

# Toimetuskolleegium



Tiina Ristimäe – peatoimetaja



Anu  
Hedman



Priit  
Kampus



Ene  
Mäeots



Sergei  
Nazarenko



Rein  
Teesalu



Margus  
Viigimaa

<b>Eesti hüpertensiooni ühingu kevadseminari ajakava</b>	2
<b>Eessõna</b>	3
<b>Isoleeritud süstoolne hüpertensioon</b> (Rein Teesalu, Tiina Ristimäe)	4
<b>Arterite funktsioon ja hüpertensioon</b> (Jaak Kals, Priit Kampus, Mihkel Zilmer, Rein Teesalu)	5
<b>Kellele ravi beeta-blokaatoritega?</b> (Tiia Ainla)	11
<b>Ambulatoorne vererõhmonitooring lastel ja noorukitel</b> (Lagle Suurorg)	14
<b>Ambulatoorse vererõhmonitooringu tulemustest lastel</b> (Lagle Suurorg)	17
<b>Arterid ja ajuinsult: epidemioloogia ja ravi</b> (Janika Kõrv)	23
<b>Toitumisest ja hüpertensioonist</b> (Mihkel Zilmer)	26
<b>Nebivolool kroonilise südamepuudulikkuse ravis:</b> <b>SENIORS-uuring</b> (Jüri Kaik)	28
<b>Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibeerimine</b> <b>perindopriiliga, toime vasaku vatsakese</b> <b>remodellatsioonile ja selle kliiniline tähtsus</b>	31

Veaparandus. Eelmises Vererõhu numbris (2005, nr 1) on Rein Teesalu artiklis “Elustiil ja vererõhk” lõigus “Etiopatogenees” (lk 20) viiga. Kirjutatud on “Ülekaalulisus (kehmassi indeks 20 kuni 30 kg/m<sup>2</sup>, ...)”, aga peab olema: “Ülekaalulisus (kehmassi indeks 25 kuni 30 kg/m<sup>2</sup>, ...)”. Autor palub vabandust.

# Eesti hüpertensiooni ühingu kevadseminar 5. mail 2006

## "Arteriaalse hüpertensiooni ealised aspektid"

TÜ tehnoloogiainstituudi hoones

(TÜ tehnoloogiainstituut, Nooruse 1, Tartu)

12.15–13.00 Registreerimine, näitus, kohv, suupisted

### I pool

13.00–13.05 Eessõna  
13.05–13.35 Isoleeritud süstoolne hüpertensioon. Prof Rein Teesalu  
13.35–14.05 Hüpertensioon ja arterite jäikus. Dr Jaak Kals  
14.05–14.35 Kellele ravi beeta-blokaatoritega? Dr Tiia Ainla

14.35–15.15 Näitus, kohvipaus, suupisted

### II pool

15.15–15.45 Arterid, laps ja hüpertensioon. Dr Mari Laan  
15.45–16.15 Arterid ja ajuinsult: epidemioloogia ja ravi. Dr Janika Kõrv  
16.15–16.45 Toitumine ja hüpertensioon. Dr Eve Sooba  
16.45–18.00 Ürituse lõpetamine, *buffet'* õhtusöök

# Eessõna

Tiina Ristimäe, peatoimetaja



**M**aailmas tähistatakse 13. mail rahvusvahelist hüpertensiooni päeva, mille deviisiks on seekord “Ravida vererõhk sihtväärtuseni!”. Et vererõhu ohjamine pole alati kerge ülesanne, on kogenud paljud arstid. Samuti teame, kui raske võib mõnigi kord olla vanuri vererõhuväärtuste normaliseerimine. Arvatavalt on üle 60 aasta vanuste inimeste hulgas hüpertoonikuid umbes kolmandik (1). Vanuses 80 aastat või rohkem on normaalse vererõhuga inimesi kõigest seitse protsenti. Vanurite hüpertensiooni ravimisel on ohjamata vererõhuväärtused sagedad. Eriti tagasihoidlik on vanemate naiste vererõhu normaliseerimise ehk ohjamise aste – vaid kolmandikul nendest 78-aastastest ja vanematest, keda ravitakse, on vererõhk ohjatud (2). Sagedamate põhjustena, miks vanuritel on vererõhk halvasti kontrollitud, märgitakse suboptimaalset ravi liiga väikeste ravimdoosidega ja ravimite puuduliku kombineerimisega, samuti resistentsust ravile. Vanurite puhul kasutatakse enamasti monoterapiat – umbes 60 protsendil juhtudest (1). Probleemiks on ka vanurite resistentsus ravile, mida enamasti seostatakse struktuursete muutustega aordis, mis toovad kaasa pulsilaine ülekande häirimise ning aordis tsentraalse süstoolse vererõhu tõusu. Arvestades, et arteriaalse hüpertensiooni levimus ja raskusaste suurenevad vanusega, on vanurite

hüpertensioon maailmas praegu aktuaalne uurimisteema.

Käesolev ajakirjanumber pakub laiapõhjalist vanurite hüpertensiooni käsitlust. Kirjeldatakse, millised on süstoolse hüpertensiooni kujunemismehhanismid ja mida tuleb silmas pidada vanurite hüpertensiooni ohjamisel. Mitmed epidemioloogilised vererõhu uuringud on näidanud, et kõrgeenenud vererõhk lapseas ennustab hüpertensiooni täiskasvanueas. Et hüpertensioon ei ole ainult vanurite haigus, leiab ajakirjas pikema ülevaate ka laste hüpertensioonist, mille tekkes peetakse tähtsaks laialt levinud valesid toitumisharjumusi. Samuti peatatakse pikemalt vererõhu ambulatoorsel monitooringul, mis võimaldab ületada mitmeid metoodilisi puudujäike (vale manseti valik, lastele sobivate automaatsete vererõhuaparaatide puudumine jpm).

Kuigi ka “üks on lahinguväljal sõdur”, lõpetaksin siinkohal üleskutsega teadmiste integreerimiseks ja arstide omavahelise koostöö edendamiseks professor Mihkel Zilmeri sõnadega: “Parim ja ainus variant on süsteemsus. Jah, see vajab adekvaatseid teadmisi raviainete ning inimorganismi ja tema ainevahetuse kohta. Lootus, et üksikisik seda kõike tiptasemel üksi valdaks, on asjatu. Vaja on oma ala spetsialistide sünergia loovat koostööd.”

Kena lugemist!

1. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *J Am Med Ass* 2005; 294: 466–472.
2. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, *et al.* Hypertension and its treatment in post menopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*, 2000; 36: 780–789.

# Isoleeritud süstoolne hüpertensioon

Rein Teesalu, Tiina Ristimäe

Süstoolse vererõhu tõus ja diastoolse vererõhu langus ning pulsirõhu kasv on tüüpilised vananemisega kaasnevad muutused, mis suurendavad kardiovaskulaarset riski. Süstoolse vererõhu tõusu põhjuseks vananedes on aordi ja suurte arterite venitatavuse ja elastsuse vähenemine. Seetõttu tõuseb vanematel inimestel aordis rõhk võrreldes noortega mahu suurenedes (s.t vere paiskamisel aorti) enam. Lisaks tõstab aordis arteriaalset rõhku peegeldunud pulsilaine tagasijõudmine juba enne aordiklapptide sulgumist, sest jäigenenud arterites ja aordis levib pulsilaine kiiremini. Peegeldunud pulsilaine nihkumine aordi rõhukõveral diastoolist süstoolisse langetab diastoolset rõhku aordis. Nende muutuste tulemusena suureneb vasaku vatsakese koormus, samal ajal kui diastoolse rõhu langemise tõttu võib väheneda koronaarverevool.

Isoleeritud süstoolse hüpertensiooni (ISH) ravi on aktuaalne kliiniline probleem, mis on tulevikus veelgi olulisem seoses vanurite osakaalu tõusuga ühiskonnas. Uurimused on näidanud, et ISH ravi on tulemuslik ja aitab langetada kardiovaskulaarset riski. Kaheksa uurimuse tulemused 15 693-l ISH-ga patsiendil (keskmine jälgimisaeg 3,8 aastat) näitasid, et kui uuringu alguses oli uuritavate vererõhk keskmiselt 174/83 mm Hg, siis ravi tulemusena langes süstoolne vererõhk 10,4 mm Hg ja diastoolne vererõhk 4,1 mm Hg. Ravi vähendas oluliselt nii kogusuremust (13%) kui ka kardiovaskulaarset suremust (18%). Veelgi enam vähenes haigestumus: koronaarsündmused vähenesid 23% ja insult 30%. Need tulemused käivad ISH II staadiumi (süstoolne vererõhk  $\geq 160$  mm Hg) kohta. Seni ei ole randomiseeritud kliinilisi uurimusi, kus oleks dokumenteeritud ISH I staadiumiga (süstoolne vererõhk 140–159 mm Hg) patsientide antihüpertensiivse ravi kasulikkus. Antihüpertensiivne ravi on kasulik ka üle 80-aastastel vanuritel. Neil ei parane küll elulemus, küll aga väheneb invaliidistav haigestumus.

ISH-d ravides tuleb vältida diastoolse vererõhu ülemäärast langust. Diastoolse vererõhu languse korral alla 65 mm Hg suureneb kardiovaskulaarsete sündmuste arv. Süstoolse vererõhu sihtväärtus ei ole täpselt välja selgitatud. Uurimuste põhjal on raviga saavutatud süstoolne vererõhk keskmiselt 140–150 mm Hg.

Praegu soovitatakse vanuritele süstoolset vererõhku vahemikus 140–150 mm Hg ja diastoolset vererõhku vahemikus 80–85 mm Hg.

Medikamentoosse ravi rakendamise kõrval tuleb vajaduse korral korrigeerida elustiili. Antihüpertensiivsetest ravimitest ei sobi vanuritele beeta-blokaatorid, kui just ei ole näidustust kaasneva koronaarhaiguse tõttu. Kasutada tuleks pika toimeajaga, üks kord päevas manustatavaid ravimeid. Seejuures tuleb jälgida kõrvaltoimete (nõrkus, pearinglus, depressioon, segasus) ilmnemist ja pöörata tähelepanu interaktsiooni vältimisele teiste ravimitega, mida patsient võib kasutada muudel näidustustel. Vanuritel soovitatakse antihüpertensiivsete ravimitena kasutada diureetikume (eeskätt tiasiid-diureetikume), ACE-inhibiitoreid (või angiotensiin II retseptorblokaatoreid) ja Ca-antagoniste. Viimased ei sobi haigetele, kellel esineb südamepuudulikkus.

## Kirjandus

1. Bulpitt C. J., Beckett N. S., Cooke J. *et al.* Results of the pilot study for the hypertension in the Very Elderly Trial. *J. Hypertens.*, 2003, 21: 2409–2417.
2. Kaplan N. M. *Clinical Hypertension*. Ninth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
3. Pickering T. G. Treatment of hypertension in the elderly. *J. Clin. Hypertens.*, 2004, 6 (Suppl. 2): 18–23.
4. Somes G. W., Pahor M., Shorr R. I. *et al.* The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159: 2004–2009.

# Arterite funktsioon ja hüpertensioon

Jaak Kals<sup>1</sup>, Priit Kampus<sup>1, 2</sup>, Mihkel Zilmer<sup>1</sup>, Rein Teesalu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>TÜ biokeemia instituut, <sup>2</sup>TÜ kardioloogiakliinik

**A**rterite subkliinilistel kahjustustel (s.t endoteeli funktsiooni langus ja suurenenud arteriaalne jäikus) on tähtis roll hüpertensiooni patogeneesis ja kliinilises kulus. Arterite düsfunktsiooni varakult avastades ja modifitseerides saab ennetada hüpertensiooni teket ning vähendada haiguse tüsistuste väljakujunemist. Selles artiklis on antud ülevaade arterite funktsiooni häiretest kardiovaskulaarsüsteemi haiguste, sh hüpertensiooni korral, võimalusest neid hinnata ja mõjustada.

## Endoteeli funktsiooni ja arterite jäikuse keskne roll kardiovaskulaarsüsteemi haiguste korral

Endoteel on umbes üks kilogramm kaaluv endokriinnäär, mis paikneb endoteelirakkude ( $1-6 \times 10^{13}$ ) kihina veresoonte ja südame sisepinnal (Sumpio *et al.* 2002). Tal on organismis mitmeid keskseid biofunktsioone: barjääri-funktsioon, vasotoonilise regulatsiooni funktsioon, antiaterosklerootiline, antitrombogeneenne ja fibrinolüütiline toime ning lisaks sekreteerib endoteel erinevaid tsütokiine ja osaleb immuunsüsteemi töös. Hästi funktsioneeriv endoteel kaitseb organismi kardiovaskulaarsüsteemi haiguste eest, kuid endoteeli kahjustuse korral see füsioloogiline kaitse nõrgeneb või kaob. Tekib vaskulaarse homeostaasi häire, mis lõppkokkuvõttes toob kaasa haigusseisundi väljakujunemise ning tüsistuste tekke.

Endoteeli funktsiooni häire tekib mitme riskifaktori toimel enne südame- ja veresoonehaiguste kliinilise pildi avaldumist (Celermajer *et al.* 1992; Chowiencyk *et al.* 1992). Endoteeli kahjustunud funktsiooni on näidatud hüpertensiooni, südame isheemiatõve, perifeerse obliteraeriva ateroskleroosi, diabeedi ja neerupuudulikkuse korral ning samuti suitsetajatel ja hüperkolesteroleemikutel. Veresoone sisekesta vooderdava endoteeli funktsiooni halvenemise tõttu väheneb lämmastikoksiidi (NO) produktsioon endoteelirakkudes (Verma, Anderson 2002). Endoteeli vähesem NO sünteesi võime soodustab aterosklerootilise naastu

tekkimist, arenemist ja ruptuureerimist ning suurendab arteriaalse süsteemi jäikust. Lisaks veresoonte toonusele, mille regulatsioonis endoteel osaleb, sõltub arterite jäikus ka arteri seinahituskomponentidest elastiinist ja kollageenist, õigemini nende proportsioonist veresoone seinas. Kui ateroskleroos on peamiselt arteri sisekesta *intima* haigus ja väljendub eelkõige arteri ahenemise/sulgusena, siis arterite keskkihi kahjustused (s.o arterioskleroos) on iseloomulikud just kõrgvererõhutõvele. Aterosklerootiline kahjustus on eelkõige lokaalne ja mõjutab arterite jäikust vähem, seevastu arteriosklerootilised kahjustused hüpertensiooni korral on difuused ja suurendavad oluliselt kogu arteriaalse süsteemi jäikust (O'Rourke *et al.* 2003). Seega on arterite enneaegne jäigenemine patofüsioloogiliselt enim seotud kõrge vererõhuga, olles nii hüpertensiooni riskiteguriks kui ka kliinilist kulgu määravaks faktoriks.

