

Ebaadekvaatne immuunreaktsioon näib olevat peamiseks teguriks, mis häirib normaalset platsentatsiooni 8.–18. rasedusnädalal (6). Normaalset kulgeva raseduse korral peab tsütotrofoblasti invasioon emaka veresoontesse tagama loote adekvaatse verevarustuse. Tsütotrofoblasti rakud tungivad emaka spiraalarteritesse ja kutsuvad esile nende endoteeli raseduspuhuse muutuse. Preeklampsia korral pole säärast invasiooni võimalik täheldada 30–50% platsentaarlooži varustavatest arteritest (7). Ebanormaalse platsentatsiooni tagajärjel on platsenta verevarustus ebapiisav ning selline platsenta hakkab arvatavasti eritama ema vereringesse aineid, mis põhjustavad generaliseerunud vasospasmi, kapillaaride läbitavuse tõusu ja intravaskulaarset koagulopaatiat. Raseda vereringesse ilmub endoteeli aktiveerumisele viitavaid markereid – endoteliini ja rakulist fibronektiini.

Vererõhu tõusu põhjus preeklampsia korral

ei ole täpselt teada. Oletatavasti on vererõhu tõus vajalik platsentaarse verevoolu ülalhoidmiseks. Doppleruuringutega on tõestatud, et preeklampsia korral on emaka ja platsenta verevoolu takistus kõrgem. Kõrge riski rasedatel on emakaarterite verevoolu kõveraid hinnates õnnestunud saavutada 42–70%-list positiivset ennustavat väärtust, kusjuures testi tundlikus oli 77–93% ja spetsiifilisus 85–94% (8, 9).

Tõsiasi, et preeklampsiat iseloomustab ema endoteeli aktivatsioon, on üldiselt aktsepteeritud. Selle protsessiga on seotud mitmed **biokeemilised** ja hematoloogilised hälbepildid, millest ükski pole spetsiifiliselt preeklampsiale omane. Paraku ei ole õnnestunud tõestada, et biokeemiliste uuringumeetoditega (kaltsiumi ekskretsiooni, seerumi kushihappe, plasma fibronektiini taseme määramine) saaks preeklampsia tekkimist ennustada. Kuna endoteeli düsfunktsioon on vaid üks osa generaliseerunud intravaskulaarsest põletikulisest vastusest, mille käivitab organismi immuunsüsteem, on vähe tõenäoline, et osutub võimalikuks avastada üksik preeklampsia põhjus või välja töötada üksainus ennustav test või ennetava ravi strateegia.

## Preeklampsia ennetamine

### Mittefarmakoloogilised meetmed

#### **Voodirahu**

Vaatamata sellele, et lamades on raseda vererõhk madalam, ei ole vähesed tänaseks avaldatud uurimused suutnud veenvalt tõestada voodirežiimi kasulikkust preeklampsia ennetamisel. Kui 110 hüpertensiivset, kuid mitte proteiinuurilist naist määrati voodirahule 35. rasedusnädalast alates, õnnestus raske hüpertensiooni väljakujunemist vähendada poole võrra üksnes varem sünnitanud naistel (10). Teisest küljest ei avaldanud voodirahu mingit toimet proteiinuuria tekkimisele. Täheledata võis ainult raske proteiinuuria esinemissageduse ebaolulist langust.

#### **Keedusoola piiramine**

Kuigi keedusoola piiramine toidus kuulub hüpertensiooni raviskeemi, ei saa seda rakedada raseduspuhuse hüpertensiooni ja selle proteiinuurilise vormi – preeklampsia – puhul.

Raseduse jooksul ladestub organismis umbes 25 grammi elementaarset naatriumi, mis vastab 60-le grammile keedusoolale. Naatriumi retentsioon on seotud toetama vereplasma ja interstitsiaalse vedeliku mahu tõusu. Mõlema vedelikuruumi suurenemine on eelduseks raseduse normaalsele kulule. Naatriumi peetumist toetab peamiselt aldosterooni suurenenud produktsioon. Normaalse raseduse kulu korral suudab organism säilitada naatriumi ainevahetuse tasakaalu erineva tarbitava keedusoola koguse juures.

Preeklampsia puhul nihkuvad nii naatrium kui ka vesi interstitsiaalsesse ruumi, seda suuresti kapillaaride vigastatuse tõttu. Kliiniliselt avaldub see muutus tursetena. Soonesisesel vedeliku mahu säilitamiseks süveneb omakorda

vee ja naatriumi peetumine, kuid kahjustatud kapillaaride tõttu ei vii see füsioloogiline reaktsioon olukorra tasakaalustumisele. Vastavalt ülalmainitud mehhanismile võib toiduga saada keedusoola koguse piiramine toimida füsioloogiliste kompensatoorsete mehhanismide vastu ja hüpertensiooni teket ja kulgu ägestada. Veelgi enam, soola piiramisega kaasneb paradoksaalne naatriumi kadu organismist, mis tingib intravaskulaarse vedeliku mahu süveneva vähenemise ja reniin-angiotensiin-süsteemi aktiveerumise (11). Raseduseaegne naatriumi peetumine organismis ei ole preeklampsiat põhjustavaks või süvendavaks teguriks. Seega ei saa keedusoola tarbimise piiramisega saavutada selle haiguse ennetamist.

