

Toimetuskolleegium



Rein Teesalu – peatoimetaja



Priit
Kampus



Anu
Hedman



Helgi
Jaagus



Sergei
Nazarenko



Tiina
Ristimäe



Margus
Viigimaa

Sisukord

Eesti Hüpertensiooni Ühingu sügisseminari ajakava	2
Beeta-blokaatorid kardiovaskulaarsete haiguste ravis. Eessõna (Rein Teesalu)	3
“Valge kitli” hüpertensioon on seotud vererõhu muutustega koormuspuhuselt (lühiteade)	3
Beeta-blokaatorid ja hüpertensioon (Tiina Tõruvere)	4
Ülevaade beeta-adrenoblokaatorite toimest endoteelile (Priit Kampus, Rein Teesalu)	9
Arteriaalne hüpertensioon, rütmihäired ja beeta- adrenoblokaatorravi (Jüri Kaik)	13
B-tüüpi natriureetilised peptiidid (BNP) – läbimurre südamepuudulikkuse diagnostikas (lühiteade)	15
Beeta-adrenoblokaatorravi ja hüpertensioon südamepuudulikkusega haigetel (Merle Kadarik)	16
Torasemiid kroonilise südamepuudulikkuse ravis farmakoloogilisest vaatenurgast (Krista Fischer, Baldur Kubo, Inge Ringmets, Kersti Meiesaar)	20
Beeta-adrenoblokaatorite erinevused (Kristin Lamp)	21
Beeta-blokaatorite kasutamine Eestis (Ly Rootslane)	26

Eesti Hüpertensiooni ühingu sügisseminar

“Beeta-adrenoblokaad ja arteriaalne hüpertensioon”

31. oktoobril 2003. a Hotell Viru Konverentsikeskuses

Juhatajad: Rein Teesalu
Sergei Nazarenko

Programm:
12.15 – 13.00 Registreerumine, näitus ja kohv

I osa

13.00 – 13.05 Tervitussõnad
13.05 – 13.30 Beeta-adrenoblokaatorite erinevused
Kristin Lamp
13.30 – 14.00 Ülevaade beeta-adrenoblokaatorite toimest endoteelile
Priit Kampus
14.00 – 14.30 Beeta-adrenoblokaatorite kasutamisest hüpertensiooni ravis
Eestis
Ly Rootslane
14.30 – 15.15 Näitus, kohv, suupisted

II osa

15.15 – 15.45 Beeta-adrenoblokaatorravi ja hüpertensioon rütmihäiretega
haigetel
Jüri Kaik
15.45 – 16.15 Beeta-adrenoblokaatorravi ja hüpertensioon südamepuudulikkusega haigetel
Merle Kadarik
16.15 – 16.30 Haigusjuhu arutelu
(G. Goldsteine, A. Hedman, H. Jaagus)
16.30 – 17.30 Buffet õhtusöök

Beeta-blokaatorid kardiovaskulaarsete haiguste ravis. Eessõna

Rein Teesalu, *peatoimetaja*

β-blokaatorid on üldtunnustatult väga olulised ravimid kardiovaskulaarsete haiguste kogu kontiinumi ulatuses nii üksikravimina kui kombineeritud ravi koostisosana. On hästi teada, et ravimata arteriaalne hüpertensioon suurendab kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust. β-blokaatorite varane kasutamine arteriaalse hüpertensiooni ravis aeglustab või koguni väldib patoloogiliste muutuste progresseerumise kardiovaskulaarsete haiguste kontiinumi järgmiste raskemate astmeteni (südame isheemiatõbi, sealhulgas müokardiinfarkt, insult, südamepuudulikkus jm). β-blokaatorid on väga efektiivsed vasaku vatsakese hüpertroofiaga haigetel, vähendades diasoolset düsfunktsiooni. β-blokaatori ravi on tulemuslik kardiaalse äkksurma vältimisel. Vaatamata tõestatud efektiivsusele on β-blokaatorravi alakasutatud. Selle üheks põhjuseks peetakse kõrvaltoimete ületähtsustamist arstide poolt. Uurimused on näidanud, et näiteks

diabeetikud ja perifeersete arterite haigusega patsiendid, kelle puhul arstid suhtuvad β-blokaatorite kasutamisse sageli kõhklevalt, saavad tegelikult β-blokaatorist suurt kasu. Reeglina on β-blokaatorravi hästi talutav. Ka vanematel patsientidel on β-blokaatorravi efektiivne. Praegusel tõendus põhise meditsiini ajastul on β-blokaatorid tõestatud efektiivsusega anti-hüpertensiivsed, antianginaalsed ja antiarütmilised ravimid, mis viimastel aastatel on muutunud ka südamepuudulikkuse ravi üheks põhikomponendiks. β-blokaatorid on heterogeenne ravimiklass. Jätkuvalt viiakse läbi uurimusi, millega püütakse välja selgitada konkreetsete β-blokaatorite vahelised erinevused ja nende olulisus erinevate haigekontingentide ravimisel, optimaalsed doosid ja kombinatsioonid teiste ravimitega.

EHÜ käesolev seminar tahab anda oma panuse informatsiooni levitamiseks β-blokaatorite kui efektiivse ravimiklassi kohta ja selle kaasa aidata nii tüsistusteta kui kardiovaskulaarsete haigustega tüsistunud arteriaalse hüpertensiooniga patsientide ravi tõhustamisele.

“Valge kitli” hüpertensioon on seotud vererõhu muutustega koormuspuhuselt Blood Pressure Monitoring 2002; 7: 209–213

“Valge kitli” hüpertensioon on seisund, mispuhul uuritaval mõõdetakse meediku poolt kõrgeenenud vererõhu väärtused, kuid väljaspool meditsiinilist keskkonda on vererõhu väärtused normaalsed. “Valge kitli” hüpertensioon võib esineda nii noortel kui vanuritel, normo- ja hüpertoonikutel, rasedatel.

Teadaolevalt võib ärevusseisund suurendada vererõhu väärtuseid kuni 30 mm Hg. Seda käsitletakse psühholoogilise reaktsioonina, kaitsereaktsioonina. Esineb sageli nii eriolukordades, aga ka

(järg lk 8)



Beeta-blokaatorid ja hüpertensioon

Tiina Tõruvere, *Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloog*

Beeta-blokaatoreid on hüpertensiooni ravis kasutatud üle 25 aasta, esimesed platseebo-kontrollitud kliinilised uuringud, kus näidati selle ravimgrupi efektiivsust kardiovaskulaarsete tüsistuste langetamisel hüpertoonikutel, avaldati 1980ndatel aastatel.

Beeta-blokaatorite antihüpertensiivne toime põhineb adrenergiliste retseptorite blokaadil, beeta-blokaatoritel on negatiivne inotroopne efekt (südame minutimaht langeb 15–20%), samuti negatiivne dromotroopne ja kronotroopne efekt. Beeta-blokaatorid pidurdavad ka KNS sümpaatilist aktiivsust ning üle selle langeb reniin-angiotensiin-aldosteroon (RAAS)-süsteemi aktiivsus, reniini vabanemine väheneb 60%. Samaaegselt inhibeerib perifeerias beeta-retseptorite blokaad vasodilatatsiooni, jättes alfareseptorid avatuks katehoolamiinide vahendatud vasokonstriksioonile. Üldnimetatud toimemehhanismidest tulenevad nii beeta-blokaatorite positiivsed efektid kui kõrvaltoimed.

1980ndatel olid beeta-blokaatorid diureetikumide kõrval üheks enamkasutatud anti-hüpertensiivsete ravimite grupiks. Kuna beeta-blokaatoritele omistatakse suhteliselt palju kõrvaltoimeid võrreldes uemate ravimigruppidega ning ka farmaatsiatööstuse aktiivsuse nende ravimite propageerimisel jääb oluliselt alla uuematele (kallimatele, mittepatenteeritud) ravimitele, siis beeta-blokaatorite kasutamissagedus hüpertensiooni ravis on langenud (1, 2).