Kuna endoteeli düsfunktsioon (Celermajer *et al.* 1992; Chowiencyk *et al.* 1992) ja arterite suurenenud jäikus (Nichols, O'Rourke 1998) on omavahel patofüsioloogiliselt tihedalt seotud ning on aluseks südame ja veresoonehaiguste tekkele, arengule ja prognoosile (Suwaidi *et al.* 2000; Laurent *et al.* 2003), on nende varajane avastamine olulise kliinilise tähtsusega. Endoteeli funktsiooni ja arterite jäikuse hindamine annab teavet varajaste subkliiniliste muutuste kohta arterites, mille põhjal saab rakendada meetmeid, hoidmaks ära haigusseisundi teket ja pidurdamaks haiguse progresseerumist.

## Arterite funktsiooni hindamine

Endoteeli funktsiooni ja arterite jäikust võib hinnata nii invasiivsete kui ka mitteinvasiivsete meetoditega (Farouque, Meredith 2001). Invasiivsetest meetoditest kasutatakse arterite endoteeli uurimiseks venoosset oklusiooni-pletüsmograafiat ja koronarograafiat koos intravaskulaarse *doppler*-ultraheliuuringuga. Uuringu käigus manustatakse arterisse (pärgarterisse või õlavarrearterisse) erinevaid ravimeid ja registreeritakse veresoone diameetri ning verevoolu kiiruse muutused. Atsetüülkoliini manustamise järel registreeritavad muutused



arteris sõltuvad endoteeli võimest toota NO-d, seevastu nitropreparaatide (nt nitroglütseriin) manustamise järel avalduvad muutused iseloomustavad veresoone silelihase funktsiooni.

Kuna nüüdisaja kliiniline meditsiin eelistab patsiendisõbralikke mitteinvasiivseid meetodeid, siis püütakse sellega arvestada ka endoteeliuuringute puhul. Arterite endoteeli funktsiooni mitteinvasiivseks hindamiseks kasutatakse laialdaselt ultraheliuuringut, mille abil hinnatakse arteri (nt õlavarrearteri) laienemist pärast artefitsiaalse isheemia tekitamist. Isheemia järel suurenevad nii verevool kui ka veresoone diameeter arteri uuritavas segmendis mitme endoteelist vabaneva lõõgastusfaktori (sh NO) toimel. Seetõttu käsitletakse ka seda veresoone diameetri muutust endoteelist sõltuva vasodilatatsioonina.

Kuid eespool mainitud meetodite laiemat levikut on takistanud nende keerukus, invasiivsus või kõrge hind. 2002. aastal ilmusid esimesed artiklid (Hayward *et al.* 2002; Wilkinson *et al.* 2002), milles kirjeldati pulsilaine analüüsi koos farmakoloogiliste provokatsioonitestidega kui uutset meetodit endoteeli funktsiooni hindamiseks. Pulsilaine analüüs baseerub sfügmokardiograafia meetodil, mis hindab südame ja veresoonekonna koosmõju ning konstrueerib perifeerse rõhulaine põhjal (registreeritakse une- või radiaalarterilt) tsentraalse rõhulaine ülenevas aordis (Nichols, O'Rourke 1998). Pulsilaine registreerimise ja analüüsi abil saame hinnata tsentraalset vererõhku, sh perifeeriast (arterite hargnemiskohad, arterioolid) tagasi peegeldunud rõhulainete mõju tsentraalsele vererõhule, rõhulainete levikiirust, mis kõik iseloomustavad arteriaalse süsteemi jäikust. Lisaks saab arterite jäikust hinnata ka pulsirõhku arvutades ja arteri seina parameetreid määrates (ultraheli/kompuutertomograafiliselt). Sellele vaatamata on nüüdseks mitmed uuringud kinnitanud, et mitteinvasiivsed ja kergesti teostatavad pulsilaine registreerimisel baseeruvad meetodid (pulsilaine analüüs ja pulsilaine kiiruse määramine) sobivad nii arteriaalse süsteemi jäikuse kui ka endoteeli funktsiooni uurimiseks ka suuremahulistes rahvastiku- ja ravimiuuringutes (Wilkinson *et al.* 2002; Hayward *et al.* 2002; Wilkinson *et al.* 1998).

## Arterite jäikuse ja tsentraalse vererõhu olulisus hüpertensiooni korral

Paljud uuringud on kinnitanud, et hüpertensiooni tüsistuste tekkes ja prognoosi hinnates on esmatähtsad süstoolne vererõhk ja pulsirõhk (Black 1999; Benetos *et al.* 1998), eriti just vanemaelistel (Franklin *et al.* 2001b). Süstoolne vererõhk tõuseb vanuse kasvades peaaegu lineaarselt, diastoolne vererõhk kasvab kuni viienda dekaadini ja hakkab siis tasapisi langema (Franklin *et al.* 1997). Seega tõuseb

sellest eluperioodist alates pulsirõhk ja sageneb isoleeritud süstoolse hüpertensiooni esinemus (sagedamini üle 60-aastastel isikutel) (Franklin *et al.* 2001a). Isoleeritud süstoolse hüpertensiooni korral on märkimisväärselt tõusnud ka suurte arterite jäikus, vähem on suurenenud perifeerne resistentsus, mistõttu on need patsiendid ka kõrgema kardiovaskulaarse riskiga (Wilkinson *et al.* 2004). Samuti on nende haigete vererõhku normaliseerida tihti keeruline ning isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga haigete prognoos sõltub sellest, kui suurel määral süstoolne vererõhk normaliseeritakse (Staessen *et al.* 2000).

Süstoolset vererõhku mõjutavad kolm põhilist komponenti: vasaku vatsakese löögimaht, suurte arterite summutusfunktsioon ja arterite omadused, millest sõltub rõhulainete levimine ja tagasipeegeldumine (Nichols, O'Rourke 1998). Arteriaalne rõhulaine saab alguse süstolis ja levib perifeeriasse ning hakkab suurte arterite hargnemiskohadest ja perifeerse resistentsuse suurenedes tagasi peegelduma. Normaalses tingimustes suunatakse u 20–50% südame löögimahust süstoli jooksul otse perifeersesse tsirkulatsiooni, ülejäänud osa mahutatakse aordis ja suurtes arterites, venitades nende seinu ja salvestades energiat. Diastolis liigub aordis ja suurtes arterites olev veri salvestatud energia toimel perifeersesse tsirkulatsiooni. Sellise reservuaari- ja summutusfunktsiooni abil transformeeritakse tsentraalsetes arterites olev pulseeriv vool perifeersetes arterites peaaegu ühtlaseks vooluks (London 2005).

Arterite jäigenemise korral kahjustub suurte arterite summutusfunktsioon ning tõuseb tsentraalne süstoolne ja pulsirõhk otsese ja kaudse mehhanismi kaudu. Otsese mehhanismi korral tekitab vasakust vatsakesest jäika aorti paisatud veri suurema rõhulaine aordis. Kaudne mehhanism avaldub pulsilainete levimise suuremas kiiruses ja nende varasemas tagasipeegeldumises aorti. Noore terve inimese elastses veresoonekonnas peegeldub rõhulaine aordi algusosa tagasi alles diastolis, seevastu vananedes ja kardiovaskulaarsete haiguste korral jõuab peegeldunud rõhulaine ülenevasse aorti tagasi juba süstolis ja tõstab seal täiendavalt nii süstoolset vererõhku kui ka pulsirõhku (Schiffrin 2004). Kui noore inimese perifeerne ja tsentraalne pulsirõhk erinevad umbes 18–31%, siis vanuse kasvades väheneb see vahe pidevalt, kuni rõhud enam-vähem võrdsustuvad (Safar, Laurent 2003). Kõrge tsentraalse pulsi- ja süstoolse vererõhu korral areneb vasaku vatsakese hüpertroofia, mis suurendab müokardi hapnikuvajadust ja vähendab koronaarperfusiooni, kuna diastoolne vererõhk samal ajal langeb. Kuna kõrge pulsirõhk omakorda võimendab arterite kahjustusi, s.t endoteeli düsfunktsiooni ja arterite jäigenemist, tekib *circulus vitiosus*.

Arteriaalse süsteemi jäigenemine põhjustab hüpertensiooni mitme kardiovaskulaarse tüsistuse väljakujunemist (vasaku vatsakese hüpertroofia, müokardiinfarkt, ajuinfarkt, neerupu-

dulikkus). Kuna pulsiline registreerimisel baseeruvad meetodid on viimastel aastakümnetel teinud suure arenguhüppe, siis on ka neid meetodeid kasutatud kardiovaskulaarse riski uuringutes. Pulsiline analüüs võimaldab hinnata tsentraalset vererõhku ning seetõttu on üha kindlamalt selgumas, et perifeerse brahiaalarterilt mõõdetud vererõhuga võrreldes on tsentraalne aordi pulsirõhk nii vasaku vatsakese hüpertroofia väljakujunemisel (Saba *et al.* 1993), unearteri *intima-media* paksenemisel (Boutouyrie *et al.* 1999) kui ka üldise ja kardiovaskulaarse suremuse prognoosimisel olulisem (Safar *et al.* 1998).

On leitud, et aordis leviva pulsiline kiirus ja rõhulainete tagasipeegeldumise määr on samuti iseseisvad üldise ja kardiovaskulaarse suremuse prognoosijad nii essentsiaalse hüpertensiooniga haigetel, suhkruhaigetel kui ka neerupuudulikkusega haigetel (Guerin *et al.* 1999; London *et al.* 1996; Laurent *et al.* 2001). Lisaks ennustab pulsiline levikiirus aordis fataalse ajuinfarkti tekkimist essentsiaalse hüpertensiooniga haigetel (Laurent *et al.* 2003) ning kardiovaskulaarset riski nii üldpopulatsioonis (Willum-Hansen *et al.* 2006) kui ka vanemaalistel isikutel (Meaume *et al.* 2001). Arteriaalse jääkuse roll nooremate inimeste kardiovaskulaarse riski hindamisel pole praeguseks veel täiesti selge. Samas on kindlaid tõendeid selle kohta, et noorematel inimestel võiksid kardiovaskulaarset riski paremini peegeldada arterite omadused, millest sõltub rõhulainete tagasipeegeldumine, samal ajal kui vanemaaliste puhul on olulisemad pulsirõhk ja pulsiline levimise kiirus aordis (McEniery *et al.* 2005; Franklin *et al.* 2001b).

## Arterite funktsiooni modifitseerimine

Kuna arterite jääkus ja tsentraalne vererõhk on olulised kardiovaskulaarse riski markerid hüpertensiooni korral, siis ideaalne vererõhuvähenemine peaks langetama nii vererõhku kui ka arteriaalset jääkust kogu veresoonkonna ulatuses. Neerupuudulikkusega haigete ühes uuringus oli suremus madalam just uuringugrupis, kus anti-hüpertensiivne ravi langetas lisaks keskmisele arteriaalsele vererõhule ka arterite jääkust, võrreldes grupiga, kus alanes ainult vererõhk (Guerin *et al.* 2001). Vererõhku alandavad ravimid mõjutavad arteriaalset jääkust otseselt ja ka kaudselt. Kaudne toime on seotud keskmise arteriaalse vererõhu langetamisega, millega seoses väheneb ka arteriaalne jääkus. Otsese toime korral mõjuvad ravimid arteri seina komponentidele. Ravimite arteri jääkust vähendav toime on enam väljendunud pikemaajase manustamise korral. Vererõhust sõltumatu arterite jääkuse modifitseerumise korral mõjutavad ravimid arteri remodelleerumist ja/või endoteeli funktsiooni (Laurent *et al.* 2002; Cockcroft *et al.* 1995). Endoteeli funktsiooni parandavad

ravimid soodustavad eelkõige NO sünteesi endoteelirakkudes. Arteri soodne remodelleerumine tähendab kollageeni hulga vähenemist ja elastiini/kollageeni suhte tõusmist arteri seinas, kollageeni ja elastiini glükosüülumise blokeerimist, *intima-media* paksuse vähenemist ja silelihasrakkude ning ekstratsellulaarse maatriksi vaheliste kontaktide optimeerimist. Nüüdseks on näidatud, et endoteeli funktsiooni ja arterite jääkust mõjutavad järgmised ravimigrupid: nitraadid, statiinid, diureetikumid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiini retseptori blokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, aldosterooni antagonistid, fosfodiesteraasi inhibiitorid, beeta-blokaatorid, glükosüülitud lõpp-produktide tekke blokaatorid ja põletikuvastased ravimid (Wilkinson *et al.* 2004; McEniery *et al.* 2004; Schiffrin 2004; Booth *et al.* 2004). Lisaks parandavad arterite funktsiooni ka elustiili muutused, eelkõige füüsilise aktiivsuse tõus ja soola piiratum tarbimine (Tanaka, Safar 2005). Siiski peab rõhutama, et eespool nimetatud ravimid pigem aitavad pidurdada arteriseina struktuursete muutuste arengut kui kõrvaldada juba tekkinud muutusi.

Kuna pulsilainel põhinev meetodika on suhteliselt uus ja innovatiivne, pole enamikus varem läbi viidud suuremahulistes ravimiuuringutes hinnatud vererõhuvähenemise toimet arterite jääkusele ja tsentraalsele vererõhule. Praeguseks on publitseeritud vaid üksikud uuringud, milles näidatakse ravimite erinevat toimet arterite jääkusele ja perifeersele ning tsentraalsele vererõhule (Asmar *et al.* 2001; Williams *et al.* 2006; Dhakam *et al.* 2006). On leitud, et vanema põlvkonna beeta-blokaatori atenolooli toime tsentraalsele vererõhule on oluliselt väiksem kui teistel ravimgruppidel (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiini retseptori blokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid) (Williams *et al.* 2006; Dhakam *et al.* 2006), kuigi toime perifeersele vererõhule on sarnane. Seetõttu arvatakse, et atenolooli vähesema kardiovaskulaarse riski langetava toime põhjuseks (Dahlof *et al.* 2002; Dahlof *et al.* 2005) teiste ravimitega võrreldes on tema kesine mõju tsentraalsele vererõhule (Lindholm *et al.* 2005; Wilkinson *et al.* 2006). Arvatakse, et atenolool isegi soodustab rõhulainete tagasipeegeldumist perifeeriast ülenevasse aorti, mis toob kaasa tsentraalse süstoolse vererõhu tõusu kahe mehhanismi kaudu. Esiteks, kuna atenolool vähendab südame löögisagedust, siis perifeeriast tagasi peegelduvate lainete mõju tsentraalsele vererõhule suureneb; teiseks, kuna atenoloolil pole perifeerset vasodilateerivat efekti, kiireneb samuti rõhulainete tagasipeegeldumine (Williams *et al.* 2006; Wilkinson *et al.* 2006). Siiski, vaatamata esialgsetele huvitavatele tulemustele ja intrigeerivatele hüpoteesidele, on hädavajalik läbi viia täiendavaid suuremahulisi uuringuid, et neid aspekte kinnitada.