#### **Kalamaksaõli**

Kalamaksaõli manustamisega püütakse kõrvaldada vasoaktiivsete prostaglandiinide sünteesi häireid. Preeklampsia aspektist on määravaks prostatsükliin I2 (PGI2) ja tromboksaan A2 (TXA2) vahekord. Esimene mainitud ainetest on võimas vasodilataator ja trombotsüütide agregatsiooni pärssija, teine aga vastupidi mõjus vasokonstriktor ja trombotsüütide agregatsiooni esilekutsuja. Arahhidoonhappe derivaatide prostatsükliin I2 ja tromboksaan A2 kõrval tuntakse teisigi aktiivseid prostaglandiine, nagu prostatsükliin I3 (PGI3) ja tromboksaan A3 (TXA3). Prostatsükliin I3 on PGI2-ga võrdselt aktiivne, kuid TXA3 avaldab vaid väga vähest mõju vasokonstriksioonile ja trombotsüütide agregatsioonile. Prostatsükliin I3 ja tromboksaan A3 pärinevad n-3 rasvhapetest, mida leidub rohkesti kalaõlis. Kuna n-3 rasvhapped ja arahhidoonhappe käsutavad samu metabolismi radu, resulteerub n-3 rasvhapete lisamine toidule PGI3 ja TXA3 domineerimisega PGI2 ja TXA2 üle. Kuigi see fenomen on leidnud kinnitust (12), ei ole kalamaksaõliga tehtud kliinilised uurimused suutnud näidata preeklampsia esinemissageduse langust (13).

#### **Magneesium**

Konkureerides kaltsiumiga kutsub magneesium esile silelihaste lõõgastumise. Kuigi magneesium leiab edukalt kasutamist eklampsia ennetamisel ja ravis, näitas suur randomiseeritud uuring, et preeklampsia ennetamiseks see aine ei sobinud (14). Magneesiumi halb imendumine suu kaudu manustamisel on selle tähelepanekuga kooskõlas.

#### **Kaltsium**

Kaltsium ei ole üksnes passiivne luumassi koostisosa. Selle elemendi näol on tegemist aktiivse kardiovaskulaarset süsteemi reguleeriva faktoriga. Oletatakse, et kaltsiumi defitsiit toidus tingib kõrvalkilpnäärme ületalitluse, mis kutsub esile rakusisesel vaba kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemise. Kaltsiumi transport silelihaskudesse põhjustab nende reaktiivsuse elavnemise, mille tulemuseks on muu hulgas arteriaalne hüpertensioon.

Söömistavade retrospektiivne analüüs näitas, et rasedate mitteproteiinuurilise kõrgvererõhu esinemissagedus oli tõepoolest pöördvõrdelises seoses piimatoodetest pärit kaltsiumi tarbimisega esimese 20 rasedusnädala jooksul.

Olulist seost preeklampsiaga seevastu ei esine (15).

Kliiniliste uurimustega on siiski õnnestunud kaltsiumi manustamise kasulikkust tõestada. Kuue uurimuse metaanalüüs, mis hõlmas enam kui 1700 rasedat, näitas, et 1,5–2 g kaltsiumi lisamine päevasele toidule 20.–26.-st rasedusnädalast alates oli seotud raseduspuhuse hüpertensiooni riski vähenemisega ligikaudu poole võrra (riskisuhe 0,44; 95% usaldusväärsuse intervall 0,33–0,59). Kaltsiumi saanud naiste seas luues preeklampsia risk 45–74% (16). Ometigi jõuti seni suurimate samasisuliste uurimustega, kus randomiseeriti kokku 4500 madala riski rasedat, järeldusele, et raseduse 13.–21. nädalal alustatud ennetav ravi 2 g kaltsiumiga päevas ei avaldanud olulist mõju preeklampsia esinemissagedusele, vererõhu väärtustele, enneaegse või loote kasvupeetuse esinemisele (17, 18). Edasised uuringud peavad välja selgitama, kas ennetav kaltsiumravi võiks olla näidustatud riskirasedatele ja missuguseid annuseid ning ravimvormi tuleks kasutada.

## Farmakoloogilised meetodid

### Diureetikumid

Nagu selgus 7000 rasedat hõlmanud randomiseeritud uuringute kokkuvõttest, ei langedanud preventiivne diureetikumide kasutamine preeklampsia sagedust, ehkki hüpertensiooni ja jälgade turset esines uuringurühmas harvem (19). Lisaks preeklampsiat ennetava toime puudumisele võivad diureetikumid tsirkuleerivat veremahtu vähendada hoopis vähendada neerude ja platsenta verevarustust.

### Antihüpertensiivsed ravimid

On teada, et kroonilise hüpertensiooniga naistel on suurem risk haigestuda (ladestus) preeklampsiasse kui neil, kelle vererõhk oli enne rasedust normaalne. Siiski on preeklampsia kompleksne, mitmeid elundkondi haarav haigus, mis ei piirdu üksnes vererõhu tõusuga. Antihüpertensiivne ravi ei ennetata preeklampsia teket ega avalda mõju haiguse patogeneesile (20).