1987. a avaldati HAPPHY (*Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial*) uuring, kus osalesid 40–64 a mehed ja leiti, et beeta-blokaator (atenolool või metoprolool) on võrreldes diureetikumidega ühtviisi efektiivne kardiovaskulaarsete tüsistuste ärahoidmisel. Esimene uuring, kus tõestati, et hüpertoonikutel vähendab beeta-blokaator (metoprolool) võrreldes diureetikumiga kardiovaskulaarseid tüsistusi, sh üldsuremust, avaldati 1988 (MAPPHY – *Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study*) (3). Samaaegselt avaldati ka ISIS-1 (*First International Study of Infarct Survival*) ning SMT (*Stockholm Metoprolol Trial*), kus näidati beeta-blokaatorite eluiga pikendavat toimet infarktjärgses perioodis. Atenolool ja metoprolool vähendavad infarktjärgseid tüsistusi,

langetades äkksurma, korduva infarkti, eluohtlike rütmihäirete sagedust nii hüpertoonikute kui normotoonikute seas (1, 2).

Hilisemad suured hüpertensiooni uuringud on võrrelnud juba pigem ravistrateegiaid kui kindlaid ravimeid. On teostatud ka võrdlusi “uute” ravimigruppide (AKE-inhibiitorid) ja vanade ravimite ehk n-ö kuldse standardi (diureetikumid, beeta-blokaatorid) vahel. Suurtes kliinilistes uuringutes ei ole suudetud tõestada uute ravimigruppide selget eelist vanemate ravimite ees, sellest lähtuvalt olid JNC VI (USA Hüpertensiooni Rahvusliku Ühiskomitee juhised, 1997) järgi hüpertensiooni esmavaliku ravimiteks diureetikumid ja beeta-blokaatorid. Käesoleval aastal ilmunud JNC VII annab soovitusliku eelistuse vaid diureetikumidele, lähtuvalt ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) uuringust. Euroopa Hüpertensiooni Ühingu ravijuhiste järgi on beeta-blokaatorid sarnaselt diureetikumidele, AKE-inhibiitoritele, AT II retseptoriblokaatoritele ning kaltsiumantagonistidele hüpertensiooni esmavaliku ravimiteks (4, 5).

Kui 1970ndatel aastatel oli hüpertoonikutel juhtivaks surma põhjuseks südamepuudulikkus, siis hüpertensiooni ravi on langetanud otseselt kõrge vererõhust tingitud komplikatsioonide, nagu kongestiivne südamepuudulikkus, sagedust. Praegusel ajal on hüpertoonikute peamiseks surma põhjuseks koronaarhaigus (1).

Beeta-blokaatorid on kindlasti näidustatud hüpertensiooni raviks patsientidele, kes on põdenud müokardi infarkti või kellel on stabiilne stenokardia, samuti südamepuudulikkusega patsientidele. Beeta-blokaatorid sobivad hästi hüperkineetilise hüpertensiooniga patsientidele, samuti neile, kel kaasuvaks migreen või ärevushäire (treemor, higistamine, tahhükardia) (1, 4, 5).

Kirjanduses leidub rohkesti viiteid nii beeta-blokaatorite positiivsete omaduste kui ka potentsiaalsete kõrvaltoimete kohta.

Üheks sagedamini mainitud kõrvaltoimeks on üldine jõuetus, aga ka depressioon, seksuaalne düsfunktsioon. 2002. a JAMAs (*The Journal of the American Medical Association*) avaldatud ülevaates, kus on summeeritud 15 kliinilise uuringu (uuritud hüpertensiooni, südameinfarkti, südamepuudulikkust) tulemused 35 000 patsiendi kohta, leiti, et ravi

beeta-blokaatoritega ei tõsta depressiooniriski (20,1% beeta-blokaatorite grupis, 20,5% platseebogrupid). Beeta-blokaatoreid saanute hulgas oli enam jõuetust (33,4% vs 30,4%; üks lisajuhtum iga 57 patsiendiaasta kohta) ning seda esines enam mitteselektiivsete preparaatide saajate seas. Samuti esines beeta-blokaatorite tarvitajate seas enam seksuaalset düsfunktsiooni (21,6% vs 17,4%; üks lisajuhtum 199 patsiendiaasta kohta). Jõuetuse tõttu oli ravi katkestanud 2,4% ravi saanutest, seksuaalse düsfunktsiooni tõttu katkestas ravi 1,3% patsientidest (6). UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) uuringus oli atenolooli ja kaptopriili grupis ülalnimetatud kõrvaltoimeid võrdset (7).

Beeta-blokaatorid, sealhulgas selektiivsed, võivad süvendada klaudikatsiooni ning põhjustada patsienti häirivat jalgade külmetamist. UKPDS uuringus esines neid probleeme atenolooli grupis statistiliselt oluliselt sagedamini kui kaptopriili grupis (4% vs 0%) (7).

Beeta-blokaatorite kasutamise suhteliseks vastunäidustuseks peetakse obstruktiivseid kopsuhaigusi. 2002. a *Annals of Internal Medicine*'s avaldatud ülevaates, kus summeeritakse 29 uuringu tulemused, jõutakse järeldusele, et selektiivsed beeta-blokaatorid ei süvenda obstruktiivset sündroomi kerge ja keskmise raskusega astma ning kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral. Kirjanduse järgi on vaid raske astma ning äge obstruktsiooniga kulgev atakk selektiivsete beeta-blokaatorite kasutamise kindlaks vastunäidustuseks (8). Neid kaht haigusseisundit ja väljendunud bradükardiati võiks lugeda selektiivsete beeta-blokaatorite ainukesteks absoluutseteks vastunäidustusteks. Mitteselektiivseid beeta-blokaatoreid tuleks obstruktiivsete kopsuhaiguste korral vältida (9).

Beeta-blokaatorite kasutamine vanemaealistel (> 60 a) on leidnud kirjanduses eraldi käsitlust.

2003. a avaldatud ravijuhiste järgi tuleb vanemaealiste patsientide antihüpertensiivse ravi valikul lähtuda samadest printsiipidest, mis nooremate puhul. Et vanemaealistel kaasneb hüpertensiooniga sagedamini madal südame minutimaht ning kõrge perifeerne resistentsus, on autoreid, kelle arvates on vanemaealistel tüsistumata hüpertensiooni ravis esmavaliku ravimiks diureetikumid. Suurim ülevaade sellel teemal avaldati 1998. a *JAMAs*. Teostatud kümnel uuringul põhinevas metaanalüüsis leiti, et diureetikumid olid efektiivsemad kui beeta-blokaatorid aju isheemiliste atakkide (OR 0,61; 95% CI 0,51–0,72), kardiovaskulaarse suremuse (OR 0,75; 95% CI 0,64–0,87) ja üldsuremuse (OR 0,86; 95% CI 0,77–0,96) langetamisel (10).

On avaldatud ka arvamust, et vanemaealistel võivad beeta-blokaatorid soodustada kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimist ortostaatilise hüpertensiooni korral, olles samaaegselt sobivaks ravimigrupid ortostaatilise hüpotensiooni korral (11, 12).

Beeta-blokaatorid omavad negatiivseid metaboolseid kõrvaltoimeid. Kuigi beeta-blokaatorid tõstavad triglütseriidide ja langetavad HDL-kolesterooli nivood, ei ole üheski kliinilises uuringus täheldatud selle ravimigrupi kasutamisel kardiovaskulaarsete tüsistuste tõusu võrreldes metaboolset neutraalsete ravimitega (1). (Vahemärkusena meeldetuletus, et ALLHAT uuringus doksasosiini grupis vaatamata selle ravimi väga heale metaboolsele profiilile kardiovaskulaarsete tüsistuste arv tõusis (5).) UKPDS uuringus, kus võrreldi atenolooli ja kaptopriili diabeetikute antihüpertensiivse ravimina, ei täheldatud atenolooli negatiivset mõju lipiidiprofiilile (7).