## Kokkuvõte

Kliinilise ja prekliinilise teaduse pidev areng võimaldab meil tänapäeval paremini mõista ka veresoonte kahjustuse patofüsioloogiat. Samuti annab uute efektiivsete mitteinvasiivsete meetodite kiire levik võimaluse hinnata kardiovaskulaarsüsteemi haiguste korral esinevaid subkliinilisi muutusi veresoontes. Endoteeli funktsioon ja arterite jäikus on kesksed patogeneetilised ja kliinilist kulgu määravad protsessid enamiku südame- ja veresoonehaiguste (sh kõrgvererõhutõbi) korral. Arterite funktsiooni hindamine võimaldab meil avastada subkliinilisi kahjustusi arterites, neid leevendada või ära hoida ning suunata ravi spetsiifiliselt haiguse arengu ja progressiooni võtmeprotsessidele. Ülaltoodud tuleks arvestada nii hüpertensiooni ennetuses kui ka ravis.

## Kirjandus

- Asmar RG, London GM, O'Rourke ME *et al.* Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–926.
- Benetos A, Rudnicki A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560–564.
- Black HR. The paradigm has shifted, to systolic blood pressure. *Hypertension* 1999; 34: 386–387.
- Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK *et al.* Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation* 2004; 109: 1718–1723.
- Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P *et al.* Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999; 100: 1387–1393.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
- Chowienzyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR *et al.* Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992; 340: 1430–1432.
- Cockcroft JR, Chowienzyk PJ, Brett SE *et al.* Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067–1071.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin *et al.* Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214–219.
- Farouque HMO, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 445–454.
- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND *et al.* Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001a; 37: 869–874.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND *et al.* Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354–360.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA *et al.* Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001b; 103: 1245–1249.
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B *et al.* Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–992.
- Hayward CS, Kraidly M, Webb CM *et al.* Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. A clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 521–528.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206.
- Laurent S, Kingwell B, Bank A *et al.* Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002; 15: 453–458.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ *et al.* Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600–608.
- London GM. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 19S–22S.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A *et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–663.
- McEniery CM, Schmitt M, Qasem A *et al.* Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305–310.
- McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A *et al.* Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753–1760.
- Meaume S, Benetos A, Henry OF *et al.* Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046–2050.
- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, experimental and clinical principles, 4th edition, 1998; pp. 450–476, Arnold, London.
- O'Rourke MF. Vascular mechanics in the clinic. *J Biomech* 2003; 36: 623–630.
- Saba PS, Roman MJ, Pini R *et al.* Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1873–1880.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B *et al.* Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735–738.
- Safar ME, Laurent P. Pulse pressure and arterial stiffness in rats: comparison with humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1363–1369.
- Schiffriin EL. Vascular stiffening and arterial compliance. Implications for systolic blood pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 39S–48S.



34. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG *et al*. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872.
35. Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1508–1512.
36. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–954.
37. Tanaka H and Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens* 2005; 18: 137–144.
38. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–549.
39. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004; 44: 112–116.
40. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM *et al*. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998; 16: 2079–2084.
41. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H *et al*. Pulse-wave analysis. Clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 147–152.
42. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Atenolol and cardiovascular risk: an issue close to the heart. *Lancet* 2006; 367: 627–629.
43. Williams B, Lacy PS, Thom SM *et al*. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
44. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C *et al*. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–670.

# Kellele ravi beeta-blokaatoritega?

Tiia Ainla, TÜ kardioloogiakliinik

**H**üpertensiooni ravi peamiseks eesmärgiks on vähendada üldist kardiovaskulaarset riski. Seetõttu tuleb lisaks vererõhu efektiivsele ravile mõjutada riskitegureid ja ravida kaasuvaid haigusi. Euroopa ja ka Eesti hüpertensiooni ühingute hüpertensiooni ravijuhiste alusel sobivad antihüpertensiivse ravi alustamiseks viis ravimrühma: diureetikumid, beeta-blokaatorid ( $\beta$ -blokaatorid), kaltsiumkanali blokaatorid (Ca-kanali blokaatorid), angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKE-inhibiitorid) ja angiotensiin II retseptori blokaatorid (AT II blokaatorid). Viimastel aastatel on mitmed uuringud seadnud kahtluse alla  $\beta$ -blokaatorite kasutamise esmavaliku ravimina tüsistumata hüpertensiooni korral. Käesoleva artikli eesmärgiks on anda ülevaade, millistel patsiendirühmadel tuleks eelistada  $\beta$ -blokaatorite kasutamist hüpertensiooni ravis.

## Sissejuhatus

$\beta$ -blokaatoreid kasutatakse hüpertensiooni ravis juba aastakümneid. Kõigepealt kasutati neid koronaarhaiguse raviks. Uuringud on kinnitanud  $\beta$ -blokaatorite kasutamisel müokardiinfarkti ja stenokardia ravitulemuste paranemist. Samuti leiti selle ravimrühma vajalikkus tahhüarütmiate ravis. Need tulemused viisid kliinitsiste mõttele, et kui  $\beta$ -blokaatorid on efektiivsed koronaarhaiguste teiseses preventioonis, siis võiksid nad olla efektiivsed hüpertensiivsetel patsientidel ka esimeses preventioonis (1). See oli loogiline hüpotees, mis seletab  $\beta$ -blokaatorite suurt populaarsust 1980. aastatel antihüpertensiivse ravimrühmana diureetikumide kõrval. 1993. aastal üllitas Ameerika Ühendriikide hüpertensiooni rahvuslik ühiskomitee V hüpertensiooni ravijuhendi, kus diureetikume ja  $\beta$ -blokaatoreid eelistati teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, kuna randomiseeritud kliiniliste uuringute alusel vähendasid need tõhusalt kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust (2). 1997. aasta ravijuhistes diureetikume ja  $\beta$ -blokaatoreid enam ei eelistatud (3). Euroopa ja ka Eesti hüpertensiooni ühingute ravijuhistes on  $\beta$ -blokaatorid olnud esmavaliku ravimrühmi teiste antihüpertensiivsete ravimrühmade kõrval (4, 5).

Viimasel ajal on seatud kahtluse alla  $\beta$ -blokaatorite efektiivsus esmavaliku ravimina tüsistumata hüpertensiooni puhul.

## Uuringud, mis seavad kahtluse alla beeta-blokaatorite tõhususe kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel

1998. a. avaldasid Messerli jt ülevaateartikli, kus hinnati hüpertensiooniga üle 60-aastastel patsientidel  $\beta$ -blokaatorite mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ning üldsuresmusele, võrreldes diureetikumidega. Leiti, et vaadeldud tulemusnäitajate preventioonis on efektiivsemad diureetikumid. Sellest järeldati, et erinevalt diureetikumidest ei peaks  $\beta$ -blokaatorid olema esmavaliku ravimid tüsistumata essentsiaalse hüpertensiooniga eakatel patsientidel, kuni ei ole tõendatud muud (6). Carlberg jt uurisid hüpertoonikutel atenolooli mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele. Selle uuringu tulemuste põhjal seati kahtluse alla atenolooli sobivus esmavaliku ravimina hüpertensiooni ravis ja referentsravimina hüpertensiooni uuringutes, sest võrdluses platseeboga ei leitud atenolooli rühma ravitulemustes (kardiovaskulaarne suremus ja haigestumus) erinevust, vaatamata vererõhu langusele (7). Enim tähelepanu on saanud 2005. a Lindholmi jt avaldatud meta-analüüs, mille põhitulemuseks oli, et  $\beta$ -blokaatorid kahanavad ajuinfarkti riski vähem kui teised antihüpertensiivsed ravimid ning seetõttu ei tohiks need hüpertensiooni ravis olla esmavaliku ravimrühmaks (8). Selle uuringu tulemuste ja nende põhjuste ning neist tulenevate järelduste üle on palju diskuteeritud, millest tuleb juttu edaspidi.

## Beeta-blokaatorite toimemehhanismid ja kõrvaltoimed

Beeta-blokaatorite antihüpertensiivne efekt avaldub südame minutimahu (SMM) vähenemises (negatiivne kroono-, ino- ja dromo-



troopne efekt), reniini vabanemise inhibeerimises, presünaptiliste alfa-adrenoretseptorite blokaadis ja kesknärvisüsteemi sümpaatilise aktiivsuse vähenemises. Peab rõhutama, et  $\beta$ -blokaatorid on heterogeenne ravimrühm, millesse kuuluvad ravimid erinevad üksteisest kardioselektiivsuse, seemise sümpatomimeetilise toime, lipiidlahustuvuse, metaboolsete mõjude ja toime poolest endoteelile. Seetõttu ei ole nende vererõhku alandav toimemehhanism ja kõrvaltoimete profiil ühesugune. Mitmed uuringud on näidanud  $\beta$ -blokaatorite erinevat toimet hemodünaamikale, võrreldes teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Teada on, et vererõhk ei ole ühesugune kogu arteriaalse puu ulatuses – see on madalam tsentraalselt aordis ja kõrgem perifeersetes arterites. Ravi  $\beta$ -blokaatoritega vähendab perifeerset, kuid ei vähenda tsentraalset vererõhku sama palju kui AKE-inhibiitorid, diureetikumid ja Ca-kanali blokaatorid (9), mida peetakse üheks  $\beta$ -blokaatorite halvema ravitulemuse põhjuseks. Vasaku vatsakese hüpertroofia vähenemine on tihedalt seotud just tsentraalse, mitte aga perifeerse vererõhuga (10). See võiks seletada  $\beta$ -blokaatorite väiksemat mõju hüpertroofia vähendamisele, võrreldes teiste antihüpertensiivsete ravimitega (11).

$\beta$ -blokaatorite kõrvaltoimed on seotud peamiselt kolme mehhanismiga: silelihaste toonuse tõus, kardiaalsed toimed ja toime kesknärvisüsteemile. Viimasel ajal on enim tähelepanu pööratud just  $\beta$ -blokaatorite negatiivsele toimele veresuhkru ja lipiidide profiilile, mis mõlemad suurendavad kardiovaskulaarse haigestumise riski. Eriti kõrge on diabeedi kujunemise risk siis, kui  $\beta$ -blokaatoreid kasutatakse koos tiasiid-diureetikumidega (12). Negatiivseid metaboolseid toimeid peetakse üheks võimalikuks seletuseks, miks ravi tulemused on kesised. Vasodilateerivate omadustega karvediloolil ja nebivoloolil puuduvad negatiivsed metaboolsed efektid, samuti esineb neil vähem muid ebasoodsaid kõrvaltoimeid. Nad põhjustavad harvem Raynaud' sündroomi, väiksemat pulsisageduse ja füüsilise töövõime langust (13, 14, 15). Kuigi atenolool kui vesilahustuv  $\beta$ -blokaator annab vähem kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, peetakse tema madalamat lipiidlahustuvust vatsakese virvendusarütmia ärahoidmise seisukohast halvemaks, sest see sõltub ravimi kontsentratsioonist kesknärvisüsteemis (16). Erinevalt teistest kardioselektiivsetest  $\beta$ -blokaatoritest ei avalda atenolool positiivset toimet veresoonte funktsioonile, vaatamata efektiivsele perifeerse vererõhu langetajana (17).

Seega,  $\beta$ -blokaatorite toimemehhanismid ja kõrvaltoimete profiil on erinevad ning ühe konkreetse toimeaine alusel tehtud järeldusi ei saa üldistada kogu ravimrühmale, mida peab arvestama uuringute tulemusi hinnates. Seetõttu on Lindholmi jt järeldused saanud argumenteeritud kriitika osaliseks. Sellesse meta-analüüsi kaasatud 13 uuringust kasutati kaheksas atenolooli, kolmes atenolooli või muud  $\beta$ -blokaatorit (propranolool, metopro-

lool) ja kahes muud  $\beta$ -blokaatorit (propranolool, oksprenolool). Hiljutistest suurematest hüpertensiooni uuringutest olid kaasatud need, milles kasutati  $\beta$ -blokaatoritest atenolooli: ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) ja LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) (19, 20). Lisaks olid meta-analüüsi haaratud uuringud väga heterogeensed (iseäranis varieerus patsientide vanus) ning olulisi uuringuid oli välja jäetud (18). Arvestades eelnevat, ei saa nende uuringute alusel teha järeldusi kõigi  $\beta$ -blokaatorite kohta.

## Antihüpertensiivse ravi eesmärk ja ravimrühma valik

Peab rõhutama, et hüpertensiooni ravijuhendite alusel on ravi peamiseks eesmärgiks vähendada üldist kardiovaskulaarset riski ning seetõttu tuleb lisaks vererõhu efektiivsele ravile mõjutada kõiki teisi riskitegureid ning ravida teisi kaasuvaid haigusi. Antihüpertensiivse ravi peamine kasu seisneb just vererõhu alandamises. Seetõttu patsientidel, kelle vererõhk on ohjatud, ei ole vaja ravimit vahetada. Kuna vererõhu normaliseerimiseks tuleb enamiku patsientide puhul kasutada mitut ravimit, siis on esmavaliku ravimrühma määratlemine tegelikult tähenduse kaotanud (4, 5).

## Beeta-blokaatorid ja vanus

Eakatel essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel esineb sageli madal SMM ja tõusnud süsteemne vaskulaarne resistentsus (21). Seega, eakamatel patsientidel on antihüpertensiivse ravi eesmärgiks säilitada SMM ja langetada vaskulaarset resistentsust. Enamik antihüpertensiivsete ravimeid, kaasa arvatud diureetikumid, vähendavad vaskulaarset resistentsust, säilitades SMM-i. Traditsioonilised mittevasodilateerivate omadustega  $\beta$ -blokaatorid vähendavad arteriaalset vererõhku, langetades samal ajal SMM-i, kuid süsteemne vaskulaarne resistentsus ei muutu või isegi tõuseb (13). On näidatud, et pärast viieaastast ravi atenolooliga jääb SMM langenuks ja süsteemne vaskulaarne resistentsus võrreldes ravieelse tasemega tõuseb (22). Samuti on traditsioonilised  $\beta$ -blokaatorid vähem efektiivsed patsientidel, kellel domineerib vererõhu süstoolne komponent nende negatiivse kronotroopse efekti tõttu. Nimelt võib pulsisageduse vähenemine põhjustada pulsirõhu tõusu suurenenud löögimahu tõttu. Järelikult, eakatel patsientidel võime mittevasodilateerivaid  $\beta$ -blokaatoreid kasutades saada soovitud vastupidise efekti. Samas, vasodilateerivate omadustega uue põlvkonna selektiivsel  $\beta$ -blokaatoril nebivoloolil ja mitteselektiivsel karvediloolil on näidatud süsteemset resistentsust vähendavat ja SMM-i säilitavat toimet (13, 14, 15). Briti hüpertensiooni ühing soovib kasutada üle 55-aastastel hüpertensiooniga patsientidel või

musta rassi esindajatel, kellel teadaolevalt esineb sagedamini madalam reniini kontsentratsioon kui noorematel või valgest rassist patsientidel, Ca-kanali blokaatoreid ja diureetikume, mis ei inhibeerii reniini sünteesi (23).