### Aspiriin

Väikestes annustes (60–150 mg päevas) manustatuna on aspiriin tõendanud oma efektiivsust trombotsüütide aktiivsuse pidurdajana. Kuigi mitmed väiksemad uurimused on näidanud aspiriinravi efektiivsust preeklampsia ennetamisel, ei suudetud hilisema suure uurimusega (CLASP) (21), milles osales 9364 naist, seda veenvalt tõendada. 60 mg aspiriini manustamise järgselt vähenes eklampsia esinemissagedus aspiriinravi saanute rühmas 12% ning see vähenemine ei olnud statistiliselt usaldusväärne. Ilmekam oli erinevus naiste seas, kes alustasid ravi enne 20. rasedusnädalat. Neil esines eklampsiat 22% võrra vähem kui platseebot saanud ( $p = 0,02$ ). Olulise aspiriinravi eelisena võis aga esile tuua preeklampsia tõttu enneaegselt lõpetatud raseduste arvu langust 28% võrra ( $p = 0,003$ ). CLASP-uurimusele on ette heidetud, et madala riski rasedate kaasamine võib olla vähendanud aspiriini tõhusust kogu

uuringurühmas. Paraku pole hilisemad kõrge riski rasedate seas läbi viidud uuringud samuti suutnud ennetava aspiriinravi tulemuslikkust tõestada. Caritis jt poolt enam kui 2500 kõrge riski raseduse põhjal tehtud tulemustest selgus, et 60 mg aspiriini manustamine ööpäevas ei vähendanud preeklampsia esinemissagedust, perinataalset suremust, enneaegsete sünituste ega üsasise kasvupeetuse esinemist (22). Uuring näitas, et isegi sellises väga kõrge preeklampsia riskiga (20,3%) rühmas tuleks ühe haigusjuhu ennetamiseks ravida 38 rasedat. Pidades silmas aspiriini võimalikke kõrvaltoimeid on saadav kasu ilmselt liiga tagasihoidlik.

## Kokkuvite

Preeklampsia näol on tegemist platsenta implanteerumise häirega ja seetõttu ei ole haigus täielikult välditav. Ükski preeklampsia ennetamise meetod ei ole end siiani õigustanud, olgu tegemist tava- või kõrge riski rasedustega. Kahtlemata peitub ebaedu põhjus suuresti ka selles, et haiguse teket ei osata veel piisava täpsusega ennustada.

## Kasutatud kirjandus

1. Committee on Obstetrics. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin No. 219. American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.
2. Chelsey LC, Anntito JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 303–11.
3. Thornton JC, Onwude JL. Preeclampsia: Discordance among identical twins. *BMJ* 1991; 303: 1241–2.
4. Cunningham FG, Leveno KJ. Management of pregnancy-induced hypertension. In: Rubin PC, ed. *Handbook of hypertension, Vol X: Hypertension in pregnancy*. Amsterdam: Elsevier Science, 1988: 290.
5. Feeney JG, Scott JS. Pre-eclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11: 35–8.
6. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and placenta: Key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 266: 1508–18.
7. Meekins JW *et al*. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 669–74.
8. Campbell S *et al*. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: Early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649–53.
9. Arduini D *et al*. Uteroplacental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 335–41.
10. Crowther Ca *et al*. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 168: 915–22.
11. Brown MA *et al*. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 297–307.
12. Sorensen JD *et al*. Effects of fish oil supplementation in the third trimester.

- ter of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 102: 123–6.
13. Onwude J *et al.*  
A randomized double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 95–100.
  14. Sibai BM *et al.*  
Magnesium supplementation during pregnancy: A double blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 115–9.
  15. Marcoux S *et al.*  
Calcium intake from dairy products and supplements and the risks of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1266–72.
  16. Carroli G *et al.*  
Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 753–758.
  17. Levine RJ *et al.*  
Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 90: 162–7.
  18. Levine RJ, DerSimonian R.  
Effects of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1387.
  19. Collins *et al.*  
Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *BMJ* 1985; 290: 17–23.
  20. Sibai B.  
Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257–65.
  21. CLASP (Collaborative Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 396–400.
  22. Caritis S *et al.*  
Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338: 701–5.

## TORIC-uurimus kroonilise südamepuudulikkusega haigetel (TORasemiid In Congestive Heart Failure) Eur J Heart Failure 2002; 4: 507–13

Kroonilist südamepuudulikkust kui kliinilist sündroomi iseloomustab naatriumi ja vedeliku peetus. Südame väljutusmahu vähenemine aktiveerib sümpaatilise närvisüsteemi ja reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi ning mitteosmootse vasopressiini vabanemise. See põhjustab neeru verevarustuse vähenemise ja filtratsioonifraktsiooni suurenemise, millega suureneb naatriumi ja vedeliku peetus ning tekivad perifeersed tursed. Lingudiureetikumid, nagu furosemiid ja torasemiid on olulised kroonilise südamepuudulikkusega kaasnevate tursete ravimisel ja neid soovivad nii Euroopa kui Ameerika erialaseltside ravijuhised.

Äsjalõppenud TORIC-uurimuses hinnati torasemiidi ohutust, talutavust ja efektiivsust kroonilise südamepuudulikkusega haigetel (NYHA II–III klassis).

Uuring viidi läbi avatuna, mitterandomiseeritud Hispaanias, 231 keskuses. Lisaks teistele südamepuudulikkuse ravimitele said patsiendid ühe aasta jooksul raviks kas (1) torasemiidi 10 mg/päevas, (2) furosemiidi 40 mg/päevas või teisi diureetikume (spironolaktooni, amiloridi, hüdrokloortiasiidi, indapamiid, triamtereeni, altiasiidi, mubutisiidi, kloortalidooni, kispamiid, piretaniidi). Keskmine torasemiidi annus oli  $8,2 \pm 2,4$  mg ja furosemiidi annus  $35 \pm 7,2$  mg.