Beeta-blokaatorid soodustavad insuliinresistentsuse tõusu ning võivad soodustada diabeedi manifesteerumist. 2000. a avaldati ajakirjas *New England Journal of Medicine* prospektiivne uuring, kuhu oli haaratud 15 792 kliiniliselt väljendunud ning ka varjatud ateroskleroosilise vaskulaarse haigusega 45–64 aastast mittediabeetikust patsienti. Kuue aasta pärast vaadeldi selle grupi seas diabeedi tekkesagedust ning seost hüpertensiooni ja selle ravimitega ning leiti, et beeta-blokaatorite kasutajate seas tekkis 28% sagedamini diabeeti kui teisi ravimeid kasutanute seas (beeta-blokaatorite grupis kuue aasta jooksul 31 uut juhtu 1000 patsiendiaasta kohta). Samas ei olnud eraldi analüüsi selle kohta, kas kasutati selektiivseid või mitteselektiivseid preparaate (13). Ka CAPPP (*The Captopril Prevention Project*) uuringus kujunes diabeet beeta-blokaatoreid ja diureetikume saanute grupis välja sagedamini kui kaptopriili grupis (14).

Beeta-blokaatorite kasutamisel diabeetikutel kirjeldatakse negatiivseid toimeid kahest aspektist. Hüpotükeemia sümptomid ja organismi vastusreaktsioon sellele vahendatakse adrenaliini poolt. Beeta-blokaatorite kasutamisel võivad hüpotükeemia sümptomid saada maskeeritud, ka organismi vastureaktsioon veresuhkru normaliseerimiseks saab pidurdatud. Insuliinresistentsuse tõusu tõttu võivad beeta-blokaatorid veresuhkrunivood tõsta, põhjustades diabeedi dekompensatsiooni. Arvatavalt on selektiivsete beeta-blokaatoritega see probleem marginaalne. Siiski, UKPDS uuringus oli atenolooli kasutanute seas HbA1c esimesel neljal aastal kõrgem kui kaptopriili grupis. Samuti vajas uuringu käigus atenolooli grupis enam patsiente lisaravimit diabeedi ohjamiseks. Hüpotükeemilisi episoodide oli mõlemas grupis võrdset (7).

Nii I kui II tüüpi diabeetikud on väga kõrge kardiovaskulaarse riskiga, eriti kui kaasneb hüpertensioon. Diabeetikutel esineb autonoomse närvisüsteemi düsfunktsioon, mis väljendub sümpatoadrenaalse süsteemi aktiivsioonis, tulemuseks südamesageduse tõus, QT-intervalli pikenemine, äkksurma riski tõus. Ülalnimetatud fakte arvestades on beeta-blokaatorid vaatamata potentsiaalsetele negatiivsetele metaboolsetele toimetele diabeetikute ravis eriti kohased.

Beeta-blokaatorid, kasutades infarkti järgselt diabeetikutel, langetavad suremust 48%, samal ajal kui patsientide seas tervikuna oli langus 33% (15).

UKPDS uuringus olid kaptopriil ja atenolool võrdselt efektiivsed hüpertensiooni ravis makrovaskulaarsete tüsistuste (müokardi infarkt, insult, südamepuudulikkus) langetamisel, siiski just eelpool käsitletud kõrvaltoimete tõttu oli tervikuna ravivastus kaptopriili grupis parem kui atenolooli grupis (7).

Kokkuvõte

Arvestades beeta-blokaatorite mitmekümneaastast kasutuskogemust, tõestatud efektiivsust ja koronaarhaiguse sagedast esinemist hüpertoonikute seas, on beeta-blokaatorid hüpertensiooni esmavaliku ravimiteks. Potentsiaalsed suhteliselt harvaesinevad kõrvaltoimed ei tohiks saada nende kasutamise põhimõtteliseks takistuseks. Koos JNC VII ravijuhistes esmavaliku preparaadiks nimetatud tiasiid-diureetikumidega omavad beeta-blokaatorid aditiivset toimet ning võimaldavad efektiivset hüpertensiooni ohjamist ka väga piiratud ravieelarve juures.

Kliiniliste uuringute tulemusi arvestades võiks beeta-blokaatorite heterogeensest grupist eelistuse anda suurtes elulemusuuringutes kasutatud preparaatidele, eelkõige kardioselektiivsetele atenoloolile ja metoproloolile.

Kirjandus:

1. Kaplan N. Clinical Hypertension 7th Ed. Williams & Wilkins 1998; 136–149, 189, 205–214.

2. Braunwald E. Heart Disease 5th Ed. Saunders 1997; 853–854.
3. Wikstrand J. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. JAMA 1988; 259: 1976–82.
4. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. NHLBI 2003.
5. 2003 ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Journal of Hypertension 2003; 21: 1011–1053.
6. Ko D *et al.* Betablocker therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288: 351–357.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). BMJ 1998; 317: 713–720.
8. Salpeter S. Cardioselective betablockers in patients with reactive airway disease: a metaanalysis. Ann Intern Med, 2002; 137: 715–725.
9. Epstein P. Fresh air and betablocade. Ann Intern Med, 2002; 137: 766–767.
10. Messerli H. Are betablockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? JAMA 1998; 273: 1903–1907.
11. Kario K. Pressor effects of betablocers on standing blood pressure may be harmful for older patients with orthostatic hypertension. Circulation 2002; 106: e196.
12. Cleophas T. Pressor effects of betablocers on standing blood pressure may be harmful for older patients with orthostatic hypertension. Circulation 2002; 106: e196–197.
13. Gress T. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342: 905–12.
14. Hansson L. Effect of ACE inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular mortality and morbidity: the CAPPP trial. Lancet 1999; 353: 611–616.
15. Webster M. What cardiologists need to know about diabetes. Lancet, 1997; 350: 23sl–28sl.

(algus lk 3)

perearsti tavavastuvõttudel. On oluline, et kliinilisi otsuseid ei langetataks vererõhu väärtuste alusel, mis suure tõenäosusega on mõõdetud äreval isikul. “Valge kitli” hüpertensiooni prognoostiline tähendus ei ole veel lõplikult selge.

Diagnostiline valikvahend kõrgeenenud vererõhu ja “valge kitli” hüpertensiooni diferentseerimiseks on ambulatoorne vererõhu monitooring.

Hiljuti lõppenud uurimus haaras 421 patsienti, kes pöördusid arstile hüpertensiooni uuringuteks ja kellel teostati 24-tunnine vererõhu monitooring.

“Valge kitli” efektina käsitleti diferentsi arsti poolt mõõdetud keskmise vererõhu ja monitooringuga saadud keskmise päevase vererõhu väärtuse vahel.

“Valge kitli” efekti täheldati süstoolse vererõhu osas 259 patsiendil ja diastoolse vererõhu osas 264 uuritaval.

Uurimistulemuste põhjal arvatakse, et “valge kitli” hüpertensiooniga võib kaasneda suurem vererõhukoormus päevaste tegevuste ajal, mis omakorda võib soodustada lõpp-organite kahjustust.

Ülevaade beeta-adrenoblokaatorite toimest endoteelile

Priit Kampus, Rein Teesalu, *TÜ Kardioloogia kliinik*

Endoteeli funktsiooni kahjustus on südame ja veresoonehaiguste tekkes ja tüsistuste väljakujunemisel keske tähtsusega (1). Veresoone sisekesta vooderdava endoteeli funktsiooni langust põhjustavad enamasti kardiovaskulaarsüsteemi haiguste riskifaktorid ning juba väljakujunenud haigusseisund süvendab omakorda endoteeli düsfunktsiooni. Kõrgenenud vererõhk koos oksüdatiivse stressiga kahjustab lämmastikoksiidi (NO) produktsiooni endoteelirakkudes (2–4). Kliiniliselt väljendub endoteeli langenus NO sünteesivõime arteriaalse süsteemi suurenunud jäikus, mis omakorda tõstab arteriaalset vererõhku. Kestva hüpertensiooni tingimustes kujunevad välja lisaks arterite funktsionaalsuse langusele ka struktuuraalsed muutused. Endoteeli düsfunktsioon on seega hüpertensiooni oluliseks riskiteguriks ja kliinilist kulgu määravaks faktoriks (5, 6), mille mõjutamise kaudu on võimalik vähendada haigestumust ja suremust kardiovaskulaarsüsteemi haigustesse. Antud artikkel annab ülevaate beeta-adrenoblokaatorite (BB) mõjust endoteeli funktsioonile ja varajastele ateroskleroosilistele muutustele.