## Beeta-blokaatorid ja kaasuvad haigused

Kliiniliste randomiseeritud uuringute põhjal on  $\beta$ -blokaatorid esmavaliku ravimrühmaks üksi või koos teiste ravimitega hüpertoonikutel, kes on põdenud müokardiinfarkti, kellele esineb koronaarhaigus, tahhüarütmiaid, südamepuudulikkus või südame suure minutimahuga kaasnevaid seisundeid (4, 5, 23, 24, 25, 26).  $\beta$ -blokaatorid sobivad hästi hüperkineetilise hüpertensiooniga patsientidele, ka neile, kel kaasuvad migreen või ärevushäire. Samuti võivad neid kasutada rasedad, sest neil ravimitel pole leitud loodet kahjustavaid toimeid (27).  $\beta$ -blokaatoreid tuleb ettevaatusega kasutada perifeersetes arterites ateroskleroosiga, bronhiaalastma ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide puhul, samuti glükoosi tolerantsuse häirete ja atrioventrikulaarse blokaadi esinemise korral. Suhkurdiabeediga haigetel peetakse renoprotektsiooni eesmärgil otstarbekaks esmavaliku preparaadina kasutada AKE-inhibitorit või AT II blokaatorit. Siiski, kõige tähtsam on vererõhku normaliseerida, rakendades vajadusel ravimeid kombineerituna (4, 5).

## Kokkuvõte

Kõige olulisem antihüpertensiivses ravis on ohjata vererõhku, mille saavutamiseks peab sageli kasutama mitut ravimit.  $\beta$ -blokaatorid on ja jäävad üheks ravimrühmaks viiest antihüpertensiivsest ravimrühmast. Hiljutised uuringud näitavad, et atenolool on antihüpertensiivses ravis teatud tüsistuste ärahoidmisel vähem efektiivne kui teised ravimid. Arvestades teatud  $\beta$ -blokaatorite negatiivset metaboolset toimet, peab rangelt jälgima veresuhkru ja lipiidide profiili.  $\beta$ -blokaatorid ei peaks olema esmaseks valikravimiks komplitseerumata hüpertensiooni puhul enamikul eakatest patsientidest. Samas on nad kindlasti näidustatud patsientidel, kellel kaasuvad müokardiinfarkt, stenokardia, krooniline südamepuudulikkus või tahhüarütmiaid.

## Kirjandus

1. Beevers DG. The end of  $\beta$  blockers for uncomplicated hypertension. *Lancet* 2005; 366: 1510–1512.
2. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154–183.
3. Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–2446.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
5. Eesti Hüpertensiooni Ühing. Eesti Hüpertensiooni Ühingu ja Eesti Kardioloogide Seltsi arteriaalse hüpertensiooni juhised. *Vererõhk* 2004; 1: 12–59.
6. Messerli HF, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly?: a systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903–1907.
7. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684–1689.
8. Lindholm LH. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
9. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–123.
10. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/ inadapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623–1630.
11. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schneider RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–46.
12. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563–1574.
13. Messerli FH.  $\beta$  blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol* 2004; 93 (suppl): 7B–12B.
14. Hollenberg NK. The role of  $\beta$ -blockers as a cornerstone of cardiovascular therapy. *Am J Hypertens* 2005; 18: 165S–168S.
15. Weber MA. The role of the new  $\beta$ -blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 169S–176S.
16. Ablad B, Bjurö T, Björkman JA, Edström T, Olsson G. Role of central nervous beta-adrenoreceptors in the prevention of ventricular fibrillation through augmentation of cardiac vagal tone. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (suppl): 165.
17. Taddei S, Virdis A, Buralli S *et al.* Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide dependent vasodilatation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1–8.
18. Khan N, McAlister FA.  $\beta$  blockers for the treatment of primary hypertension. *Lancet* 2006; 367: 208.
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
20. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
21. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Ventura HO, Dunn FG, Galde LB, Frohlich ED. Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intavascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *Lancet* 1983; 2: 983–986.
22. Lund-Johansen P. Haemodynamic consequences of long-term beta-blocker therapy: a 5-year follow-up study of atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1979; 1: 487–495.
23. Williams B, Poulter NR, Brown MJ *et al.* British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634–640.
24. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.  $\beta$  blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–1737.
25. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
26. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
27. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332–1336.



# Ambulatoorne vererõhumonitooring lastel ja noorukitel

Lagle Suurorg, Eesti kardioloogiainstituut

## Sissejuhatus

Südame ja veresoonkonna haigused on peamisi haigestumise ja suremuse põhjusi täiskasvanute seas kõikides arenenud riikides, sh Eestis. Paljud epidemioloogilised vererõhu uuringud on näidanud, et vererõhu taseme järgi lapseas saab ennustada täiskasvanuea vererõhu taset (1, 2). Vererõhu täpselt mõõtmiseks tuleb kasutada standardiseeritud protokolle, mis võimaldab võrrelda vererõhku eri populatsioonides. Eestis on olemas juhised laste vererõhu mõõtmiseks (3), kuid puuduvad laste ja noorukite vererõhu normatiivid. Kirjanduses on viiteid, et normatiivide väljatöötamisel ei ole järgitud ühtset metodoloogiat ka kõige levinumas ja enim kasutatavas väljaandes – USA 1987. a juhendis laste vererõhu mõõtmiseks (4). Samu metodoloogilisi puudusi on V. H. Koch 2003. aastal (5) leidnud ka USA 1996. a juhiseist laste vererõhu mõõtmiseks (6) ja Euroopa pediatrilise vererõhu normidest (7). Metodoloogilised puudused on seotud lapseas läbiviidavate epidemioloogiliste uuringute mitme probleemiga (eelkõige õige manseti valik, väljaõppinud töötajate uuringusse kaasamata jätmine, lastele sobilike automaatsete vererõhuaparaatide puudumine jpm).

Enam kui 30 aasta eest alustati vererõhu mitteinvasiivse uuringuga, mis on tuntud kui ambulatoorne vererõhumonitooring (AVRM). Praegusel ajal on kasutusel rohkem kui 25 tüüpi kompaktsed ja täisautomaatseid mõõteaparaate (8), mis sobivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

Ambulatoorsest vererõhumonitooringust on saanud laialt kasutatav uurimismeetod südame löögisageduse ja vererõhu uurimisel ka lastel ja noorukitel (9). AVRM aitab vähendada traditsioonilise kliinilise vererõhumõõtmise puudujääke, kuna mõõdetakse korduvalt, tulemused peegeldavad vererõhu kui püsiva hemodünaamilise tunnuse pidevust, mõõtmisi viiakse läbi lapse/nooruki tavapärasel keskkonnas ärkveloleku ja une ajal. AVRM annab võimaluse

hinnata 24 tunni jooksul toimuvaid vererõhu muutusi ja vajadusel ravimite toimet.

## Näidustused AVRM-i kasutuseks laste ja noorukite puhul

- AVRM on näidustatud
- valge kitli hüpertensiooni määramiseks
- piiripealse hüpertensiooni puhul
- öise hüpertensiooni kindlakstegemisel
- ravimresistentse hüpertensiooni juhtudel
- antihüpertensiivse ravi määramisel
- rasedusaegse hüpertensiooni hindamiseks noorukieas naisel
- hüpotensiooni täpsustamiseks
- hüpertensiooni suhtes koormatud pärlükusega asümptomaatiliste laste ja noorukite uurimisel
- adipoosete ja I tüüpi diabeedihaigete kompleksel uurimisel
- krooniliste neeruhaigustega isikute kompleksel uurimisel

AVRM-i on soovitatud läbi viia asutustes, kus on pediatrilise hüpertensiooniga tegelevad spetsialistid.

## AVRM-i meetodika

Uuringu eel täpsustatakse lapse/nooruki vanus, mõõdetakse pikkus ja kaal ning vererõhk traditsioonilisel meetodil elavhõbeda sfügmomanomeetriga vastavalt juhisele (3). Oluline on patsienti/uuritavat põhjalikult juhendada ja talle selgitada uuringuaegseid kohustusi, mis on toodud tabelis 1. Väiksemate laste puhul õpetatakse välja ka lapsevanem.

Hoida kätt liikumatult ja lõdvestatult iga mõõtmise ajal
Päeval mõõtmisel hoida kätt umbes südame kõrgusel
Vältida raskeid pingutusi uuringu ajal, muu tavaline aktiivsus on lubatud
Märkida päevikusse detailsetl üles päevased juhtumid (ravimi võtmine, söögiaeg, lamamine päeval, ärritumine vmt)
Märkida päevikusse uuringu ajal tekkinud sümptomid
Märkida päevikusse voodisse mineku ja tule kustutamise kellaeg
Märkida päevikusse voodist tõusmise kellaeg
Märkida päevikusse öiste ärkamiste korrad ja kellaajad ning une kvaliteet
Osata aparati välja lülitada, kui tekib valu (käes) või aparat ei tööta korralikult

Väljaõppinud öde valmistab ette aparadi (iga mõõtmise eel vahetatakse aparadi akud ja kontrollitakse, et eelmine uuring on kustutatud), valib õige manseti ning asetab selle uuritava paremale käsivarrele. Manseti voolik ühendatakse aparadiga ja aparat riputatakse kaela või kinnitatakse rihmaga vöole. Mõõdetakse vastavalt uurija poolt valitud protokollile: kõige sagedamini kasutatakse päeval ajal mõõtmisi iga 15–20 minuti järel ja öisel ajal iga 30 minuti järel.

## AVRM-i andmete analüüs

Arvestades vähemalt kaheksatunnise uneajaga, tuleb ööpäeva kohta 64–80 mõõtmist. Analüüsist jäetakse välja ebaõnnestunud mõõtmised. Laste ja noorukite uuringutel on leitud 11–27% ebaõnnestunud mõõtmisi (10), Eesti andmetel kuni 9% (11).

AVRM-i andmeid analüüsib metoodikat tundev arst. Selleks sisestatakse andmed personaalarvutisse, asjakohase tarkvara abil saadakse viimistlemata tulemused ning analüüsitakse neid. Eraldi analüüsitakse süstoolse ja diastoolse vererõhu näitajaid ja pulsirõhku.

Analüüsi tulemusena saadakse:

- ööpäevaste, päevaste ja öiste vererõhkude ning pulsirõhkude keskmised väärtused;
- keskmised vererõhud normatiividega võrreldes. Päevase perioodi tulemuste võrdluseks võib kasutada normatiividena vanusele-soole ja pikkusele vastavat vererõhu 95-t protsentiili, mis on välja töötatud USA-s (6) ning mis on ära toodud ka Eesti juhistes (3). Öise vererõhu normiks on kirjanduses võetud normotensiivsete isikute jaoks soovituslik rõhk 120/70 mm Hg (12). Soovitatav on ööpäevase, päevase ja öise AVRM-i keskmisi tulemusi täiendavalt võrrelda meetodisidusate normatiividega (13), mis on esitatud tabelis 2.

Pikkus (cm) (n)	24 tunni protsentiilid mm Hg		Päevase aja protsentiilid mm Hg		Öise aja protsentiilid mm Hg	
	50%	95%	50%	95%	50%	95%
Poeglapsed						
120 (33)	105/65	113/72	112/73	123/85	95/65	104/63
130 (62)	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140 (102)	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150 (108)	109/65	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160 (115)	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170 (83)	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180 (69)	120/67	130/77	124/73	137/85	107/56	122/67
Tütarlapsed						
120 (40)	103/65	113/73	111/72	120/84	96/55	107/66
130 (58)	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140 (70)	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150 (111)	110/66	122/76	115/73	129/84	100/55	112/66
160 (156)	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170 (109)	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180 (25)	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

n – uuritud isikute arv pikkusgrupis. Allikas: Soergel jt 1997.

**Tabel 1.**  
**Patsiendi kohustused**  
**ambulatoorse**  
**vererõhu-**  
**monitooringu ajal.**

**Tabel 2.**  
**Ambulatoorse**  
**vererõhumoni-**  
**tooringu vererõhu-**  
**normid sõltuvalt**  
**soost ja keha-**  
**pikkusest.**

Esitatud AVRМ-normid on välja töötatud Kesk-Euroopa laste andmete põhjal ja peaksid sobima ka Eesti laste/noorukite hindamiseks. Piiranguteks nende kasutamisel on asjaolu, et puuduvad normid üle 180 cm pikkuste noorukite jaoks.

- Arvutatakse vererõhu koormus – protsent vererõhu mõõtmistest teatud perioodil (päeval, öösel), mis ületavad indiviidile vastava normi 95. protsenti. Kuna normatiiv on juba arvesse võtnud uuritava vanuse, soo ja pikkuse, siis saab ilma edasise statistilise arvestusega kohe võrrelda erinevaid patsiente. Vererõhu koormuse kasutamine on piiratud juhtudel, kui koormus ületab 100% (pea kõik mõõtmistulemused ületavad normi).
- Arvutatakse süstoolse ja diastoolse rõhu keskmine öine langus protsentides võrreldes päevaste keskmiste vererõhkudega. Öine vererõhu langus peab olema 10% või rohkem ja sellist olukorda nimetatakse langetamiseks (*dipping*) ning isikut langetajaks (*dipper*). Mittelangetamine (*non-dipping*) on olukord, kus öine vererõhk alaneb päevasega võrreldes vähem kui kümme protsenti; isik on vastavalt mittelangetaja (*non-dipper*). Lastel on mittelangetamist seostatud erinevate haigustega (neeruhaiguste lõppstaadium, neeru transplantatsiooni järgne seisund, insuliinsõltuv diabeet) (9), kuid see võib olla mõjutatud ka vegetatiivsest närvisüsteemist.

Vererõhu koormuse ja öise vererõhulanguse jaoks puuduvad "normaalsed" pediaatrilised väärtused, mistõttu on vaja edasisi uuringuid (9).

- Fourier' analüüsi teel transformeeritakse vererõhu keskmised väärtused sagedusnäitajateks. Tarkvara võimaldab saada järgmised parameetrid:
  - varahommikuse rõhutõusu alguse ja lõpu (ehk kestuse),
  - maksimaalse rõhutõusu aja ja taseme.

Laste ja noorukite uuringutel ei ole nendele näitajatele nii palju tähelepanu pööratud kui täiskasvanute hüpertensiooni ja südamehaiguste puhul.

- Vererõhu variaabluse hindamine: tarkvara arvutab kindla valemi järgi keskmise süstoolse ja diastoolse rõhu variaabluse (muutlikkuse) ehk standard-deviatsiooni (SD). Mida suurem on standard-deviatsioon, seda suurem on muutlikkus. Täiskasvanutel on vererõhu normi <140/90 mm Hg juures päevase aja SD <17,0/13,0 mm Hg ja öise aja SD <13,0/10,0 mm Hg (14). Vererõhu muutlikkus on seotud uuritava isiku füüsilise aktiivsuse ja vaimse pingega (15). Lastel ja noorukite vererõhu variaabluse jaoks kindlaid normatiive ei ole, seetõttu vaadeldakse kõikumisi keskmiste SD-de suhtes.