Patsiente uuriti korduvalt – esmaselt uuringusse lülitamisel, seejärel 3 ja 12 kuu pärast. Hinnatud parameetriteks olid kliiniline seisund, EKG ja vereanalüüsid (sh elektrolüüdid).

Lõplikuks analüüsiks kasutati 1377 uuritava andmeid. Nendest 778 patsienti tarvitasid torasemiidi, 527 patsienti tarvitasid furosemiidi, 72 uuritavat tarvitasid teisi diureetikume. Keskmine jälgimisperiod oli 9,2 kuud.

**Tulemused:** Torasemiidi ravirühmas esines teiste diureetikumide gruppidega võrreldes oluline suremusriski vähenemine – 51,5% ( $p < 0,05$ ).

Lisaks leiti torasemiidi tarvitajatel kardiaalset surma 27,3% vähem – s.o kardiaalse suremuse riski vähenemine 59,7% ( $p < 0,05$ ). Mittekardiaalse suremuse osas rühmiti erinevust ei olnud.

Võrreldes teiste diureetikumidega, oli torasemiid oluliselt tõhusam kliiniliste sümptomide parandamisel, hinnatuna NYHA klassifikatsiooni alusel.

Seerumi elektrolüütide häireid hinnati 620 uuritava 1377-st. Kaaliumi olulisi kõrvalkaldeid ( $< 3,5$  mEq/l või  $> 5$  mEq/l) esines torasemiidi ravigrupis oluliselt vähem kui teiste diureetikumide tarvitamisel (12,9% versus 17,9%). Seejuures said asendusravi kaaliumiga ainult 3% torasemiidiga ravitute ning 30% furosemiidi ja teiste diureetikumidega ravitute. Torasemiidi rühmas kogu raviperioodi vältel kaaliumi seerumisalduse väärtused suuremad.

**Kokkuvõte:** TORIC-uurimus näitas olulist prognoosilist soodsat toimet kroonilise südamepuudulikkuse haigetel (NYHA II–III klassis), sj ei põhjastanud see olulisi häireid seerumi elektrolüütide sisalduses.

# Kontratseptsioon ja hüpertensioon

Kai Haldre<sup>1,3,4</sup>, Helle Karro<sup>1,2</sup> – <sup>1</sup>Tartu Ülikooli Naistekliinik, <sup>2</sup>SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Naistekliinik, <sup>3</sup>Lääne-Tallinna Keskhaigla Naistekliinik, <sup>4</sup>Eesti Pereplaneerimise Liidu Seksuaaltervise Kliinik



*Suukaudsed hormonaalsed rasestumisvastased tabletid võeti kasutusele 1960ndatel aastatel ja on kõige enam kasutatav pöörduv kontratseptsioonimeetod maailmas. Alates nende kasutuselevõtu algusest on uuritud seoseid hormonaalse kontratseptsiooni ja erinevate kardiovaskulaarsüsteemi haiguste vahel – südamelihase infarkt, venoosne trombemboolia, isheemiline ja hemorraagiline insult ning hüpertensioon.*

**K**äesolev kirjutis püüab anda lühikese ülevaate teadaolevatest andmetest vererõhu tõusu ja hormonaalse kontratseptsiooni – eeskätt kombineeritud pillide – kasutamise vahel.

## Kombineeritud suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste tablettide mju s, dame ja veresoonkonna haigustele

Kombineeritud pillide kasutamisel kõrgenenud vererõhu korral on suurenenud isheemilise insuldi ja ägeda müokardiinfarkti risk (1, 2, 3, 4).

Vaadeldes kombineeritud pillide kasutamisel esinevaid riske kardiovaskulaarsüsteemile tuleb arvesse võtta seda, et reproduktiivses eas naistel on nende haiguste esinemissagedus äärmiselt madal (1, 4). Suitsetamine on siinjuures palju otsustavam riskitegur (4, 6). Kõrgenenud vererõhuga 20–24-aastastel kombineeritud pillide kasutajatel on kardiovaskulaarhaiguste (*cardiovascular events*) esinemissageduseks 312 juhtu miljoni naisaasta kohta; normotensioonilistel 20–24-aastastel naistel 134 juhtu miljoni naisaasta kohta; 40–44-aastastel hüpertensioonilistel naistel hinnatakse esinemissageduseks 1213 juhtu ja normotensioonilistel naistel selles

vanusegrupis 529 juhtu miljoni naisaasta kohta (1). Valdav enamus müokardiinfarkti juhte kombineeritud pillide kasutamisel on esinenud kas kõrgedoosiliste (üle 50 µg etinüülöstradioli sisaldavate) pillide tarvitamisel või naistel vanuses üle 35 eluaasta ja teiste riskitegurite kaasumisel (3). Sõltumata naise vanusest pole madaladoosiliste pillide kasutamine seotud suurenenud müokardi infarkti riskiga, kui naine ei suitseta ja on terve (3, 4). Alla 35-aastastel naistel, kes ei suitseta ja kelle vererõhk on normis, pole tõusnud hemorraagilise insuldi risk, isheemilise insuldi risk pole tõusnud tervetel madaladoosiliste pillide kasutajatel (4).

Mõju kardiovaskulaarsüsteemile ei jää kestva pärast pillide kasutamise lõpetamist (2, 3).