Endoteeli kahjustuse patogeneesi kliiniliselt olulised aspektid hüpertensiooni korral

Endoteel omab kesksel rollil südame veresoonehaiguste patogeneesis. Essentsiaalse hüpertensiooni korral on kahjustunud NO produktsioon endoteelirakkudes (2–4). Endoteeli funktsiooni kahjustuse korral tekib vaskulaarse homeostaasi häire, mida iseloomustab vasokonstriktiooni prevaleerumine vasodilatatsiooni üle, leukotsüütide ja trombotsüütide suurenunud aktiivsus, silelihasrakkude proliferatsioon ning madala tihedusega lipoproteiini liigoksüdatsioon. Need muutused viivad ateroskleroosilise naastu tekkimiseni. Struktuuraalsete ja funktsionaalsete muutuste tõttu arterites suureneb arteriaalse süsteemi jäikus

(7, 8). Lõpuks kujuneb välja kliiniliste sümptomitega ateroskleroosilise geneesiga kardiovaskulaarne haigus.

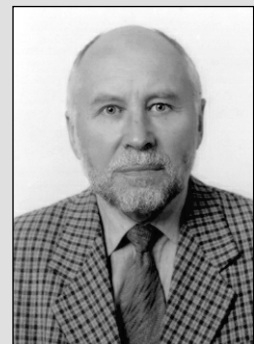
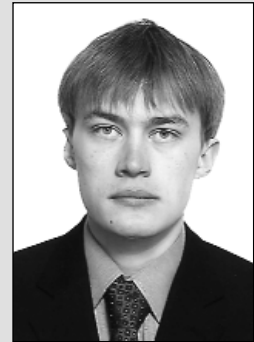
Lisaks haigusseisunditele muutuvad arterite seinad jäigemaks ka organismi vananedes, mis väljendub omakorda arteriaalse vererõhu tõus (9). Arteriaalse süsteemi jäikusele kui iseseisvale kardiovaskulaarsüsteemi haiguste riskitegurile (10) on viimastel aastatel hakatud üha rohkem tähelepanu pöörama. Tekkinud on võimalus mitteinvasiivselt hinnata arterite jäikust ja sellest tulenevat südame ja veresoonehaiguste riski. Paljude südame ja veresoonehaiguste (sh kõrgevererõhuti) korral levib arteriaalne rõhulaine järgnenud veresoonevõrgu suurenunud kiirusega. Seetõttu jõuab südamest levima hakanud ja perifeerias tagasipeegeldunud rõhulaine aordi algusosa tagasi juba süstolis ja põhjustab seal täiendava süstoolse vererõhu tõusu. Kõrgenenud tsentraalne süstoolne vererõhk põhjustab südame järelkoormuse kasvu ja vasaku vatsakese hüpertroofiat, mis on iseseisev ja sõltumatu südame ja veresoonehaiguste riskitegur (11, 12).

Endoteeli funktsiooni ja arterite struktuuri hindamisviimased

Arvestades endoteeli kesksel rollil hüpertensiooni patogeneesis on hakatud uurima erinevate antihüpertensiivsete ravimgruppide toimet endoteeli funktsioonile ning struktuuraalsetele muutustele arteriseinas (unearteri sise- ja keskkesta paksus) mitme meetodikaga^a.

Tänapäeval on võimalik hinnata endoteeli funktsiooni erinevate meetoditega, millest oleme andnud ülevaate ka "Eesti Arsti" käesoleva aasta juunikuunumbris (1).

Invasiivsetest meetoditest kasutatakse perifeersetes arterites endoteeli hindamiseks venooset oklusioonipletüsmograafiat, mille käigus mõõdetakse käe verevoolu muutust vasooktiivsete ainete intraarteriaalse manustamise järgselt. Südame pärgarterite endoteeli



funktsiooni hindamiseks kasutatakse invasiivsetest meetodidest koronarograafiat ja intravas-kulaarset doppler-ultraheliuuringut.

Perifeersete arterite endoteeli funktsiooni mitteinvasiivseks hindamiseks kasutatakse laialdaselt ultraheliuuringut, millega hinnatakse arterite (N: radiaalarteri) dilatatsiooni pärast isheemia tekitamist (7, 13). Lisaks eelpoolmainitule on endoteeli funktsiooni ja arteriaalse süsteemi jäikust võimalik mitteinvasiivselt hinnata ka pulsiline analüüsi ja pulsiline levimise kiiruse määramise abil (14, 15).

Arterite struktuursete muutuste avastamiseks kasutatakse unearterite ultraheliuuringut, mille käigus mõõdetakse unearteri sise- ja keskkesta paksust (*intima-media*). See võimaldab hinnata struktuursete muutusi veresoontes (hüpertroofia, lipiidid naastud), mis on tingitud kõrge arteriaalsest rõhust ning ateroskleroosist (16).

Beeta-adrenoretseptori blokaatorite toime endoteelile ning varajastele atero-sklerootilistele muutustele

Beeta-adrenoretseptorid jagunevad organismis beeta-1- ja beeta-2-adrenoretseptoriteks. Beeta-1-adrenoretseptorid esinevad peamiselt südamelihaskoes, beeta-2-adrenoretseptorid bronhide ja veresoonte silelihaskoes, aga vähesel määral ka südamelihaskoes. Vastavalt toimele erinevatesse beeta-adrenoretseptoritesse jagatakse BB nelja erinevasse gruppi (17).

1. Kardioselektiivsed BB (atenolool, metoprolol, nebivolool jt), mille peamine toime avaldub üle beeta-1-retseptorite (suuremates annustes kardioselektiivsus antud grupis väheneb).

2. Mittekardioselektiivsed BB (propranolool jt), toimivad nii beeta-1- kui beeta-2-retseptoritesse.

3. Seesmise sümpatomimeetilise aktiivsusega (ISA) BB (pindolool, tseliprolol).

4. Alfa- ja beeta-adrenonoblokaatorid (labetalool, karvedilool).

Uuringuid erinevate BB toimest endoteeli funktsioonile ja arteriaalse süsteemi jäikusele

on hetkel läbi viidud vähe.

Sümpatoadrenergilise süsteemi aktivatsioon on olulisel kohal mitmete krooniliste südameveresoontehaiguste patogeneesis (hüpertensioon, südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus jt). Läbiviidud loomkatsed on näidanud, et sümpaatilise närvisüsteemi aktivatsioon on seotud aordi endoteelirakkude kahjustusega (18). Näiteks, noradrenaliini pikaajaline infusioon põhjustas katseloomadel ateroskleroosiliste naastude suurenemist, mida oli võimalik samaaegse BB manustamisega vältida (19, 20). Loomkatsed BB protektiivsest toimest endoteeli funktsioonile lubasid oletada ka nende positiivset toimet inimese endoteeli funktsioonile. Varasemad uuringud teiste antihüpertensiivsete ravimitega (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja kaltsiumkanali antagonistidega) on näidanud nende ravimigruppide endoteeli funktsiooni parandavat toimet.

Mitteselektiivsete BB (propranolool) endoteeli funktsiooni parandav toime pole lõplikult selge. Kuigi loomkatsed on näidanud propranolooli lämmastikoksiidi produktsiooni suurendavat toimet (21), ei ole propranolooliga läbiviidud inimuringud tema soodsat toimet endoteelile kinnitanud (22).

Kardioselektiivsete beeta-1-blokaatoritega läbiviidud inimuringud on andnud vastukäivaid tulemusi selle ravimigrupi antiateroskleroosilise ja endoteeli funktsiooni parandavast toimest.