AVRM ei anna täpseid tulemusi rütmihäirete korral (kodade virvendusarütmia, sagedad ekstrasistolid, supraventrikulaarne tahhükardia), sest vererõhu ja pulsisageduse loogika on oluliselt muutunud. Rütmihäirete kahtlus tekib tavaliselt juba uuringu eel vererõhku mõõtes (16).

## Kirjandus

1. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989; 84(4): 633–641.
2. Gillman MV, Ellison RC. Childhood prevention of essential hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40(1): 179–194.
3. Suurorg L, Tur I. Kõrgenenud vererõhk. Rmt: Kooliarsti juhis mittenakkuslike haiguste riskitegurite avastamiseks. Tallinn 2001: 13–16.
4. Rosner B, Prineas RJ, Loggie JM, Daniels SR. Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex and age, in the United States. *J Pediatrics* 1993; 123 (6): 871–886.
5. Koch VH. Casual blood pressure and ambulatory blood pressure measurement in children. *San Paulo Medical Journal* 2003; 121; 2: 85–89.
6. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a Working Group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996; 98 (4 Pt 1): 649–658.
7. De Man SA, André JL, Bachmann H *et al*. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertension* 1991; 9(2): 109–114.
8. O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension*. 1995; 26(5): 835–842.
9. Sorof J, Portman RJ. Ambulatory blood pressure monitoring in the pediatric patient. *The Journal of Pediatrics* 2000; 136(5): 578–586.
10. Portman RJ, Yetman RJ, West MS. Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children. *Journal of Pediatrics* 1991; 118: 842–849.
11. Suurorg L, Shor R, Uibo K. Diurnal blood pressure patterns and blood pressure load in adolescents. *Papers on Anthropology XIII, Tartu 2000: 248–260*.
12. Mansoor GA, Ademola Abiose, White WB. Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Technique and Application in the Study of Cardiac Dysfunction and Congestive Heart Failure. *CHF* 7(6), 2001. <http://www.medscape.com/viewarticle/41816>
13. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellerman J, Holl R *et al*. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1141 subjects. *The Journal of Pediatrics* 1997; 130 (2): 178–184.
14. User Manual Ambulatory 24 hour Blood Pressure Monitor System Mobil-O-Graph®. I.E.M.GmbH for Mobil-O-Graph 1998: 99–106.
15. Mancia G, Parati G. Experience with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hypertension. *Am Heart J* 1988; 116: 1134–1140.
16. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group Report On Ambulatory Blood Pressure Monitoring U. S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 92–3028, Reprinted February 1992.

See kirjutis on valminud ETF grandiprojekti nr 4683 toel.

# Ambulatoorse vererõhu- monitooringu tulemustest lastel

Lagle Suurorg, Eesti kardioloogiainstituut



## Sissejuhatus

Südamere-veresoonkonna haigused (SVH) on peamised surma põhjustajad majanduslikult arenenud riikides ja kiirelt sagedev põhjus arengumaades. Üheks peamiseks SVH riskiteguriks on kõrge vererõhk. SVH riskitegurite, sh ka hüpertensiooni algus lapseas on tõendatud paljude rahvusvaheliste uuringutega, kus hüpertensiooni esinemissageduseks lapseas on saadud 1–5% (1, 2). Nii SVH riskitegurite kui ka hüpertensiooni esinemissagedus ja nende dünaamika on teada ka Eestis (3, 4). Eestis esines rohkem kui 33 000-st uuritud 10–15 aasta vanusest kooliõpilasest süstoolset hüpertensiooni maakonniti 0–18%-l, diastoolset hüpertensiooni 0–13,6%-l ja ühtaegu mõlema vererõhu kõrgenemist 0–13,6%-l. Hüpertensiooni esinemissagedus on piirkonniti kõrgem kirjanduses esitatust ning selle objektiivseid ja subjektiivseid põhjusi on analüüsitud varasemates töödes (5).

Hüpertensiooni hindamiseks on traditsiooniliselt kasutatud vererõhu mõõtmist arsti kabinetis. Saadud tulemused on üsna varieeruvad, sõltuvad mõõtjast, patsiendi närvisüsteemi seisundist, kasutatud aparatuurist jpm (6, 7). Ambulatoorne vererõhumonitooring (AVRM) on meetod, mida kasutatakse laialdaselt täiskasvanute hüpertensiooni käsitlemisel ja mida on hakatud üha enam kasutama ka laste ja noorukite puhul (8, 9, 10, 11).

## Uuringu eesmärgid

1. Ööpäevase vererõhumonitooringuga teha kindlaks kõrgenenud vererõhu esinemissagedus 15–19 aasta vanustel noorukitel, kellel on varasemal ambulatoorsel mõõtmisel täheldatud kõrgenenud vererõhku.
2. Võrrelda vererõhu ööpäevast muutlikkust (variablust) (VRM) kõrgenenud ja normaalse vererõhuga noorukitel.
3. Teha kindlaks vererõhu väärtuste seosed vanuse, soo ning mõnede antropomeetriliste näitajatega, nagu kehamass, pikkus, kehamassi indeks (KMI), keha kompositsioon,

samuti vererõhu väärtuste sõltuvus hüpertensiooni koormatud pärilikkusest või selle puudumisest, samuti kaasuvatest südame ja veresoonkonna haiguste riskiteguritest (adipoosus ja I tüüpi diabeet).

## Uurimismeetodid ja uuritavad

Eesmärkide täitmiseks kasutati kompleksset meetodit: a) kliiniline uuring, mis sisaldas küsitlust SVH suhtes koormatud pärilikkuse olemasolust või selle puudumisest, varasemate haigestumiste ja kõrgenenud vererõhu esinemisest uuritaval, mõningatest tervisekäitumise aspektidest (liikumisaktiivsus, suitsetamine ja alkoholi tarbimine viimase kolme kuu jooksul); b) antropomeetriliste mõõtmiste läbiviimist (kaal, pikkus), kehamassi indeksi (KMI) arvutamist valemi  $KMI = \text{kehamass (kg)} / \text{kehapikkus (m}^2\text{)}$ , keha rasvaprotsendi mõõtmist impedantsmeetodil aparaadiga BF-905 (Maltron®, Suurbritannia); c) ööpäevast ambulatoorset vererõhumonitooringut (AVRM) aparaadiga Mobil-O-Graph® (I.E.M.GmbH, Saksamaa).

AVRM-i tarkvara võimaldab iga registreerimise puhul hinnata uuringu kvaliteeti, andes õnnestunud mõõtmiste protsendi, mis peab usaldatavate tulemuste saamiseks ületama 80%. AVRM-i on pikemalt kirjeldatud metoodika tutvustuses (12). Iga uuritav pidas uuringu ajal päevikut kehalise aktiivsuse, emotsionaalse seisundi ning ärkveloleku ja uneaja kohta.

Uuritavad isikud: lapsed ja noorukid, kellel perearst või eriarst oli kliinilisel mõõtmisel korraldult tuvastanud vererõhu tavapärasest kõrgemaid väärtusi. Tulemuste lõplikuks analüüsiks AVRM-i alusel võeti isikud, kellel õnnestunud mõõtmisi oli 80% või enam, mis vastab üldtunnustatud standardile (13). Kahekümne kaheksal juhul (15,9 %) oli õnnestunud mõõtmisi alla 80% ööpäevas, kaks last lülitati analüüsist välja muudel põhjustel. Uuritavad jagati nelja gruppi: I grupp – 116 kõrgenenud vererõhu sümptomiga last/noorukit; II grupp – 35 I tüüpi diabeediga haiget; III – 22 isikut adipoosusega; IV grupp – 9 isikut muu patoloogiaga (südamerike ja endokriinsed häired).



Statistiline andmeanalüüs viidi läbi programmiga SPSS 8.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Arvutati keskmised näitajad ja standardhälve (SD) või protsendid. Kahepoolset mittepaaris t-testi kasutati gruppidevaheliste erinevuste selgitamiseks ja paaris t-testi grupisestest näitajate võrdluseks. Näitajatevahelise sõltuvuse kontrolliks kasutati Pearsoni  $\chi^2$ -korrelatsioonianalüüsi. Kõikidel juhtudel võeti usaldusväärsuse aluseks  $p < 0,05$ .

## Uurimistöö tulemused

Analüüsiti 182 isiku tulemusi, kelle seas oli 113 poeglast (61,7%) ja 69 tütarlast (37,9%) keskmise vanusega  $15,3 \pm 2,1$  eluaastat (8–20 a). Poeglapsed olid vanemad ( $15,8 \pm 1,6$  a) kui tütarlapsed ( $14,4 \pm 2,5$  a) ( $p < 0,05$ ). (Tabel 1.)

Anamneesist selgus, et koormatud pärikkust esines 56,6%-l poeglastest ja 62,0%-l tütarlastest (keskmiselt 59,3%) ilma soolise erinevusega, mistõttu edasisel pärikkuse analüüsil ei ole sugu eraldi arvesse võetud. Erinevust koormatud pärikkuse sageduses ei esinenud ka diagnoosigruppide järgi. Anamneesist selgusid südamehäired 16,9%-l uuritutest, kõrgevenenud vererõhku uuringule eelnenud aastal oli esinenud 64,7%-l, suitsetas 10,3% noorukitest ja alkoholi oli viimase kolme kuu jooksul tarbinud uuritavatest 21,4% (poeglastest 25,5% ja tütarlastest 9,6%;  $p < 0,05$ ). Väheliikva eluviisiga oli uuritutest 63,8% ilma soolise erinevusega ( $p > 0,05$ ).

Uuritute antropomeetrilised andmed on esitatud tabelis 2. Antropomeetrilised näitajad, v.a KMI, erinesid usutavalt uuritud poeg- ja tütarlastel ( $p < 0,05$ ). Poeglastel olid uuringueelse süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmised näitajad statistiliselt usaldatavalt kõrgemad kui tütarlastel ( $p < 0,05$ ). Tabelis 3 on esitatud uuringueelsed andmed vererõhu kohta kabinetis vererõhu mõõtmisel, mis on aluseks hilisemale valge kitli hüpertensiooni hindamisele.

Kabinetis mõõdetud süstoolne vererõhk (SVR) oli kõrgevenenud oluliselt sagedamini kui diastoolne vererõhk (DVR) ( $p < 0,05$ ). DVR oli poistel sagedamini kõrgevenenud kui tütarlastel ( $p < 0,05$ ).

Analüüsitud isikute AVRMI õnnestunud mõõtmiste protsent oli keskmiselt  $94 \pm 0,4\%$ , päevasel ajal oli vererõhku mõõdetud  $54 \pm 0,5$  korda ja öisel ajal  $29 \pm 0,5$  korda. Tabelis 4 on esitatud AVRMI-l saadud keskmised näitajad uuritava soo järgi.

Selgus, et poeglastel olid tütarlastest kõrgemad kõikide perioodide (ööpäevase, päevase ja öise aja) SVR-i keskmised väärtused ( $p < 0,05$ ). DVR-i keskmistes näitajates soolist erinevust ei ilmnenud. AVRMI-i tulemused diagnoosigruppide järgi on toodud tabelis 5.

Keskmiste vererõhkude erinevused kajastusid haigusgruppides statistiliselt usaldatavalt sagedamini SVR-i kui DVR-i puhul. Ööpäevane ja päevane SVR oli kõige kõrgem adipoosusega ja diabeedihaigete laste grupis.

AVRM-i ööpäevaseid ja päevaseid tulemusi võrreldi kahe valitud normatiiviga (tabel 6), kus ülemiseks piiriks on populatsioonijaotuse 95. protsentiil ja seda ületades oli tegemist kõrgevenenud vererõhuga.

Selgus, et AVRMI-i tulemused erinevad sõltuvalt võrdluseks valitud normatiivist. Võrreldes USA TF-normiga esines ööpäevast SVR-i kõrgevenemist kaks korda harvem (9,8%) kui AVRMI-i normatiiviga võrreldes (19,0%). Uuritud lastel esines SVR-i tõusu oluliselt sagedamini kui DVR-i kõrgevenemist, samuti ületavad need tulemused (tabel 3) kirjanduses toodud andmeid laste ja noorukite hüpertensiooni sageduse kohta populatsioonis (u 5%). Seda asjaolu võib seostada uuritavate valikuga – hüpertensiooni olemasoluga uuringu eel. Kuna soolist erinevust kõrgevenenud vererõhkude sageduse võrdlusel kahe normatiivi järgi ei ilmnenud ( $p > 0,05$ ), võrreldi ööpäevase ja päevase aja vererõhkude kõrgevenemise sagedust ühes grupis. Päevase vererõhu kõrgevenemise esinemuses statistiliselt usaldatavat erinevust kahe normatiivi võrdluses ei olnud.

Vererõhu koormus näitab, mitu protsenti mõõtmistest hinnataval ajavahemikul ületasid individuaalset referentsväärtust. Laste ja noorukite puhul on soovitatud koormuse ülemiseks piiriks võtta 30%. Päevase SVR-i koormus üle 30% esines 34,7%-l poeglastest ja 36,5%-l tütarlastest ning öise SVR-i soovitatavast suurem koormus leiti 47,5%-l poeglastest ja 30,8%-l tütarlastest ( $p < 0,05$ ). Mõlema perioodi DVR-i soovitatavast suurem koormus – päeval 9,9%-l poeglastest ja 7,7%-l tütarlastest ning öisel ajal vastavalt 11,9% ja 15,4% – olid usaldatavalt madalamad kui SVR-i koormused ( $p < 0,05$ ).

Leiti sooline erinevus vererõhu koormuse sageduses. Diagnoosigruppide järgi üle 30%lise koormuse sageduse erinevus saadi ainult kõrge vererõhu ja muu patoloogiaga laste grupis ( $p < 0,05$ ).

Vererõhu variaablust saab hinnata vererõhu keskmiste väärtuste standardhälvete põhjal (tabel 7).

Päevase SVR-i standardhälve oli kõrgem päevase DVR-i standardhälvest ( $p < 0,05$ ), samuti oli öise SVR-i standardhälve usutavalt kõrgem öise DVR-i standardhälvest ( $p < 0,05$ ). Standardhälvete kui vererõhu variaabluse näitaja kohta lastel puuduvad kirjanduses normatiivid.

Ööpäevase vererõhu profiili hinnates leiti langetajaid 43,8% ja mittelangetajaid 56,2% ilma erinevusega soo, koormatud pärikkuse või diagnoosigrupi järgi. Tulemuste analüüsil selgitati, kas langetajate ja mittelangetajate keskmised vererõhu väärtused erinevad, tulemused on toodud tabelis 8.

Päevane SVR ja DVR oli langetajatel kõrgem, öiste vererõhkude puhul leiti kõrgemad väärtused mittelangetajatel ( $p < 0,05$ ).

Üheks uuringu eesmärgiks oli määrata valge kitli hüpertensiooni esinemissagedust.

Noorukitel esinev valge kitli hüpertensioon on seisund, kus kabinetsis täheldatud kõrge-  
nenud SVR-i või DVR-i väärtused on moni-  
tooringu ajal normaalsed. Kõrge-  
nenud vererõhu sagedus kabinetsis mõõtmisel või AVR-moni-  
tooringul ei erinenud soo ja koormatud päri-  
likkuse järgi, mistõttu kõigi uuritavate andmeid  
analüüsiti koos (tabel 9).