Enamusel kombineeritud pillide kasutajatel esineb nii süstoolse, kui diastoolse vererõhu vähenenud tõus, mis jääb normi piiridesse. Süstoolne vererõhk tõuseb keskketlabi 5–6 mmHg ja diastoolne 1–2 mmHg (7, 8). Umbes 1% kasutajatest tekib kliiniliselt oluline vererõhu tõus ja on näidustatud pillide kasutamise lõpetamine (6).

Vererõhu kõrgenemise esinemissagedus suureneb kasutaja vanuse suurenedes ja sõltub pillide kasutamise ajast (6).

Varasemad uuringud on tehtud ≥ 50 µg etinüülöstradioli sisaldavate pillide kohta ja vererõhu tõusu esinemissageduseks on toodud 5% (2, 8). On leitud, et tänapäevaste, madala hormoonisisaldusega pillide kasutamisel esineb vererõhu tõusu harvem. Senini pole selgust, kas esineb ka erinevust 20 µg ning 30 ja 35 µg etinüülöstradioli sisaldavate pillide vahel (10).

Vererõhk enamasti normaliseerub iseene-  
sest 3–6 kuu jooksul pärast pillide kasutamise  
lõpetamist (2).

On leitud, et naistel, kel esines rasedusaeg-  
ne vererõhu tõus, ei ole risk hüpertensiooniks  
suurenenud pillide kasutamisel pärast rasedust.  
Samas on teada, et rasedusaegne vererõhu tõus  
on südameinfarkti riskiteguriks, eriti veel juhul,  
kui naine suitsetab. Siis on soovitatav kombi-  
neeritud pille pigem mitte kasutada (6).

On uuritud ka seost vahetult rasedusele eel-  
nenud perioodil kombineeritud pillide kasutami-  
se ja rasedusaegse vererõhu tõusu vahel. Ühe  
uuringu andmetel (11) vähenes vahetult enne ras-  
estumist pille kasutanutel risk rasedusaegseks  
hüpertensiooniks. Sama uuring näitas, et pre-  
eklampsia tekkimise risk oli tõusnud neil, kes  
olid pille kasutanud enam kui 8 aastat.

## Vererõhu tõusu tekkemehhanism

Tänaeni pole kindlalt teada, millised meh-  
hanismid tingivad kombineeritud pillide kasuta-  
misel vererõhu tõusu (7, 10, 12). On arvatud,  
et vererõhu tõusu põhjustajaks võivad olla mõ-  
lemad pillides sisalduvad hormoonid – nii öst-  
rogeen kui gestageen (7, 8, 10).

Patogeneesis on oletatud seost eeskätt toi-  
mega reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi-  
le (RAAS) ja naatriumi ainevahetusele (7, 8).  
Östrogeeni mõjul suureneb reniini hulk ja  
RAAS aktiveeritakse ning tekib soola ja vedeli-  
ku peetus. Östrogeenile on omistatud maksas  
angiotensinogeeni sünteesi soodustavat toimet  
(13).

Füsioloogilises mentsruaaltsükli tasakaa-  
lustab östrogeeni toimet progesteron, millel on  
aldosterooniga suhtes antagonistlik toime. Sünteet-  
tilistel progestiinidel selline toime üldreeglina  
puudub (7). Vaid uued gestageenid – gestodeen  
ja drospirenon on osutunud *in vitro* antiminera-  
lokortikoidseteks (13).

## Praktilised järeldused

Vererõhku tuleb mõõta alati enne kombi-  
neeritud pillide kasutamise alustamist. Järgmine  
mõõtmise tuleks teostada 3 kuu möödudes,  
kõrgema riskiga naistel (nt kõrgvererõhutõbi  
perekonnas, varasemalt esinenud vererõhu tõu-  
su jne) 1 kuu möödudes. Järgneva 2 aasta jook-  
sul tuleb vererõhku mõõta iga 6 kuu järel.  
Edaspidi, normaalsete väärtuste korral, 1 kord  
aastas (6).

Kombineeritud pillide kasutamist ei tohi  
alustada, kui RR on 160/95(100) mmHg. Rõhu  
väärtusi korduval mõõtmisel 140–159/90–99  
loetakse suhteliseks vastunäidustuseks (6). Kui  
naine soovib pille kasutada ja vererõhk on vahe-  
mikus 140–159/90–99 mmHg, siis sellistel ve-  
rerõhu väärtustel on eelistatud ainult gestageen-  
set hormooni sisaldavad nn minipillid (6, 9).

Vererõhu väärtustel 140–159/90–99 mm-  
Hg on kombineeritud pillide kasutamine abso-  
luutselt vastunäidustatud, kui kaasneb diabeet,  
migreen või kui naine suitsetab (6). Maailma  
Tervishoiuorganisatsiooni juhendis on toodud  
seisukoht, et vererõhu väärtuste 140–159/  
90–99 esinemisel on pillikasutajatel suurene-  
nud insuldi ja südameinfarkti esinemissagedus  
võrrelduna mittekasutajatega ja see risk on olu-  
lisem, kui võimalik kasu, mis kaasneb pillide  
kasutamisega (9).

Vererõhku alandavate ravimite tarvitamise  
ja samaaegse kombineeritud pillide kasutamise  
kohta on vähe andmeid. Oletatakse, et müokar-  
di infarkti risk on väiksem kui neil, kes ravimeid  
ei kasuta (9).