Pikatoimelise metoprolooliga läbiviidud BCAPS (23) (*Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study*) ja ELVA (24) (*Effect of Long-Term Treatment of Metoprolol CR/XL on Surrogate Variables for Atherosclerotic Disease*) uuringud tõestasid esmakordselt, et BB pikaajaline kasutamine vähendas unearteri sise- ja keskkesta (*intima-media*) paksust. Unearteri *intima-media* paksuse vähenemine ilmnas nii uuritavate seas, kellel oli diagnoositud kliiniliselt mitteoluline unearteri naast kui hüperkolesteroleemikute grupis. Metoprolooli võimalik antiateroskleroosiline toime on tõenäoliselt vahendatud üle kolme erineva toime: 1) tsentraalne β_1 -adrenoblokaad vähendab perifeerset sümpatomimeetilist aktiivsust; 2) kardioselektiivne β_1 -adrenoblokaad langetab südame löögisagedust, arteriaalset vererõhku ja südame

Tabel 1.
Beeta-adrenoblokaatorite erinevad toimekohad

	β_1 -blokaad	β_2 -blokaad	α_1 -blokaad	ISA	Lisatoimed*
Karvedilool	+	+	+	-	+
Metoprolool	+	-	-	-	+
Atenolool	+	-	-	-	-
Tseliprolool	+	- (Osaline β_2 agonist)	-	+	+
Nebivolool	+	-	-	-	+
Bisoprolool	+	-	-	-	-

* Arterite funktsionaalseid ja struktuursete omadusi parandav toime

kontraktilsust; 3) metaboolsete radade β_1 -adrenoblokaad, mis vähendab endoteeli kahjustust, trombotsüütide aktiivsust ja silelihasrakude proliferatsiooni ning madala tihedusega lipoproteiinide liigoksüdatsiooni ning suurendab prostatsükliinide produktsiooni (18, 25–27). Seega, metoprolooli arterite *intima-media* paksust vähendav toime on vahendatud nii vererõhu langusest tingitud arterite seina hüpertroofia vähenemisest kui ka ravimi antiaterosklerootilise ja antioksidantse aktiivsuse kaudu.

Kardioselektiivse beeta-1-blokaatori atenoolooliga on teostatud hüpertoonikutele mitmeid uuringuid, kus on näidatud, et vaatamata efektiivsele antihüpertensiivsele efektile ei avalda nad positiivset toimet endoteeli funktsioonile (28, 29).

Kardioselektiivne uue põlvkonna BB nebiolool on viimastel aastatel omandanud järjest suuremat tähelepanu eelkõige oma vasodilatoreiva omaduste tõttu. Läbiviidud loomkatsetes on näidatud nebiolooli süsteemset vaskulaarset resistentsust vähendav ja südame väljutusfraktsiooni suurendav toime (30). Nii loomkui inimkatsetes on näidatud, et nebiolool soodustab nii normo- kui hüpertoonikutele endoteelirakkudes lämmastikoksiidi (NO) produktsiooni, mille kaudu on vahendatud osaliselt antud ravimi nii antihüpertensiivne kui antiaterosklerootiline toime (31–36). Samuti on näidatud, et samaväärse perifeerse vererõhu languse juures essentsiaalse hüpertensiooni ravis toimib nebiolool efektiivsemalt süsteemse vaskulaarse jäikuse langetamisel võrreldes bisprolooliga (37). Vasodilatoreivate omadustega uue põlvkonna kardioselektiivne beeta-adrenoblokaator nebiolool omab lisaks eelpoolmainitule ka oksüdatiivset stressi vähendavat toimet (38).

Seesmise sümptomimeetilise aktiivsusega beeta-adrenoblokaatoril tseliproloolil (selektiivne beeta-1-adrenoblokaator ja beeta-2-adrenoretseptori osaline agonist) on samuti näidatud positiivne toime endoteelist sõltuvale vasodilatatsioonile parandades endoteeli funktsiooni (39, 40).

Alfa- ja beeta-adrenoblokaatorid

Tuntum antud grupi ravim on karvedilool. Lisaks alfa- ja beeta-adrenoretseptori blokaadile iseloomustab karvedilooli ka tugev antioksidantne toime, mis avaldub raua ioonide poolt indutseeritud lipiidide peroksüdatsiooni pidurdamises (41). Kui seni peeti karvedilooli endoteeli funktsiooni parandava toime põhjuseks tema tugevat antioksidantsust, siis viimasel ajal on näidatud, et karvedilool soodustab ka NO sünteesi ja omab seetõttu endoteeli funktsiooni parandavat toimet (42).

Beeta-adrenoblokaatorite toimemehhanismid endoteelirakule

Täielikku mehhanismi, mille kaudu BB (nebiolool, metoprolool, tseliprolool ja karvedilool) toimivad NO produktsioonile pole teada. Uuringud on näidanud, et nebiolooli metabolismi käigus tekkiv vaheühend ja tseliprolool avaldavad otsest toimet endoteeliraku β_2 -adrenoretseptori kaudu, suurendades endoteelirakkude tsütoplasmas vaba Ca^{++} hulka, mis põhjustab NO sünteesi aktiveerimist ning NO produktsiooni. Viimasel ajal on näidatud, et lisaks β_1 - ja β_2 -adrenoretseptorile esineb endoteeliraku pinnal ka β_3 -adrenoretseptor, mille kaudu oletatakse mitmete BB toimet endoteelile (43). Hiljuti publitseeritud uuring (44) demonstreeris, et lisaks β_2 - ja β_3 -adrenoretseptori vahendatud sünteesirajale, mõjutab nebiolool ja karvedilool ka ATP vabanemist endoteelirakust, mis viib mehhanosensitiivsete P2Y retseptori vahendusel Ca^{++} taseme tõusuni ning NO sünteesini.

Kokkuvite

Kardiovaskulaarsete haiguste (sh hüpertensiooni) tekkimine ja arenemine on keerukas ja hõlmab endas mitmeid erinevaid patogeneetilisi mehhanisme ning metaboolseid radasid, mida tuleb arvestada ravi ordineerimisel. Endoteeli funktsioonihäire on teadaolevalt üks võtmeprotsesse selles patogeneesi kaskaadis, mistõttu endoteeli düsfunktsiooni vältimine erinevate ravimgruppidega on üks tänapäeva kardioloogia sõlmküsimusi. Osadel uuema põlvkonna beeta-adrenoblokaatoritel on ilmenud endoteeli funktsiooni parandav toime, mis lisab atraktiivsust sellele kardioloogilises praktises niigi laialt kasutusel olevale ravimgrupile.

Kirjandus:

1. Kals J, Kampus P, Pöder P, Pulges A, Teesalu R, Zilmer M. Pulsilaine analüüs – uudne mitteinvasiivne meetod endoteeli funktsiooni hindamiseks. Eesti Arst 2003; 6: 423–430.
2. Taddei S, Virdins A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. Fact or fantasy? J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32: S41–47.
3. Taddei S, Virdins A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 2222–2229.
4. Taddei S, Ghiadoni L, Virdins A, Buralli S, Salvetti A. Vasodilatation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired NO availability in essential hypertensive patients. Circulation 1999; 100: 1400–1405.
5. AL Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and

- endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–954.
6. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilatation dysfunction on adverse long-term outcome of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
 7. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–549.
 8. Zilmer M, Karelson E, Vihalemm T. Meditsiiniline biokeemia II. Inimorganismi metabolism: biokeemilised ja meditsiinilised aspektid. Tartu 1999.
 9. Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000; 35: 637–642.
 10. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang X-J. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 5: 507–522.
 11. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 943–952.
 12. Levy D, Garrison R, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 332: 1561–1566.
 13. Farouque HM, Meredith IT. The Assessment of Endothelial Function in Humans. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 445–454.
 14. Hinto U, Teesalu R. Arterite jäikus südame- ja vere-soonkonnahaiguste riski näitajana arteriaalse hüpertensiooni korral. *Eesti Arst* 2001; 80(6): 317–322.
 15. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEnery CM, van der Arend BJ *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.
 16. Elmet M, Ulst K, Ristimäe T. Unearterite *intima-media* paksuse hindamine ultraheliga – tõhus ja ohutu meetod ateroskleroosi hindamiseks. *Eesti Arst* 2003; 1: 35–39.
 17. Eesti Hüpertensiooni Ühing. Arteriaalne Hüpertensioon – praktilised aspektid. Teine väljaanne. Tartu 2000.
 18. Petterson K, Bejne B, Björk H, Strawn WB, Bondjers G. Experimental sympathetic activation causes endothelial injury in the rabbit thoracic aorta via β_1 -adrenoreceptor activation. *Circ Res* 1990; 67: 1027–1034.
 19. Ablad B, Björkman JA, Gustafsson D, Hansson G, Ostlund-Lindqvist AM, Petterson K. The role of sympathetic activity in atherosclerosis: effect of β -blockade. *Am Heart J* 1988; 116: 322–327.
 20. Östlund-Lindqvist AM, Lindqvist P, Brautigam J, Olsson G, Bondjers G, Norborg C. Effect of metoprolol on diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 40–45.
 21. Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, Weingand KW, Clarkon TB. Inhibition of coronary atherosclerosis by propranolol in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation* 1987; 76: 1364–1372.
 22. Ohlstein EH, Arleth AJ, Storer B, Romanic AM. Carvedilol inhibits endothelin-1 biosynthesis in cultured human coronary artery endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 167–173.
 23. Hebdlad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–1726.
 24. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid *intima-media* thickness in patients with hypercholesterolaemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572–577.
 25. Petterson K, Hansson G, Björkman JA, Ablad B. Prostacyclin synthesis in relation to sympathoadrenal activation: effect of β -blockade. *Circulation* 1991; 84: VI38–VI43.
 26. Petterson K, Björk H. Inhibition of platelet accumulation by β_1 -adrenoreceptor blockade in the thoracic aorta of rabbits subjected to experimental sympathetic activation. *Cardiovasc Drug Ther* 1992; 6: 505–511.
 27. Linden T, Camejo G, Wiklund O, Warnold I, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of short term β -blockade on serum lipid levels and on the interaction of LDL with human arterial proteoglycans. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: S124–S131.
 28. Schiffrin LE, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a β -blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14: 1247–1255.
 29. 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.
 30. Van De Water A, Xhonneux R, Reneman RS, Janssen PA. Cardiovascular effects of dl-nebivolol and its enantiomers – a comparison with those of atenolol. *Eur J Pharmacol* 1988; 156: 95–103.
 31. Gao Y, Nagao T, Bond RA, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 964–969.
 32. Cockcroft JR, Binns LA, Howes AJ, Ritter JM. Effect of racemic nebivolol on forearm blood flow in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1993; 35: 542–543.
 33. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated vasodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38(3): 199–204.
 34. Cockcroft JR, Chowienczyk 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.
 35. Daves M, Brett SE, Chowienczyk PJ, Mant TG, Ritter MJ. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subject with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 460–463.
 36. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 511–514.
 37. Brett SE, Forte P, Chowienczyk PJ, Benjamin N, Ritter JM. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 355–359.
 38. Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, Tsikas D, Frolich JC. Nebivolol decreased systemic oxidative stress in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 377–379.
 39. Mehta JL, Lopez LM, Chen L, Cox OE. Alterations in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic hypertension, and effects of celiprolol. *Am J Cardiol* 1994; 74: 901–905.
 40. Noda K, Oka M, Ma FH, Kitazawa S, Ukai Y, Toda N. Release of endothelial nitric oxide in coronary arteries by celiprolol, a beta(1)-adrenoceptor antagonist: possible clinical relevance. *Eur J Pharmacol* 2001; 415: 209–216.
 41. Noguchi N, Nishino K, Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation. *Bioc Pharmac* 2000; 59: 1069–1076.
 42. Watanabe H, Nakagawa K. Carvedilol improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension (abstract). *Circulation* 1999; 100: 1–104.
 43. de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, Peters SL. Involvement of the β_3 -adrenoreceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42(2): 232–236.
 44. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, Jankowski M, Martyniec L, Angielski S, Malinski T. Third-generation β -blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux. *Circulation* 2003; 107: 2747–2752.

Arteriaalne hüpertensioon, rütmihäired ja beeta-adrenoblokaatorravi

Jüri Kaik, *Eesti Kardioloogia Instituut*

Beeta-adrenoblokaatorid (BB), mille põhitoe seisneb katehoolamiinide efekti blokeerimises beeta-retseptorite tasemel, on kõige universaalsemad kardiovaskulaarsüsteemi mõjutavad ravimid ning kasutusel rohkem kui 40 aasta jooksul. BB-le on iseloomulik isheemiavastane, hüpotensiivne, antiaadrenergiline, antiarütmiline ja antifibriillatoorne toime. BB efektiivsus südamehaiguste esmasel ja sekundaarsel preventtsioonis on üldtuntud. Viimaste aastate suurimas metaanalüüsis näitasid Gottlieb ja kaasautorid, et müokardi infarkti põdenud haigetel oli 69 153 BB-ravil oleval patsiendil 2-aasta suremus 40% väiksem kui 132 599 patsiendil, kellele BB ravi oli jäänud ordineerimata (1). Tänapäeva seisuga ootab veel lõplikku lahendust küsimus BB-ravi efektiivsuse kohta vanemaealistel patsientidel, sest seni avaldatud andmed on mõneti vasturääkivad (2, 3). Käesoleval aastal on lõppemas kaks väga huvitavat uuringut kolmanda põlvkonna BB nebulooliiga – ENECA ja SENIORS –, millesse on kaasatud vanemaealised südamepuudulikkusega patsiendid ning mis peaksid andma ammendava vastuse ka sellele küsimusele. BB on arteriaalse hüpertensiooni esmase valiku preparaatideks kõikide praegu kehtivate ravijuhiste põhjal – *The US Joint National Committee VI Guidelines* (1997) ja *VII Guidelines* (2003), *Canadian Guidelines* (1999), *World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines* (1999), nende efektiivsus on palju kordi leidnud toetamist mitmetes mahukates ravimuuringutes.

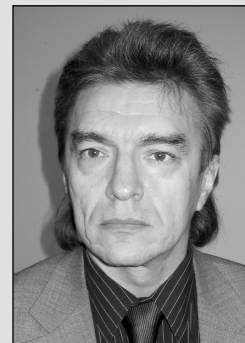
Väga oluline probleem on BB rakendamine potentsiaalselt eluohtlike rütmihäirete ravimisel ja kardialse äkksurma vältimisel arteriaalse hüpertensiooniga haigetel, sest ravimuuringutest on teada, et ligikaudu pooled selle kontingendi haigetel registreeritud surmajuhtumid on osutunud äkksurmadeks (4). *Beta-Blocker Hear Attack Trial* (BHAT) andmetel tõi propa-

nooli rakendamine doosis 180–240 mg/päevas endaga kaasa äkksurmade praktiliselt täieliku kadumise ajavahemikus kella 5–8 hommikul ning vähendas oluliselt nende sagedust kella 8 ja 14 vahel.

Beta-blokaatorite antiarütmiline toime

BB on kolm põhilist antiarütmilist toimet: 1) adrenergilise stimulatsiooni (katehoolamiinide toime) konkureeriv blokeerimine südames ja veresoontes beeta-adrenoretseptorite tasemel; 2) membraanistabiliseeriv (Na-blokeeriv toime), mis avaldub küll üksnes kliinilist kontsentratsiooni ületavaate dooside rakendamisel ja 3) repolarisatsioonifaasi pikendav (K-blokeeriv toime), mis on iseloomulik ainult antiarütmiliste ravimite III klassi arvatud sotaloolile. Seega on BB põhiline antiarütmiline efekt seotud ülemäärase adrenergilise stimulatsiooni ja kaudselt reniin-angiotensin-süsteemi (RAAS) üliaktiivsuse – algselt kompenseerivate tegurite toime nivelleerimisega enamiku enamlevinud südamepatoloogiate (arteriaalne hüpertensioon, koronaarhaigus, krooniline südamepuudulikkus) korral.

Adrenergiline stimulatsioon kutsub südames esile mitmeid potentsiaalselt arütmogeenseid elektrofüsioloogilisi protsesse: 1) suurendab Ca-ioonide liikumist mööda L-kaltsiumkanaleid, põhjustades hiliseid järedepolarisatsioone; 2) intensiivistab ioonvoogu I_f, kiirendades aktsioonipotentsiaali 4. faasi ning tõstes sellega rakkude normaalsest ja patoloogilisest automatismi; 3) kiirendades ioonvoogu I_{ks} lühendab aktsioonipotentsiaali 2. ja 3. faasi arvel ja sellega vatsakeste refraktaarsust; 4) suurendab Na-ioonide voogu ning kiirendab sellega aktsioonipotentsiaali 0 faasi. Lisaks sellele stimuleerib katehoolamiinide üleproduktsooni reniin-angiotensin süsteemi (RAAS), tõstes aldosterooni produktsiooni ning põhjustades soola ja vedeliku retensiooni ning hüpokalee-



miat.