Süstoolse rõhu puhul leiti valge kitli  
hüpertensiooni (VKH) 44,0–53,2%, sõltuvalt  
võrdluseks kasutatud normatiivist. Diastoolse  
rõhu puhul oli VKH 15,9–18,8% kahe erineva  
normatiivi järgi võrrelduna. Kuigi erinevused ei

olnud statistiliselt usaldatavad, on üle 10%  
väiksema VKH püstitamine oluline laste tule-  
vikku ja edasist ravi arvestades.

Seega, ligi pooltel uuritutest esines süs-  
toolne VKH ja ligi viiendikul diastoolne VKH.  
Kontrolliti ka valge kitli hüpertensiooni esine-  
missagedust sõltuvalt ööpäevase rõhu profiilist  
(tabel 10).

Päevase SVR-i kõrgenemise erinevus ja  
valge kitli hüpertensiooni esinemissagedus  
langetajatel ja mittelangetajatel võrrelduna kahe  
normatiivi järgi oli statistiliselt usaldusväärne  
( $p < 0,05$ ).

	Lapse sugu			
	Poiss		Tüdruk	
	Põhidiagnoos		Põhidiagnoos	
	arv	%	arv	%
I – kõrge- nenud vererõhk	77	68,1%	39	56,5%
II – adipoosus	13	11,5%	9	13,0%
III – diabeet	19	16,8%	16	23,2%
IV – muu patoloogia	4	3,5%	5	7,2%
Kokku	113	100,0%	69	100,0%

Tunnus	Sugu	Keskmine väärtus	SD
Vanus (a)	P*	15,8	1,6
	T	14,4	2,5
Kehamass (kg)	P*	71,4	17,0
	T	61,1	11,6
Kehapikkus (cm)	P*	176,9	8,9
	T	162,6	7,4
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	P	22,6	4,4
	T	23,2	4,6
Keha rasvaprotsent (%)	P*	26,4	11,1
	T	34,4	11,3
SVR kabinetsis (mm Hg)	P*	137,6	14,3
	T	126,6	12,9
DVR kabinetsis (mm Hg)	P*	75,4	11,0
	T	71,5	9,0

Märkus. Tabelis 2 ja edaspidi on tähistused järgmised: SD – standardhälve, P - poeglaps,  
T – tütarlaps, KMI – kehamassi indeks, SVR – süstoolne vererõhk, DVR – diastoolne vererõhk.  
\* $p < 0,05$  poeg- ja tütarlaste võrdluses.

Vererõhk	Poeglapsed		Tütarlapsed	
	Normis (%)	Kõrge- nenud (%)	Normis (%)	Kõrge- nenud (%)
SVR*	37,3%	62,7%	36,5%	63,5%
DVR*	77,5%	22,5%+	86,5%	13,5%+

**Tabel 1.**  
**Uuritute jaotus**  
**soo ja diagnoosi-**  
**grupi järgi.**

**Tabel 2.**  
**Uuritute isikute**  
**antropomeetrilised**  
**andmed.**

**Tabel 3.**  
**Kabinetsis mõõt-**  
**misel saadud**  
**andmed vererõhu**  
**kohta.**

**Tabel 4.**  
**Ambulatoorse**  
**vererõhumoni-**  
**tooringu**  
**keskmised**  
**näitajad uuritava**  
**soo järgi.**

Vererõhu näit	Uuritava sugu	Keskmine (mm Hg)	SD
SVR ööpäevane*	P	121,9	8,8
	T	117,4	8,0
DVR ööpäevane	P	66,1	5,9
	T	66,4	5,6
SVR päevane*	P	125,7	9,3
	T	120,0	13,0
DVR päevane	P	69,3	7,0
	T	69,6	6,0
SVR öine*	P	113,9	9,7
	T	110,4	8,2
DVR öine	P	59,7	6,0
	T	60,2	6,0

\*p < 0,05 poeg- ja tütarlaste võrdluses.

**Tabel 5.**  
**Vererõhu-**  
**monitooringu**  
**tulemused**  
**diagnoosi-**  
**gruppide järgi.**

Vererõhu näitaja (mmHg)	I – kõrgeenenud vererõhk (keskmine ± SD)	II – adipoosus (keskmine ± SD)	III – diabeet (keskmine ± SD)	IV – muu (keskmine ± SD)
Ööpäevane SVR	121,7 ± 8,2*+	122,3 ± 9,5+	117,2 ± 8,3*+	113,8 ± 3,6*
Ööpäevane DVR	66,4 ± 6,3	67,1 ± 5,6	65,7 ± 4,9	63,8 ± 0,8
Päevane SVR	124,6 ± 11,4	127,1 ± 10,8+	127,1 ± 10,8+	116,6 ± 3,9*
Päevane DVR	69,2 ± 7,2	71,1 ± 6,7+	69,5 ± 5,8	66,5 ± 1,1+
Öine SVR	114,1 ± 9,5*	114,1 ± 7,9+	109,5 ± 8,8*+	107,6 ± 3,6*+
Öine DVR	60,4 ± 6,5	59,8 ± 5,0+	58,9 ± 5,5	58,0 ± 1,5+

\*Erinevus I diagnoosigrupiga võrreldes; + erinevus II diagnoosigrupiga võrreldes.

**Tabel 6.**  
**Ambulatoorsete**  
**ööpäevaste ja päevaste**  
**vererõhukõrgenemiste**  
**sageduse võrdlus kahe**  
**normatiivi ja**  
**uuritava soo järgi.**

Vererõhk (mmHg)	Kõrgenemine võrreldes	
	USA TF-normiga	AVRM-normiga
Ööpäevane SVR*	9,8%	19,0%
Ööpäevane DVR*	0,7%	3,6%
Päevane SVR	20,3%	17,2%
Päevane DVR	3,9%	2,1%

\*p < 0,05 süstoolse ja diastoolse vererõhu võrdluses.

**Tabel 7.**  
**Päevase ja öise**  
**vererõhu standard-**  
**hälvete keskmised**  
**väärtused,**  
**kõikumised ja**  
**keskmise**  
**standardhälve.**

Vererõhu näit	Keskmine standardhälve (kõikumised)	Keskmise standardhälbe SD
Päevase SVR-i SD*	11,9 (5,7–20,9)	3,2
Päevase DVR-i SD	9,5 (4,9–16,5)	2,1
Öise SVR-i SD*	11,8 (4,7–21,7)	2,9
Öise DVR-i SD	9,7 (4,2–16,3)	2,2

\*p < 0,05 SVH SD ja DVH SD võrdluses.

Vererõhu näitaja	Langetaja (M ± SD)	Mittelangetaja (M ± SD)
Päevane SVR	127,6 ± 8,6*	120,8 ± 11,8
Päevane DVR	72,1 ± 6,0*	67,3 ± 6,5
Öine SVR	109,3 ± 7,9*	115,4 ± 9,6
Öine DVR	57,7 ± 5,3*	61,6 ± 6,0

\*p < 0,05 langetajate ja mittelangetajate võrdluses; M – keskmine näitaja; SD – standardhälve.

Näitaja	Kõrge- nenud VR kabinetis (%)	Kõrgenenud ambulatoorne päevane rõhk USA TF järgi (%)	Kõrgenenud ambulatoorne rõhk AVR- normi järgi (%)	Valge kitli hüpertensioon USA TF- normi järgi (%)	Valge kitli hüpertensioon AVR- normi järgi (%)
SVR	63,0%	9,8%	19,0%	53,2%	44,0%
DVR	19,5%	0,7%	3,6%	18,8%	15,9%

Näitaja	Kõrgenenud VR kabinetis (%)	Kõrgenenud ambulatoorne päevane rõhk USA TF järgi (%)	Kõrgenenud ambulatoorne rõhk AVR- normi järgi (%)	Valge kitli hüpertensioon USA TF- normi järgi (%)	Valge kitli hüpertensioon AVR- normi järgi (%)
SVR Langetaja	64,2%	29,9%*	26,2%*	34,3%*	38,0%*
Mitte- langetaja	61,2%	12,8%*	10,5%*	48,4%*	50,7%*
DVR Langetaja	22,4%	3,0%	3,3%	19,4%	19,1%
Mitte- langetaja	17,6%	4,7%	1,3%	12,9%	16,3%

\*p < 0,05.

## Arutelu

Selle töö uudsus seisneb vererõhu uurimiseks ambulatoorsete meetodite kompleksse kasutamise eelnevalt tuvastatud hüpertensiooni sümptomiga (üle 60%) ja/või SVH riskiteguritega lastel. Teadaolevalt ei ole Eestis varem sellist kompleksmeetodikat kasutatud. Uuritud lastel esines traditsioonilisel vererõhu mõõtmisel SVR-i tõusu oluliselt sagedamini kui DVR-i kõrgenemist, samuti ületavad need tulemused (tabel 3) kirjanduses toodud andmeid laste ja noorukite hüpertensiooni sageduse kohta populatsioonis (u 5%), mida võib seostada uuritavate valikuga – hüpertensiooni olemasoluga uuringu eel. Uudne selles töös on läbiviidud analüüs ja vererõhu mõõtmise tulemuste võrdlemine igal uuritaval kahe erineva normatiivi järgi: traditsioonilisel viisil saadud vererõhunormidega, milleks olid USA rahvusliku hüpertensiooni haridusprogrammi rakkerühma kaasajastatud normid – lühendatult USA TF-normid (1) ja meetodisidusad Euroopa multi-tsentrilise uuringu AVR-*M*-normid (11). Leiti, et USA TF-normid ei sobi kasutamiseks ööpäevase ja öise AVR-*M*-i tulemuste võrdluseks ja

selle alusel lapse vererõhu kohta otsuste tegemiseks. Ligi pooltel uuritustel esines süstoolne VKH ja ligi ühel viiendikul diastoolne VKH. Selles töös oli uudne valge kitli hüpertensiooni otsimine teadaolevate SVH riskiteguritega lastel (adipoosus ja diabeet) ning vererõhu variaabluse hindamine. Uuringust nähtus, et lastel oli nii SVR-i kui DVR-i variaablus väiksem. Täiskasvanutel on alla 140/90 mm Hg rõhu puhul päevase SVR-i/DVR-i standardhälbed vastavalt alla 17,0/13,0 mm Hg ja öise aja standardhälbed alla 13,0/10,0 mm Hg, laste ja noorukite jaoks sellised normarvud puuduvad. Lastel puuduvad paljude AVR-*M*-i arvestatavate näitajate jaoks ühtsed normatiivid ja tulemuste tõlgendus, mistõttu iga selleteemaline uuring toob väärtuslikku lisa laste hüpertensiooni käsitlele.

**Tabel 8.**  
**Päevase ja öise rõhu keskmised väärtused langetajatel ja mittelangetajatel.**

**Tabel 9.**  
**Valge kitli hüpertensiooni esinemis-sagedus kahe erineva normatiivi järgi.**

**Tabel 10.**  
**Valge kitli hüpertensiooni esinemis-sagedus kahe erineva normatiivi järgi sõltuvalt vererõhu ööpäevasest profiilist.**

## Kokkuvõte

Laste vererõhu probleemid, eriti hüpertensiooni determinandid, vajavad veel paljuski selgitamist. Lisaks valge kitli hüpertensioonile on hakatud rääkima ka maskeeritud hüpertensioonist, mil kabineti mõttes on vererõhk normis, kuid AVRМ-il saadakse kõrgeenenud väärtused. Dünaamiline AVRМ lubab hinnata, kas kõrgeenenud vererõhk on seotud lapse ealise-soolise iseärasusega, autonoomse närvisüsteemi tasakaalustamatusega või on vererõhu kõrgeenemine SVH riskitegurist tulenev lõpporgani kahjustus. Väga oluline on välja töötada Eesti laste vererõhu normatiivid nii traditsioonilise mõõtmise kui ka ööpäevase monitooringu jaoks.

## Kirjandus

1. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649–658.
2. McCrory WW. Definition, prevalence, and distribution of causes of hypertension. In: Loggje J., ed. *Pediatric and Adolescent Hypertension*. Cambridge, MA, 104–111.
3. Suurorg L. Mittenakkuslike haiguste riskitegurite esinemine kooliõpilastel 1997/98 õppeaastal. Tallinn, 1999, 252 lk.
4. Tur I, Suurorg L, Tomberg E, Kasuri K (2004). Tallinna 9. klassi õpilaste tervise ja käitumise uuring – Tallinn, lk 6–7.
5. Suurorg L, Tur I. Blood pressure readings, some determinants of blood pressure and regional differences in the prevalence of hypertension in schoolchildren on Estonia. *Papers on Anthropology X*, Tartu, 2001: 288–299.
6. Mansoor GA. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Trial in Adults and Children. *American Journal of Hypertension* 2002; 15: 3.
7. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *British Medical Journal* 2001; 322: 531–536.
8. Sorof JM, Portman RJ. Ambulatory blood pressure measurements. *Curr Opin Pediatr*, 2001; 13: 133–137.
9. Simckes AM, Srivastava T, Alon US (2002). Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)*; 41: 549–564 (PR).
10. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR (2004). Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr*; 144: 7–16.
11. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R *et al*. Oscillometric twenty-four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *Journal of Pediatrics* 1997;130: 178–184.
12. Suurorg L. Ambulaatorne vererõhu monitooring lastel ja noorukitel. *Vererõhk* 2006; 1: 14–16.
13. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *Medical Journal of Australia* 2002; 176 (12): 588–592.

Uurimistöo on valminud ETF grandiprojekti nr 4683 toetusel.

# Arterid ja ajuinsult: epidemioloogia ja ravi

Janika Kõrv, TÜ närvikliinik

## Epidemioloogia

Olles rasket puuet põhjustavate haiguste hulgas teisel ja surmapõhjuste reas kolmandal kohal maailmas (1), on insuldist saanud oluline meditsiiniline ja sotsiaalne probleem. Pärast 1990. aastate keskpaigani kestnud tõusu on suuremaju-vereringe haigestuses Eestis langenud (2). Sarnane tulemus saadi ka korduinsuldi haigestumusuuringus, mis viidi läbi Tartus aastatel 2001–2003 (3) ja millest selgus, et viimase kümnendi jooksul on nii meeste kui ka naiste seas vähenenud haigestumus esmasinsult ning see on 1970. aastate tasemel (4, 5), olles võrreldav uuringutega, kus on leitud suhteliselt madalad haigestumuskordajad (6, 7, 8, 9, 10). Insult on eakate inimeste haigus. Kui võrrelda insuldihaigete keskmist vanust teiste maade andmetega, selgub, et Tartu mehed haigestuvad kaks kuni seitse ja naised kuni viis aastat varem kui sookaaslased mujal Euroopas (6, 7, 8), ainult Ukrainas (11) ja Gruusias (9) on patsientide keskmine vanus madalam. Haigestumuse languse tõenäolisteks põhjusteks peetakse paranenud primaarset preventiooni ja positiivseid muutusi elustiilis (3).