Kombineeritud pillide kasutamise üle otsus-  
tades ja suhteliste vastunäidustuste esinemisel  
tuleks alati kaaluda riske individuaalselt – kas  
antud patsiendile on ohtlikum võimalik soovima-  
tu rasedus ja sellega kaasnevad riskid tervisele  
või pillide kasutamisest tulenevad riskid.

## Kasutatud kirjandus:

1. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB.  
Contraception for women in selected circumstances.  
*Obstet Gynecol* 2002; 99: 1100–12.
2. Sherif K.  
Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet  
Gynecol* 1999; 180: S343–8.
3. Barbieri RL, Speroff L, Walker AM *et al.*  
The safety of third-generation oral contraceptives. *J  
Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1822–9.
4. Burkman RT, Collins JA, Shulman LP *et al.*  
*Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: S4–12.
5. Gupta S, Hannaford P.  
Combined oral contraceptives – myocardial infarction,  
stroke and venous thromboembolism. London: Faculty  
of family planning and reproductive health care of the  
Royal College of Obstetricians and Gynecologists.  
Review No: 99/01; 1999.
6. Guillebaud J.  
Contraception today. London: Martin Dunitz Ltd; 2000.
7. Fuchs N, Düsterberg B, Weber-Diehl F *et al.*  
The effect on blood pressure of a monophasic oral  
contraceptive containing ethinylestradiol and gesto-  
dene. *Contraception* 1995; 51: 335–9.
8. Guillebaud J, Filshie M.  
Contraception. Science and practice. London: Butter-  
worths & Co Ltd; 1989.
9. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/  
RHR\\_00\\_2\\_medical\\_eligibility\\_criteria\\_second\\_edi-  
tion/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/RHR_00_2_medical_eligibility_criteria_second_edition/)
10. Lubican JN, Faccin CS, Fuchs FD.  
Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled  
blood pressure among hypertensive women.  
*Contraception* 2003; 67: 19–24.
11. Thadani R, Stampfer JM, Chasen-Taber L *et al.*  
A prospective study of pregravid oral contraceptive use  
and risk of hypertensive disorders of pregnancy.  
*Contraception* 1999; 60: 145–50.
12. Schering AG.  
Hormonal Contraception. London: Butler & Tanner  
Ltd; 2001.
13. De Leo V, Marca A, Morgante G *et al.*  
Evaluation of plasma levels of renin-aldosterone and  
blood pressure in women over 35 years treated with  
new oral contraceptives. *Contraception* 2001; 64:  
145–8.



# Hormoonasendusravist

Rein Teesalu, Tiina Ristimäe, TÕ Kardioloogia kliinik

**Menopausi eel kaitsevad naist pärjararterite ateroskleroosiliste muutuste arenemise eest östrogeenid ja südame isheemiatõve järsk sagenemine postmenopausis naistel on tingitud östrogeenide defitsiidist (1). Sellest lähtuvalt on loogiline eeldada, et hormoonasendusravi (HAR) peaks kaitsma koronaarhaiguse eest. Päris nii see siiski ei ole.**

Aastal 1992 tehtud vaatlusuuringute metaanalüüsist tuleneski järeldus, et “on olemas ulatuslik ja järjekindel vaatlusuurimustel põhinev tõendusmaterjal selle kohta, et östrogeeni kasutamine vähendab koronaarhaiguse riski 35% võrra” (2). Hilisemad vaatlusuurimused on kinnitanud hormoonasendusravi soodsat toimet koronaarhaiguse riski ja kardiovaskulaarse suremuse vähendamisel postmenopausis naistel (3). Hormoonasendusravi positiivse kardiovaskulaarse toime pani kahtluse alla HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*). HERS on esimene ja seni ainuke prospektiivne, randomiseeritud kliiniline uurimus hormoonasendusravi toime kohta fataalsetele ja mittefataalsetele kardiaalsetele sündmustele. See uurimus viidi läbi 2763-l südame isheemiatõvega postmenopausis naisel, kusjuures jälgimisperiood oli 4,1 aastat (4). Uurimuses kasutati oraalset CEE (*conjugated equine estrogens* – hobuse konjugeeritud östrogeenid) 0,625 mg päevas ja MPA (medroksiprogesteroonatsetaat) 2,5 mg päevas. HERS-uurimuse tulemus oli negatiivne.

HERS-uurimuse tulemuste mõjul viidi läbi uurimuse *Women's Health Initiative* (WHI) ühe grupi haigete analüüs, mis näitas, et esineb tendents suuremuse suurenemisele esimesel aastal pärast hormoonasendusravi alustamist (5). Mingit positiivset tulemust koronaarhaiguse vältimise seisukohalt ei saadud ka ERA (*The effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis*)-uurimuses, kus hormoonasendusravi toimet jälgiti koronaararteri seesmisele diameetrile 3 aasta jooksul (6). Hormoonasendusravi kasulikkust koronaarhaiguse preventiooni seisukohalt võib vähendada asjaolu, et see ravi tõstab triglütseriidide taset 20–25%-l naistest. Triglütseriidide kõrge tase on vanematel naistel koronaarhaiguse sõltumatu riskifaktor (7). WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*) näitab, et HAR

suurendab fataalse insuldi riski ja raskendab neuroogilist defitsiiti pärast insulti (8). *Nurses' Health Study* retrospektiivse analüüsi tulemusi (9) tõlgendati samuti hormoonasendusravi “varase kahju” hüpoteesi toetavana, kuigi koronaarsündmused ei sagenenud statistiliselt oluliselt.