BB antiarütmiline efektiivsus sõltub ravimi doosist, ravimi optilisest isomeerist, beeta-1 selektiivsusest, lipo- või hüdrofiilsusest ning sisemise sümpaatomimeetilise toime olemasolust. Kuigi südame-veresoonkonna ravimeid soovitatakse rakendada ravimuuringutes kasutatud maksimaaldoosides, on viimaste aastate uuringud näidanud, et BB puhul võib praktiliselt maksimaalne efekt olla saavutatav suhteliselt väikeste doosidega. Nii näiteks osutus Serlini ja kaasautorite uuringus (5) 40 mg propranolooli manustatuna 2 korda päevas sama efektiivseks kui 80, 160 ja 240 mg manustamine kaks korda päevas. Enamik BB toodetakse kahe, D- ja L-isomeeri seguna, kusjuures β -blokeeriv toime iseloomulik ainult L-isomeerile. Kui preparaadi antiarütmiline toime avaldub üksnes D-isomeeri rakendamisel, on see sõltumatu beeta-adrenoblokaadist, nagu näiteks sotalooli puhul, mis ennekõike on III klassi antiarütmiline preparaat. Samas on SWORD ravimuuringu tulemused veenvalt tõestanud, et beeta-adrenoblokaadiga mitte seotud antiarütmiline efekt ei ole piisav kardiale äkksurma vältimiseks. Kuigi ei ole veenvaid tõendeid beeta-1-selektiivsete BB suurema antiarütmilise efektiivsuse kohta võrreldes mitteselektiivsete BB-ga, on teatavad vasodilatatorsete lisatoimetega III põlvkonna BB (karvedilool, nebivolool) osutunud efektiivsemaks äkksurmade sageduse ja üldsuumuse vähendamisel I põlvkonna BB võrreldes. Lipo-fiilseid BB (metoprolol) peetakse liopfiilsetega võrreldes mõnevõrra efektiivsemateks kardiaalsete äkksurmade ärahoidmisel, mille põhjuseks arvatakse olevat parem penetratsioonivõime kesknärvisüsteemi. Sisemise sümpaatomimeetilise toimega (osalised beeta-retseptor-agonistid) preparaatide (pindolool, atsebutolool) rakendamist peetakse eelistatummaks patsientidel väljendunud ülejuhtehäiretega – atrioventrikulaarblokaad, siinussõlme düsfunktsioon jt, samal ajal kui äkksurma ärahoidmisel on nende efektiivsus mitmete ravimuuringute tulemuste põhjal mõnevõrra tagasihoidlikum. Kokkuvõtteks võib öelda, et BB efektiivsus on suurim supraventrikulaarsete ja ventrikulaarsete rütmihäirete korral, mis on tekkinud ennekõike katehoolamiinide üleproduktioonist (koormus, müokardi isheemia ja hüpertroofia, digitaalisintoksikatsioon, feokromotsütoom). Eluohlike rütmihäirete ravis ning äkksurmade sageduse vähendamisel on kõrge riskiga haigete kontingendil osutunud väga efektiivseks BB kombineerimine amiodarooniga, mis leidis tõestamist hästitatud ravimuuringutes EMIAT (1997) ja CAMIAT (1997).

R₃ rütmihäireid arteriaalse hüpertensiooni korral

Hüpertensiooni korral on rütmihäirete sagedus ja gradatsioon määratud vererõhu

väärtuste, vasaku vatsakese hüpertroofia (VVH) olemasolu ja ulatuse, selle geomeetrilise variandi, südameõõnte mõõtmete, vasaku vatsakese düsfunktsiooni astme ja paljude teiste parameetritega.

Juba 1981. a tõestasid Messleri ja kaasautorid (6), et VVH elektrokardiograafiliste tunnustega hüpertensiivsetel haigetel on ventrikulaarsed arütmiaid Holteri monitooringul sagedasemad kui saranase vererõhuväärtustega kuid ilma VVH-ta hüpertensiivsete patsientidel või normotensiivsetel patsientidel. Need tulemused leidsid hiljem kinnitust Framinghami uuringu (7) ja teistes suurtes epidemioloogilistes uuringutes. Sümpaatilise närvisüsteemi ja reniin-aldosteroon-angiotensiinsüsteemi (RAAS) ülemäärane aktiveerumine on kaasatud hüpertensiooni patogeneesi ning osalevad VVH väljakujunemisel, kusjuures neist esimese ületalitlus omab otsust, teise ületalitlus kaudset arütmogeensust toimet.

Oma olemuselt on VVH adaptatsiooniprotsess vastuseks järelkoormuse suurenemisele, kuid teatava piiri ületamisel käivituvad mitmed arütmogeensed mehhanismid, kusjuures tekitavad rütmihäired võivad olla ebanormaalse automatismi, hilinenud jäldepolariatsioonide või *re-entry* mehhanismiga:

1) arteriaalne hüpertensioon (nii VVH-ga kui ilma) põhjustab müokardi subendokardiaalset isheemiat ning nn mikrovaskulaarne stenokardia on levinud sündroom kõrgenenud vererõhuga patsientide hulgas (8);

2) ulatusliku ja kiire müokardi hüpertroofia korral ei jõua koronaarvereringe areng järgi müokardi massi suurenemisele ning tekib südamelihase suhteline alaperfusioon;

3) sõltumata VVH olemasolust ja geomeetriast on arteriaalne hüpertensioon iseseisev koronaarhaiguse riskifaktor;

4) kõikide VVH geomeetriliste variantide puhul ilmneb müokardis elektrilise aktivatsiooni mittehomogeensus, mis on eriti tähelepanuväärne ekstsensriilise hüpertroofia korral, samal ajal kui kontrastriilise hüpertroofia korral domineerivad koronaarvereringe häired;

5) VVH korral põhjustab muutunud müotsüütide-fibrooskoe suhe aktivatsiooni mittehomogeensust ning võib põhjustada *re-entry* tüüpi rütmihäireid;

6) hüpertrofeerunud müotsüüdi elektrofüsioloogilised omadused teisevad ning rakk omandab arütmogeenset iseloomujooned, müokardis kujunevad välja osaliselt depolariseerunud (rahuolekupotentsiaal 55 mV ja vähem) müotsüütide tsoonid, mis sümpaatilise aktivatsiooni tõustes põhjustavad müokardi elektrilist ebahomogeensust;

7) arteriaalse vererõhu kõikumine labiilse hüpertensiooni puhul kutsub esile südamerakkude mehhaanilise ärrituse, mis viib nende fibrillatsiooniläve alanemiseni (9).

Rütmihäirete ravi ja kardiale äkksurma sageduse vähendamisel on esmatähtsusega arteriaalse vererõhu normaliseerimine, millega kaasneb ka VVH vähenemine. VVH taandare-

nemise puhul peetakse olulisemaks vererõhu alandamise ulatust kui mingi konkreetse ravimitegrupi rakendamist. Sellele vaatamata omavad kõige suuremat toimet VVH-le AKE-inhibiitorid, millele järgnevad mitte-dihüdropüridiinrea Ca-antagonistid ja beeta-blokaatorid. Reeglina kaasneb VVH taandarenemisele ventrikulaarsete rütmihäirete sageduse ja gradatsiooni vähenemine, kuid on avaldatud uuringuid, mille andmetel on rütmihäirete sageduse langus seotud peamiselt järelkoormuse vähenemisega vererõhu normaliseerumisel ning müokardi massi vähenemine võib teatud tingi-mustel kaasa tuua ka arütmiate sagenemise, seda müotsüüdid/kollageen suhte vähenemise tõttu lihaskoe kahjuks (10).

Kokkuvõtteks võib öelda, et sümpaatilise närvisüsteemi (ja osaliselt ka RAAS) kõrge-nenud aktiivsus paistab olevat siduv lüli arteriaalse hüpertensiooni, VVH, vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja südame rütmihäirete vahel, mistõttu beeta-blokaatorid peaksid kuuluma praktiliselt kõikide arteriaalse hüpertensiooni-ga patsientide raviskeemi.