## Arteriaalne hüpertensioon ja insult

Nn tuntud ja mõjustatavate riskifaktorite hulgas on olulisim hüpertensioon, mis suurendab insuldiriski kolm kuni viis korda (12). Kokkuvõtte uuringutest, kus osales ligi 60 000 hüpertensiivset isikut, näitas, et insult oli tüsistuseks umbes 57%-l, võrreldes nende 43%-ga, kes haigestusid müokardiinfarkti (13). Isoleeritud süstoolsest hüpertensioonist (ISH) räägitakse, kui süstoolne vererõhk (SVR) on üle 160 mm Hg ja diastoolne vererõhk (DVR) alla 90 mm Hg. On teada, et ISH on sagedam vanemaalistel ning on oluline ja sõltumatu insuldi riskitegur, mis tõstab ka südame isheemiatõve ning üldsuumuse riski (14, 15, 16, 17). Insult võib laias laastus vaadelda kui hüpertensiooni tüsistust eakatel, sest 78% haigestunutest on üle 65-aastased (3).

Vererõhk 115/75 mm Hg on piiriks, millest

ülespoole hakkab vaskulaarsete haiguste risk suurenema (18). Vererõhu tõus 20/10 mm Hg võrra toob kaasa insuldi riski kasvu kaks korda. Vererõhu piiri, millest allpool see reegel kaotab kehtivuse, ei ole (14). Insuldi risk hakkab suurenema alates DVR-i väärtustest üle 75 mm Hg (19). Kardiovaskulaarse riski vältimiseks optimaalseim vererõhu väärtus on alla 120/80 mm Hg (14). Üheski prospektiivses uuringus ei ole täheldatud nn J-kujulist kõverat DVR-i väärtuse ja insuldi riski vahel; näiteks DVR-i 60 mm Hg ei ole seotud insuldiriski suurenemisega (14). Seitsme randomiseeritud uuringu meta-analüüs näitas, et madala vererõhuga kaasnev suurem kardiovaskulaarse ja üldsuumuse risk ei ole seotud antihüpertensiivse raviga, vaid hoopis üldise halva terviseseisundiga, mis on ise madala vererõhu põhjuseks (20).

## Esmasinsuldi vältimine

Võib oletada, et insulti haigestumuse vähenemine Tartus 1991–2003 on osaliselt seotud hüpertensiooni varasemast efektiivsema raviga 1990. aastatel (3). Vererõhu olulist rolli insuldiriski kasvus ning primaarse preventiooni efektiivsust riski vähendamisel on eestikeelses kirjanduses käsitletud ka varem (21, 22). Antihüpertensiivse raviga vähendatakse insuldiriski; toime südame isheemiatõve, vaskulaarse või üldsuumuse riskile ei ole nii suur (13, 14). Seitsmeteistkümne randomiseeritud kliinilise uuringu meta-analüüs näitas, et antihüpertensiivse raviga vähenes insuldi suhteline risk 38%, südame isheemiatõve risk 16% ja vaskulaarse surma risk 26%. SVR langes keskmiselt 10–12 mm Hg ja DVR 5–6 mm Hg (23). Uuringud näitavad, et efektiivne on ka ISH ravi: vererõhu raviga õnnestus langetada insuldi suhtelist riski 36–46% (24, 25). Antihüpertensiivne ravi insuldiriski vähendamisel on ISH-ga eakate patsientide puhul efektiivne: kaheksa uuringu ülevaade näitas, et insuldi suhteline risk vähenes 30%, seejuures üle 80-aastastel isikutel 34% (26).

Missugused on efektiivsed ravimid insuldi primaarses preventioonis? Varem arvati, et ühtmoodi mõjusad on kõik vererõhku langetavad preparaadid (14). Seevastu tõi vererõhu ravimuuringu kokkuvõtte, mis hõlmas uuringuid kuni aastani 2000, esile kaltsiumiantagonistide efektiivsuse, võrreldes diureetiku-



mide ja beeta-blokaatoritega (27). Uuemate uuringute kokkuvõtte (14) põhjal on efektiivseimad angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid (kui analüüsist välja arvata mustanahaline populatsioon) ja angiotensiin II retseptorite antagonistid (kandesartaan eriti vanemaealistel). Hüpertensiivsetel isikutel on kaltsiumantagonistid tihti efektiivsem kui diureetikumid ja beeta-blokaatorid (14).

## Korduvinsuldi vältimine

Praeguseks on läbi viidud seitse insuldi sekundaarse preventsiiooni uuringut. Kolm neist (üks uuring diureetikumiga ja kaks uuringut beeta-blokaatoritega) olid negatiivsed: hoolimata märkimisväärsest vererõhu langusest insuldi kordusrisk ei vähenenud. Uuringute PATS (28), HOPE (29) ja PROGRESS (30) põhjal ning meta-analüüsi (31) andmetel on efektiivseim perindopriili kombinatsioon indapamiidiga. Alternatiivideks on ramipriil või indapamiid ning uuringu MOSES järgi on eprosartaan tõhusam kui nitrendipiin (32). Need ravimid on efektiivseimad, kui on vaja saavutada vererõhu väärtuste järkjärguline langus insuldi akuutses perioodis, samuti taluvuse ja kaasuvate haiguste (müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, astma, neeruarteri stenoos, diabeet jne) aspektist (14).

## Vererõhu ravi, kognitiivsed funktsioonid ja puue

Varem on vererõhu kliinilistes ravimuurin-gutes pööratud vähe tähelepanu kognitiivsete häirete, vaskulaarse dementsuse ja puude vältimisele (14). Hüpertensioon on väikeste vaskulaarsete kahjustuskollete ja nende tulemusel kujunevate kognitiivsete häirete ja dementsuse tähtsaim riskifaktor (14). Syst-Eur'i uuringu üle 60-aastaste uuritavate alarühma andmeid analüüsides leiti, et ravi nitrendipiini pluss enalapriili ja/või hüdrokloortiasiidiga langetas dementsusse haigestumist 50% (33). Uuringu-tega on tõestatud ka kandesartaani (34), perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni (30) ning ramipriili (29) toime kognitiivsete häirete või dementsuse tekkeriski langusele ning kahe viimase preparaadi efektiivsus insuldiga seotud puude vähendamisel (14).

## Reniini-angiotensiini süsteem (RAS) ja arterid

On tõenäoline, et RAS mängib arterioge-neesis tähtsat rolli (14). Hüpertensioon ja angiotensiin II koos AKE-ga soodustavad arterioskleroosi teket, suurendades oksüdatiivset stressi, endoteeli düsfunktsiooni, lipiidide oksüdatsiooni, adhesiooni ja põletiku teket, makro-

faagide stimulatsiooni, trombotsüütide aktivatsiooni, veresoonte silelihasrakkude proliferatsiooni, tromboosi teket ja kõige selle tulemusel vaskulaarsete haiguste, kaasa arvatud insuldi teket. Võib oletada, et RAS-i ja aterotrombootiliste haiguste vahel on otsene seos (35). Blokeerides RAS-i, on AKE-inhibiitoritel ja angiotensiin II retseptorite antagonistidel lisaks antihüpertensiivsele toimele tõenäoliselt ka antioksidatiivne, põletikuvastane, antiproliferaatiivne, aterogeenset naastu stabiliseeriv ja antitrombootiline toime (14). See hüptees on leidnud kinnitust mitmes kliinilises uuringus (29, 34, 32, 36).

## Ideaalne vererõhk ja vererõhu ravi

Ei ole teada, missugune on "ideaalne" vererõhu väärtus, mida saavutades oleks insuldirisk kõige väiksem (14). Mitu uuringut on näidanud, et normotensiivsetele patsientidele mõjub hästi ravi AKE-inhibiitoritega (üks või koos diureetikumidega). See on uus suundumus insuldi sekundaarses preventsiionis (14).

Millal pärast insulti antihüpertensiivse raviga alustada? Vererõhu järkjärgulise langetamisega võib algust teha niipea, kui insuldi akuutne faas on möödas. Hüpertensiivsetele isikutele soovitatakse sõltuvalt ravimi taluvusest ja kaasuvatest haigustest perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni, alternatiivideks on ramipriil, indapamiid ja eprosartaan (14).

Normotensiivsetel patsientidel tuleks insuldi sekundaarset preventsiiooni alustada ramipriiliga või perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooniga või indapamiidiga vastavalt patsiendi taluvusele ja kaasuvatele haigustele.

Eesti insuldிரavijuhendis (37) on diabeediga patsientidele soovitatud vererõhuväärtusi alla 140/90 mm Hg ning üle 135/80 mm Hg. Mõne juhtnööri järgi peaks ravi eesmärgiks olema vererõhk alla 130/80 mm Hg ning optimaalseks väärtuseks alla 120/80 mm Hg (18).

## Kokkuvõte

Aastatel 2001–2003 Tartus läbi viidud epidemioloogilise uuringu järgi on 61% insulti haigestunutest hüpertoonikud (38). Uuring paljastab puudujäägid primaarses preventsiionis, sest 41% insulti haigestunutest ei olnud varem vererõhku ravinud. Sama on täheldatud ka mujal (18). Pärast insuldi teket on äärmiselt oluline alustada võimalikult vara antihüpertensiivse raviga, sest vaskulaarsete atakkide kordusrisk on suurim alguses. Tuleb rõhutada antihüpertensiivse ravi tähtsust insuldi sekundaarses preventsiionis, mis tõenäoliselt annab antitrombootilise raviga võrreldes paremaid tulemusi veelgi suurema osa patsientide puhul (14).

## Kirjandus

1. World Health organization; in Word Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization 2002.
2. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006; 27: 107–113.
3. Vibo R, Kõrv J, Roose M. The Third Stroke Registry in Tartu, Estonia: decline of stroke incidence and 28-day case-fatality rate since 1991. *Stroke* 2005; 36: 2544–2548.
4. Zupping R, Roose M. Epidemiology of cerebrovascular disease in Tartu, Estonia, USSR, 1970 through 1973. *Stroke* 1976; 7: 187–190.
5. Kõrv J, Roose M, Kaasik A-E. Changed incidence and case-fatality rates of first-ever stroke between 1970 and 1993 in Tartu, Estonia. *Stroke* 1996; 27: 199–203.
6. Johansson B, Norrving B, Lindgren A. Increased stroke incidence in Lund-Orup, Sweden, between 1983 to 1985 and 1993 to 1995. *Stroke* 2000; 31: 481–486.
7. DiCarlo A, Inzitari D, Galati F, Baldereschi M, Giunta V, Grillo G, Furchi A, Manno V, Naso F, Vecchio A, Consoli D. A Prospective Community-based study of stroke in southern Italy: The Vibo Valentia incidence of stroke study (VISS). *Cerebrovascular Diseases* 2003; 16: 410–417.
8. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR. A prospective community-based study of stroke in Germany – the Enlargen stroke project (ESPro). *Stroke* 1998; 29: 2501–2506.
9. Tsiskaridze A, Djibuti M, van Melle G, Lomidze G, Apridonidze S, Gauarashvili I, Piechowski-Józwiak B, Shakarishvili R, Bogousslavsky J. Stroke incidence and 30-day case-fatality in a suburb of Tbilisi. Results of the first prospective population-based study in Georgia. *Stroke* 2004; 35: 2523–2528.
10. Wolf CDA, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, Rudd A. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *Stroke* 2000; 31: 2074–2079.
11. Mihálka L, Smolanka V, Bulecza B, Mulesa S, Bereczki D. A population study of stroke in West Ukraine. *Stroke* 2001; 32: 2227–2231.
12. Gorelick PB: Stroke prevention: windows of opportunity and failed expectations? A discussion of modifiable cardiovascular risk factors and a prevention proposal. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 163–173.
13. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press*. 2001; 10: 190–192.
14. Gil-Núñez AC, Vivancos-Mora J. Blood Pressure as a Risk Factor for Stroke and the Impact of Antihypertensive Treatment. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 (suppl 2): 40–52.
15. Martin D, Panayiotou F, Panayiotou B. Antihypertensive therapy in the prevention of stroke. What, when and for whom? *Drugs* 1999; 58: 663–674.
16. 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: 305–313.
17. Joint National Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–2446.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2571.
19. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J *et al*. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. I. prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
20. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JM, for the INDANA Project Steering Committee: J-Shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438–448.
21. Kaasik A-E. Arteriaalne hüpertensioon kui peaaegu insuldi riskitegur. *Vererõhk* 2002; 1: 2–7.
22. Kõrv J, Roose M, Kaasik A-E. Ajuinsult – meditsiiniline ja sotsiaalne probleem. *Eesti Arst* 1995; 6: 515–522.
23. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA *et al*. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. II. Shortterm reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838.
24. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH *et al*. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
25. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
26. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R; for the INDANA Group: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793–796.
27. Neal B, MacMahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.
28. PATS Collaborating Group: Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J* 1995; 108: 710–717.
29. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davis R, Aduenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
30. Randomised Trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
31. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–2748.
32. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J *et al*, for the MOSES Study Group: Morbidity and mortality after stroke – eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES). Principal results of a prospective randomized controlled study. *Stroke* 2005; 36: 1218–1224.
33. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S *et al*. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046–2052.
34. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B *et al*, for the SCOPE Study Group: The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.
35. Sokol SI, Portnay EL, Curtis JP, Nelson MA, Hebert PR, Setaro JF, Foody JM: Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system for the secondary prevention of stroke. *Neurology* 2004; 63: 208–213.
36. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U *et al*. The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized 359: 995–1003.
37. L. Puusepa nim. Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts. Insuldi Eesti Ravijuhend. Koostajad Kõrv, J jt. *Eesti Arst* 2005; 3: 203–224.
38. Vibo R, Kõrv J, Roose M. The Third Stroke Registry in Tartu, Estonia: incidence and early case-fatality. *Avaldamata andmed*.





# Toitumisest ja hüpertensioonist

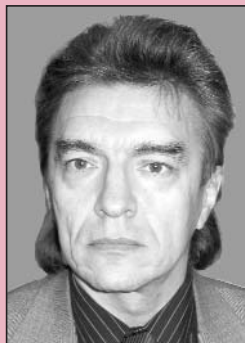
Mihkel Zilmer, TÜ biokeemia instituut

**M**õlemad pealkirjas toodud sõnad on üldtuntud. Nende sisu ajalooline areng on aga kaunikesti erinev. Ja ilmneb lausa paradoks. Nimelt on toitumise tähtsus asjatundjatele selge olnud juba väga vanal ajal, aga mida aeg edasi, seda segasemaks on toitumisinfo muutunud. Hüpertensiooniga on aga vastupidi, tasapisi saavad asjad selgemaks. Üha selgemaks saab ka see, et toitumisel on objektiivne väga tugev seos hüpertensiooniga, nii selle ennetuses kui ka patogeneesi mis tahes momendil. Kuna hüpertensiooni, nii nagu mis tahes teise haiguse ravimise puhul tuleks lähtuda universaalsest (süsteemsest) mudelist, siis tutvustaksin oma mõne aasta eest esitatud mudelit ka selles ajakirjas. Artikkel käsitleb toitumise ja hüpertensiooni omavahelist tihedat seost.