Hormoonasendusravi kui kardiovaskulaarse protektsiooni potentsiaalselt oluline komponent ei ole siiski kõrvale heidetud. Ühes viimase aja uurimuses leiti, et hormoonasendusravi vähendab müokardiinfarktiga seotud suuremust postmenopausis naistel (10).

Olulisteks põhjusteks, miks HAR ei avalda soodsat toimet koronaarhaiguse kulule, arvatakse olevat tema C-reaktiivset valku tõstev toime ja koronaarhaiguse riskifaktorite (sealhulgas arteriaalse vererõhu) mõju võimendamine (11). Selle seisukohaga on kooskõlas Campisi ja kaasautorite uurimuse (12) tulemused, mis näitasid, et HAR kõrvaldab menopausiga seotud endoteeli düsfunktsiooni ainult neil patsientidel, kellel ei ole koronaarhaiguse teisi riskifaktoreid lisaks menopausile. Nende autorite arvates sobib HAR koronaarhaiguse primaarseks preventiooniks ilma teiste riskifaktoriteta patsientidel, mitte aga primaarseks preventiooniks teiste riskifaktoritega ja sekundaarseks preventiooniks juba olemasoleva koronaarhaigusega patsientidele.

Üheks mehhanismiks, mille kaudu östrogeenide antiaterosklerootiline toime realiseerub, peetakse madala tihedusega lipoproteiini (LDL) oksidatsiooni allasurumist (13).

Östrogeeni toime aterosklerootilisele protsessile sõltub manustamise viisist – östrogeeni manustamisel *per os* produtseeritakse väikseid oksidatiivsele modifitseerimisele vastuvõtlikke partikleid, samal ajal kui transdermaalse manustamise korral väheneb plasma triglütseriidide tase ja LDL-s on suuremad oksidatiivsele modifitseerimisele resistentsemad partiklid (14). Triglütseriidide taseme tõus ja LDL väikeste partiklite osakaalu suurenemine arvatakse

segi olevat need faktorid, mille tõttu jääb tulemata hormoonasendusravi antioksidantse toime ja kolesterooli kontsentratsiooni vähenemise alusel oodatav soodne efekt (14).

HAR on postmenopausis naistel jätkuvalt laialdaselt kasutusel enesetunde parandamise, osteoporoosi vältimise, nahaturgori ja tupe normaalse limaskestas säilitamise, ainevahetuse soodustamise, parema vaimse võimekuse tagamise, seniilsuse ja isegi Alzheimeri haiguse preventiooni eesmärgil. Kardiovaskulaarsete haiguste preventioonis, eriti juba olemasoleva koronaaarhaiguse korral, hormoonasendusravi kasutada ei tuleks. HAR'i näidustuste osas võib muutusi tuua niisuguste ravimite väljatöötamine, mis toimivad valikuliselt ainult teatud östrogeentundlikes süsteemides (11).

## Kirjandus

- Mendelsohn ME, Karas RH. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340: 1801–1811.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.*, 1992, 117: 1016–1037.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336: 1769–1776.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998, 280: 605–613.
- Lenfant C. Statement from Claude Lenfant, MD, NHLBI Director, on Preliminary Trends in the Women's Health Ini-

- tiative. Washington, DC: National Institute of Health, April 3, 2000.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 522–529.
- Douglas PS. Coronary artery disease in women. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. "Heart Disease", W. B. Saunders Company, 2001; p. 2038.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN *et al.* A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1243–1249.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study: a prospective, observational study. *Ann. Intern. Med.*, 2001; 135: 1–8.
- Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederik PD, Canto JG, Grady D. For the National Registry of Myocardial Infarction-3 Investigators Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation*, 2001; 104: 2300–2304.
- Knopp RH, Aikawa K. Estrogen, female gender, and heart disease. In: Topol EJ (editor) "Textbook of Cardiovascular Medicine", second edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; pp. 171–188.
- Campisi R, Nathan L, Pampaloni MH, Schröder H, Sayre JW, Chaudhuri G, Schelbert HR. Noninvasive assessment of coronary microcirculatory function in postmenopausal women and effects of short-term and long-term estrogen administration. *Circulation*, 2002; 105: 425–430.
- Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidant protection of LDL by physiologic concentrations of estrogens is specific for 17-beta-estradiol. *Atherosclerosis*, 1998; 138: 255–262.
- Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*, 2002; 106: 1771–1776.

## Õlavarrelt mõõdetud vererõhu oluline külgerinevus osutab suurenenud kardiovaskulaarsele riskile (Fam Prac 2002; 19: 439–441)

Inglismaal uuriti kirurgilistele operatsioonidele tulnud patsientidel, kas vererõhu oluline külgerinevus (> 20/10 mmHg) suurendab riski kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse jaoks.

Uuringus osales 280 patsienti, keda jälgiti 5,6 aasta jooksul. 13,6% uuritavatest oli süstoolse vererõhu erinevus  $\geq 20$  mmHg ja 23,2%-l oli diastoolse vererõhu erinevus  $\geq 10$  mmHg. Patsiente jälgiti müokardiinfarkti, stenokardia, tserebrovaskulaarsete sündmuste esinemise või suremuse suhtes.