Universaalne (süsteemne) ravimudel koosneb kolmest blokist: a) raviaine, b) seda raviainet arvestav põhitoomise korrektsioon, c) seda raviainet arvestav toetusainete inimorganismi ainevahetusel põhinev kasutamine (aminohapped, vastavad rasvhapped, sobivad mineraalained, vitamiinid jne nende õigetes vormides ja kogustes, õigete isomeeridena). Sellist mudelit arvestada peaks olema iseenesestmõistetav ja kohustuslik neil juhtudel, kus ravimit kasutatakse pikema aja jooksul, rääkimata eluaegsest kasutamisest. Igapäevaelus on enamik juhtudest just sellised.

Selgitame universaalse mudeli sisu pisut lähemalt. Tooksimme mudeli blokkidest õigeks arusaamiseks ühe selgitava näite. Oletame, et patsiendile määratud raviaine (esimene blokk) takistab kaltsiumi imendumist. Järelkult tuleks patsiendi kestab põhitoomine paika panna nii, et tema toit sisaldaks selliseid toiduaineid (kaltsiumi allikaid), kust inimorganism ka tegelikult kaltsiumi hästi omastab (teine blokk). Seega ei sobi igasugune toidukraam kui niisugune, isegi vaatamata rohkele kaltsiumisisaldusele, vaid ikkagi see, mille kohta teaduslikult on tõestatud, et inimorganism omastab sellest kaltsiumi. Kui aga kasutatav ravim häirib kaltsiumi ringlust/ainevahetust organismis, siis on vaja perioodiliselt kasutada ka adekvaatseid kompenseerivaid/korrigeerivaid toetusaineid, sh ilmselt ka mõningaid kaltsiumi sisaldavaid (kolmas blokk). Kolmas blokk on vajalik loomulikult ka sel juhul, kui ainevahetuse häirimine pole selle raviaine puhul üldse seotud kaltsiumiprobleemiga. Igal juhul peab raviaine põhjustatud negatiivne metaboolne vastus (kõrvaltoimed!) saama kohase korrektsiooni.

Mida see mudel veel näitab? Eks ikka järgmist: on kas olemas terviklik süsteemne tegutsemine (tippravimine!) selle sõna kõige sügavamas tähenduses või lähenetakse limiteeritult. Ja nii tekivadki kummalised arusaamad, et on olemas mingi omaette klassikaline meditsiin, mis tegutseb raviaine tablettidega ja on olemas mingi alternatiivne meditsiin, mis üritab ravida ilma tablettideta. Tegelikult näitab selline mõtteviis selgelt, et mõlemalt poolt on tegemist limiteeritud (loe: patsiendi tervise ja elukvaliteedi jaoks vähem väärtusliku) lähenemisega. Parim ja ainus variant on süsteemsus. Jah, see vajab adekvaatseid teadmisi raviainete ning inimorganismi ja tema ainevahetuse kohta. Lootus, et üksikisik seda kõike tippasemel üksi valdaks, on asjatu. Vaja on oma ala spetsialistide sünergiat loovat koostööd. See tähendab, on vaja aru saada, et sellised soovitud hüpertensiooni puhul nagu "Söö rohkem rohelist", "Söö rohkem puuvilja ja juurvilja" jne pole ju iseenesest paha, aga tegelikult ei muuda nad pikemas perspektiivis sisulist elukvaliteeti. Kui alles 75–80-aastaselt inimesel tekib hüpertensioon, siis sellised limiteeritud (suhteliselt pinnapealsed) soovitud nagu väga teravat võõristust ei tekitaks, kuigi ka see pole õige. Kui aga nooremate hüpertoonikute (see haigus pidevat ju nagu ka teised haigused tabama üha nooremaid!) puhul piirduktakse ülaloodud triviaalsoovitustega, siis pole see küll eriti sisukas. Tegelikult ju ei tegutseta süsteemset, garanteerimaks võimalikult kõrget elukvaliteeti ka aastate pärast – ainuüksi tabletikuurid (mis loomulikult jäävad esimese blokina alles) seda ju ei kindlusta. Teisisõnu: kas tõesti, kui tehnoloogia areng on jõudnud nüüd juba kõrgtasemele, metaboliidspetkri uuringud (raviaine toimed, põhitoomise korrektsiooni järgsed mõjud, toetusainete mõjud!) ja sellesse puutuvad *nutragenomics*, *metabolomics* on juba realistlikud, peaks jätkama vanaviisi? Nii tõsise probleemi puhul, nagu haigus seda on, ja kui see kestab veel ka eluaeg, nagu hüpertensiooni puhul väidetakse, peaks astuma uude kvaliteeti: rakendama süsteemset mudelit kõigi parimate teadmiste alusel koos nüüdisaegsete analüüsimetoditega. Jah, alati on lihtne öelda, et see ei ole vististi veel võimalik, sest pole raha, pole inimesi, pole aega jne. Kui nii, siis ei tasu väga tõsiselt rääkida elukvaliteedi tegelikust parandamisest. Tuleks öelda, et see on limiteeritud abiandmine ning vorm ja sisu on vastavuses. Minu kirjutis pole loomulikult etteheide mitte millelegi ega kellelegi. Usun siiralt, et süsteemne tegevus pole kättesaamatu, kui on aktiivseid ühise eesmärgi huvides tegutsejaid.



# Nebivolool kroonilise südamepuudulikkuse ravis: SENIORS-uuring

Jüri Kaik, kardioloogia instituut

**K**rooniline südamepuudulikkus (SP) on arenenud riikides neid südame- ja veresoonehaiguste sündroomide, mida esineb üha sagedamini ning millega seostatav suremus kasvab. Epidemioloogiliste uuringute andmetel kannatab 1–2% Euroopa ja USA elanikkonnast SP all. SP varasemast sagedamat esinemist üldpopulatsioonis seostatatakse südamehaiguste (eelkõige müokardiinfarkti) tõhusama raviga, samuti elanikkonna üldise vananemisega arenenud riikides – haigete keskmine vanus on 74 eluaastat. SP-haigeid iseloomustab kõrge suremus: pooled selle diagnoosiga patsientidest surevad diagnoosimisest arvates esimese nelja aasta jooksul, kaugelarenenud SP-ga haigetest surevad juba esimesel aastal rohkem kui pooled. Võrdluseks võib tuua, et need näitajad on märgatavalt suuremad kui ühegi pahaloolumulise kasvaja (v.a melanoomi) puhul. SP dekompensatsiooni tõttu on ligikaudu üks miljon hospitaliseerimist aastas, kusjuures 30–50%-l juhtudest osutub vajalikuks korduv hospitaliseerimine esimese kuue kuu jooksul. Arvestades sündroomi pahaloolumulisust, eaka elanikkonna osatähtsuse kasvu ning SP ülisuurt finantsilist koormust ühiskonnale (ligikaudu 2% kõikidest tervishoiukulutustest), on väga oluline rakendada SP efektiivset ja väheste kõrvalnähtudega raviskeemi.

SP patogeneesi kontseptsioon on läbi teinud tähelepanuväärse arengu. Kui 1970. aastatel valitses müokardi alanenud kontraktiivsusest lähtuv kontseptsioon, langes pearõhk positiivse inotropse toimega ravimite kasutamisele. 1980. aastate hemodünaamiline kontseptsioon tõi kaasa laialdase vasodilataatorite rakendamise. Samal ajal selgub Framinghami uurimuse tulemustest, et ligikaudu 40 aasta jooksul (1948–1988) ei ole SP-haigete prognoos märkimisväärselt paranenud: viie aasta suremus kahanes 43 protsendilt 36-le, mis ei osutunud statistiliselt oluliseks. Läbimurdeks osutus 1990. aastatel formuleeritud neurohumoraalse düsbalansi kontseptsioon, mille järgi haiguse püsimise ja süvenemise aluseks oli sümpaatilise närvisüsteemi (SN) ja reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) üle-

talitus. Praeguse kontseptsiooni üheks alustalaks osutus F. Waagsteini ja kaasautorite 1975. a British Heart Journal'is avaldatud artikkel "Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy", milles esitati andmed seitsme SP-patsiendi eduka beeta-blokaatorravi tulemuste kohta. Seejärel aastatel 1991–1999 suudeti suurtes ravimuuringutes SOLVD (1991), CIBIS II ja MERIT-HF (1999) vähendada SP-haigete ühe aasta suremust esmalt 15,6 protsendilt 12,4-le, lisades baasravile AKE-inibiitoreid, ning seejärel 7,8 protsendile, lisades angiotensiin II retseptorblokaatoreid ja beeta-blokaatoreid (summaarne langus kaks korda). Praegustes raviskeemides domineerib nn neurohumoraalne kolmikblokaad, mis koosneb AKE-inhibiitorist, sartaanist ja beeta-blokaatorist. Uurimistulemuste põhjal vähendab RAAS-i blokeerimine SP-haigete suremust 25% võrra, beeta-blokaatorite lisamine veel 30–35% võrra.

Kuna SP-d iseloomustab neurohumoraalne düsbalans, ennekõike kardiaalsete beeta-1-retseptorite "alaregulatsioon", beeta-1-retseptorite antikehade tõus, kõrgenenud RAAS- ja SN-aktiivsus, rütmihäirete kõrgenenud risk jmt, on 2005. a avaldatud Euroopa kardioloogide seltsi kroonilise südamepuudulikkuse ravi juhiste järgi neli beeta-blokaatorit – bisoprolool, karvedilool, metoprolool suksinaat ja nebivolool – näidustatud südamepuudulikkuse kõikide vormide puhul standardravi (AKE-inhibiitorid ja diureetikud) foonil. Uusim neist neljast ravimist nebivolool on näidanud soodsat efekti SP korral tänu nii oma üliselektiivsele beeta-1-adrenoretseptoreid blokeerivale kui ka vasodilateerivale ja -protekteerivale toimele (ennekõike endoteelis sünteesitava NO produktsiooni tõusu tõttu). Eriline tähendus on kahel selle ravimiga läbi viidud randomiseeritud uuringul ENECA ja SENIORS, kus uuringusse kaasati eakad (vastavalt üle 65- ja üle 75-aastased) SP-patsiendid, kes oma vanuselt vastavad igapäeva-praktika keskmisele SP-haigete (SENIORS'i patsientide keskmine vanus 76,1 a) ning kes eelnevates beeta-blokaatori uuringutes (MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS-II jt) ei olnud adekvaatselt esindatud (patsientide keskmine vanus nendes uuringutes oli 63 aastat).

SENIORS-uuringut iseloomustab ka teine praktilisest aspektist oluline asjaolu: uuringusse lülitati vasaku vatsakese erineva, sealhulgas ka säilunud väljutusfraktsiooniga patsiendid (keskmine väljutusfraktsioon 36%), mis samuti vastab kliinilises praktikas ette tulevate haigete profiilile.

SENIOR-uuringusse randomiseeriti 2128 kroonilise südamepuudulikkusega patsienti (1067 nebivolool- ja 1061 platseeborühma) vanuses 70 või rohkem aastat (keskmine vanus 76 aastat). Patsientide jälgimise aeg 21 kuud oli samuti oluliselt pikem kui varasemates uuringutes. Nebivolooli tiitriti seitsme nädala jooksul alates 1,25 mg-st päevas kuni 10 mg-ni päevas, keskmiseks annuseks jäi 7,7 mg päevas. Uuringu esmane lõpp-punkt – üldsuremus või hospitaliseerimine – saabus 375 (35,3%) patsiendil platseeborühmas ja 332 (31,1%) patsiendil nebivoloolrühmas ( $p = 0,039$ ). Nebivolooli soodne toime ilmnis ravi kuuendal kuul ning süvenes edaspidi. Enamik patsiente talus ravi hästi ning 68% jõudis tiitrimise eesmärgiks olnud 10 mg-se annuseni. Kuigi erinevus aktiivse ravi ja platseebogrupid vahel oli mõnevõrra väiksem teiste samalaadsete uuringutega võrreldes (esmise lõpp-punkti aspektist SENIORS 14%, CIBIS II ja MERIT-HF 34%, kõik statistiliselt olulised platseebogrupi suhtes), oli ravi ilmselgelt tõhus ning alandas suhtelist riski 14% ja absoluutset riski 4% võrra. Et võrrelda SENIORS-i tulemusi varasemate uuringutega, analüüsiti eraldi selle patsientide alarühma andmeid, kes nii vanuse (alla 75 a) kui ka keskmise väljutusfraktsiooni (alla 35%) poolest olid identsed varasematesse uuringutesse kaasatutega. Nii esmise lõpp-punkti (üldsuremus pluss kardiovaskulaarne hospitaliseerimine) kui ka üldsuremuse esinemissageduse vähenemine ravigrupis oli vastavalt 27% ja 38% ning seega võrreldav varem uuritud beeta-blokaatorite toimega.

SENIORS-i uuring näitas selgesti, et nebivolool on eakate SP-patsientide ravis efektiivne, sõltumata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni väärtustest.

# Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibeerimine perindopriiliga, toime vasaku vatsakese remodelatsioonile ja selle kliiniline tähtsus

PREAMI (Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) uuringu tulemused

Arch Intern Med. 2006; 166: 659–666

**A**ngiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid vähendavad suremust ja vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel infarktjärgset remodelatsiooni. PREAMI uuring oli topeltpime randomiseeritud mitmekeskuseline platseebokontrollitud uuring.

Uuringus osales 1252 üle 65-aastast patsienti, kes olid läbi teinud infarkti ja kellel ei olnud vasaku vatsakese düsfunktsiooni. Varasemale ravile lisati 8 mg perindopriili või platseebot. Uuring kestis aasta. Esmaseks tulemusnäitajaks hinnati suremuse langust ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise vähendamist.

Esmaste tulemusnäitajate põhjal vähendas perindopriil üldsuremust, hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu ja remodelleerimist 35% ja ainult remodelleerimist 57%. Peamine

erinevus võrreldes platseeboga oli remodelatsiooniprotsesside pidurdumine (perindopriil 8 mg vs platseebo)

LVEDV (vasaku vatsakese lõppdiastoolne maht) oli platseebogrupis võrreldes perindopriili grupiga suurenenud (4,0 vs 0,7 ml;  $P < 0,01$ ), erinevus ilmnis pärast kuus kuud kestnud ravi (3,4 ml).

Perindopriili toime remodelatsioonile on seletatav lisaomadustega. EUROPA uuringu alauuring PERTINENT (Perindopril Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction and Neurohumoral Activation Trial) näitas, et perindopriil vähendab endoteliaalset apoptoosi. On teada, et müotsüütide apoptoosi tõus on remodelatsiooni oluline bioloogiline osa, eriti vanemaealistel patsientidel.

Kokkuvõtteks: aastane ravi perindopriil 8 mg-ga vähendab müokardiinfarkti järel vasaku vatsakese remodelatsiooni.