**Tulemused:** Õlavarrelt mõõdetud verehüväärtuste suurem diferents osutas suuremale kardiovaskulaarsele riskile 5,6-aastase jälgimisperioodi jooksul:

- (1) Patsientidel kelle diastoolne vererõhk erines  $\geq 10$  mmHg, oli keskmine sündmustevaba periood 3,3 aastat, võrreldes 5,0 aastase perioodiga nendel, kellel diastoolse vererõhu erinevus oli  $< 10$  mmHg.
- (2) Patsientidel kelle süstoolne vererõhk erines  $\geq 20$  mmHg oli keskmine sündmustevaba periood 3,5 aastat, võrreldes 4,9 aastase perioodiga nendel patsientidel, kelle süstoolse vererõhu erinevus oli  $< 20$  mmHg.

**Kokkuvõte:** Uurijate soovitus kohaselt peaks hüpertensiooni diagnoosimise ja ravi korral alati mõõtma hoolikalt vererõhku mõlemalt õlavarrelt. Käesoleva uuringu andmetel osutab suurenenud vererõhkude külgerinevus suurenenud riskile kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse osas. Erinevuse korral enam kui 20 mmHg süstoolse vereõhu osas ja 10 mmHg diastoolse vererõhu osas peaks agressiivsemalt korregerima ka teisi kardiovaskulaarseid riskifaktoreid.

## SORTIS /atorvastatiin/ vähendab südamehaigusi ja insulte kõrgvererõhutõvega patsientidel

### ASCOT uuring (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)

Kõrgvererõhutõvega, normaalse ja kergelt kõrgeks muutunud kolesterooli väärtusega patsientidel, kes tarvitasid lipiididelangetavat ravimit SORTIS, esines 36% vähem mitte-letaalseid infarkte ja letaalsed koronaarhaigust võrreldes platseeborühma patsientidega, selgus hiljuti avaldatud ASCOT uuringus. Samuti esines SORTIS-ega ravitud patsientidel 27% vähem letaalseid ja mitteletaalseid insulite, 21% vähem südame-veresoonkonna haiguse tüsistusi ning SORTIS-ega ravitud patsientidel teostati 21% vähem kirurgilisi protseduure.

Oktoobris 2002 teatas ASCOT uuringu rahvusvaheline juhtimiskomitee, et peatab ennetähtselt ASCOT uuringu lipiididelangetava osa, sest kogutud andmed näitasid veenvalt, et originaalravim SORTIS vähendab märkimisväärt sümptomite esinemist ning see muutis teise rühma platseeboga edasi ravimise mitte-eesmärgeliseks. ASCOT uuringu teostajate sõnul näitab ASCOT uuring veenvalt, et kõrge vererõhu, kuid madalate üldkolesterooli väärtustega patsiendid saavad statiinidest suurt kasu. ASCOT uuringu asepresident, professor Björn Dahlöf Sahlgrenska Ülikoolist, Gothenburg, Rootsi, ütles, et ASCOT uuringus saadud tulemused näitavad selgelt, et lisades kõrgvererõhutõvega patsientide raviskeemi originaalravimi SORTIS, on võimalik ära hoida rohkem infarkte ja insulite.

ASCOT uuring (*the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) uurib erinevate kõrgvererõhutõve ravimeetodite ja täiendava vere kolesteroolisisalduse langetamise mõju südame-veresoonkonna haigustele. Uuringusse on kaasatud 19 341 kõrgvererõhutõvega patsienti. Lipiididelangetava ravi mõju südame-veresoonkonna haiguste esinemisele uuriti 10 297 patsiendil, kelle vere üldkolesterooli tase oli madalam kui 6,5 mmol/l.

## Suurim elulemusuuring AKE inhibiitoriga – EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable Artery disease)

AKE inhibiitorite elulemust parandav ja kardiovaskulaarset riski vähendav toime hüpertoonia-tõve haigetel ja müokardiinfarkti järgselt on tõestatud mitmetes uuringutes. Multitsentriline, topeltpime, platseeborühmaga kontrollitud uuring EUROPA hindab AKE inhibiitor perindopriili pikaajalise ravi (4 a) toimet stabiilses seisundis ilma südamepuudulikkuseta koronaarhaigetel. EUROPA viidi läbi 12 236 patsiendil 450 keskuses 24 Euroopa riigis, sealhulgas Eestis. Patsientide keskmine vanus oli 61 a, 17% uuritavatest olid naised. MI oli olnud 62%-l, insult või TIA 3%-l, diabeet 12%-l ja hüpertensioon 26%-l patsientidest.

Perindopriili manustati 8 mg üks kord päevas, kusjuures patsiendid jätkasid neile varem määratud ravi. Aspiriini sai 91,9% patsientidest, 62,6% beeta-blokaatoreid ja 55,8% statiine.

EUROPA hindab üld- ja kardiovaskulaarse suremuse, müokardiinfarkti, südamepuudulikkuse ja insuldi vähenemist perindopriilravi tulemusena.

EUROPA-l on mitmed alauuringud, hindamaks põhjalikumalt perindopriili toime mitmeid aspekte koronaarhaigetel:

- PERFECT (*PERindopril Function of Endothelium in Coronary artery disease Trial*) – toime endoteeli düsfunktsioonile;
- PERSPECTIVE (*PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTheroscleroti by angiographical and IntraVascular ultrasound Evaluation*) – antiaterosklerootiline toime;
- PERTINENT (*PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial*) – antitrombootiline toime;
- PERSUADE (*PERindopril Substudy in Coronary Artery Disease and diabEtes*) – efektiivsus diabeetikutel.
- EUROPA lõplikud tulemused avaldatakse ESC Kongressil Viinis sügisel 2003.