Kirjandus:

1. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*

- 1998; 89: 630–638.
2. Grossman F, Messerli FH. Why beta-blockers are not cardioprotective in elderly patients with hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 468–473.
3. Prisant LM. Should beta-blockers be used in treatment of hypertension in the elderly. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 286–294.
4. Landray MJ. Sudden death: ACE inhibitors and beta-blockers. *Basic Res Cardiol* 2000; 95, Suppl. 1: 137–140.
5. Serlin MM, Orme MLE, Baber N *et al.* Propranolol in the control of blood pressure: A dose-response study. *Clin Pharmacol. Ther* 1980; 27: 586–591.
6. Messlerli FH, Glade LB, Elizari DG *et al.* Cardiac rhythm, arterial pressure, and urinary catecholamines in hypertension with and without left ventricular hypertrophy. (Abstr.) *Am J Cardiol.* 1981; 47: 480.
7. Levy D, Anderson KM, Savage DD *et al.* Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560–565.
8. Burke AP, Farb A, Liang YH *et al.* Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1996; 94: 3138–3145.
9. James MA, Jones JV. Systolic wall stress and ventricular arrhythmia: the role of acute change in blood pressure in the isolated working rat heart. *Clin Sci* 1990; 79: 499–504.
10. Mayet J, Chapman N, Shahi M *et al.* The effects on cardiac arrhythmias of antihypertensive therapy causing regression of left ventricular hypertrophy *Am J Hypertens* 1997; 10: 611–618.

B-tüüpi natriureetilised peptiidid (BNP) – läbimurre südamepuudulikkuse diagnostikas

Allikas: McCullough PA, Omland T, Maisel AM. B-type Natriuretic Peptides: A Diagnostic Breakthrough for Clinicians. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2003, 4 (2): 72–80.

BNP on südame vatsakestes sünteesitud neurohormoon, mille lõpptoimeteks on vasodilatatsioon ning natriureesi ja diureesi suurendamine. Müotsüüdi venitamisprotsessi tagajärjel muudetakse eelhormoon preproBNP ensümaatilisel N-terminaali-proBNP-ks (NT-proBNP) ja BNP-ks. Neid mõlemaid neurohormoone kasutatakse südamepuudulikkuse (SP) diagnostikas. Tänapäevaks on BNP heaks kiidetud ka FDA (Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti) poolt kui südamepuudulikkuse diagnostiline “veretest” ning kasutatakse rutiinselt kliinilises praktikas. BNP sisaldus veres on aksepteeritud ka nii ägeda koronaarsündroomi prognoostilise markerina kui südamepuudulikkuse ravi efekti hindajana. BNP on ka usaldusväärne äkksurma prediktor.

Kui BNP sisaldus veres on < 50 pg/ml, ulatub südamepuudulikkuse negatiivne ennustusjõud 96%-ni, kusjuures BNP on suremuse hindamiseks täpsem diagnostiline näitaja kui ehhokardiograafiliselt hinnatud väljutusfraktsioon, maksimaalne hapnikutarbivus koormustestil, varasem haiguse anamnees või röntgenoloogiline leid. Düspnoega patsientidel on SP esinemine väga vähe tõenäoline kui BNP < 100 pg/ml. SP esinemine on võimalik, kui BNP 100–500 pg/ml, kuna selliseid BNP väärtusi võivad anda ka kopsuhaigused, neerupuudulikkus, müokardi infarkt ning kopsuarteri tromboembolia. SP on aga tõenäoline, kui BNP > 500 pg/ml. SP-ga patsientidel, kel hospitaliseerimise jooksul BNP ei lange või püsib väärtuses > 500 pg/ml, on korduv hospitaliseerimine ja letaalsus väga kõrge. Ägeda koronaarsündroomi puhul BNP tõus > 80 pg/ml on näidanud kõrgemat riski nii korduvate isheemiliste atakkide tekkeks kui hospitaliseerimiseks SP tõttu ning ka äkksurmaks. On uuringuid, mis näitavad, et BNP on diastoolse SP puhul mada-

(järg lk 25)

Beeta-adrenoblokaator-ravi ja hüpertensioon südamepuudulikkusega haigetel

Merle Kadarik

Südamepuudulikkus – väljapumbatava vere maht ei taga kudede metaboolseid vajadusi või kudede metaboolsete vajaduste tagamiseks on vaja suurenenud kardiaalset täitumisrõhku.

Südamepuudulikkuse tõenäosuse ühiskonnas

Südamepuudulikkust ei peeta iseseisvaks haiguseks vaid nende sümptomite kogumiks, mis tulenevad südamelihase puudulikkusest võimest täita oma funktsiooni tsirkulatsioonipumbana. Enamasti põhjustab südamepuudulikkust kas haigus südamelihases või veresoonte süsteemis. Südamepuudulikkuse kõige tavalisemaks põhjuseks on südame isheemiatõbi, millele järgnevad hüpertensioon, klapirikked, kardiomüopaatiaid ja diabeet (Framinghami Südameuuringu populatsioonis leiti, et 91%-l südamepuudulikkuse haigetest on anamneesis hüpertensioon). Kuna erinevate kardiovaskulaarsete haiguste ravi on muutunud järjest efektiivsemaks, on märgatavalt pikenenud südamehaigete eluiga. Eriti kui põhjuseks on hüpertensioon või läbipõetud südamelihase infarkt. Ka keskmine eluiga on tõusutendentsiga. Need tegurid on põhjenduseks faktile, et südamepuudulikkuse esinemissagedus viimastel aastatel tõuseb pidevalt, ulatudes populatsioonis 0,4–2%-le ning kasvab vanuse tõustes. Framinghami Südameuuringu kohaselt on tema esinemissagedus üle 60-aastaste inimeste hulgas üle 6% ja üle 80-aastaste hulgas isegi kuni 10%. (On leitud, et Ida-Euroopas on esinemissagedus 1,5–2 korda kõrgem kui USA-s). See kõik eeldab tervishoiu valmisolekut tegeleda südamepuudulikkusega patsientide suurenenud arvuga lähimas tulevikus. Südamepuudulikkuse ravi on seotud suurte kulutustega ühiskonnale ning on aluseks sagedasele hospitalisatsioonile, halvale elukvaliteedile ja kõrgele suremusriskile. On leitud,

et aastane suremus südamepuudulikkuse raskusastmete alusel on: NYHA I < 5%, NYHA II–III 10–20%, NYHA IV > 40%. 20–40% (60%) surma põhjuseks on rütmihäirest tingitud äkksurm.

Sümpaatiline närvisüsteem (SNS) ja südamepuudulikkus

Viimaste aastakümnete jooksul on veenvalt tõestatud, et neurohumoraalsel (e endokriinisel) süsteemil on südamepuudulikkuse väljakujunemisel oluline osa. Siinkohal pöörame enam tähelepanu just SNS-i osale (kuigi on ka teised patogeneetilised olulised süsteemid nagu RAAS, südame kojapeptiid, vasopressiin, prostaglandiinid, endoteeliin ja nende omavahehised koostoimed).

Autonoomne närvisüsteem kontrollib ja reguleerib pidevalt kõikide organite tööd. Füsioloogilistele muutustele organsüsteemides reageerib organism läbi sümpaatilise- ja parasümpaatilise regulatsiooni, tagades vereringe ja teised autonoomsed funktsioonid. Vereringe kontrollifunktsioonide hulka kuulub ka vererõhu regulatsioon, kus eesmärgiks on hoida vererõhu väärtused optimaalsetena, et tagada organite adekvaatne verevarustus. Südamepuudulikkuse puhul organite perfusioon langeb. Nendes olevad erinevad retseptorid tegelevad sellele ja tulemuseks on sümpaatiliste eferentsete signaalide sagemine, mis omakorda viib südame löögisageduse kiirenemisele, kontraktsioonijõu tugevnemisele, reniini vabastamise stimuleerimisele ja vasokonstriksioonile. Südamepuudulikkuse

algstaadiumis annavad kompensatoorsed mehhanismid positiivse efekti – verevarustus paraneb. Kuivõrd probleem on aga krooniline, SNS-i aktiivsuse tõus pidev, siis pikaajaline toime on südamele pigem negatiivse efektiga: müokardi energiavajaduse tõus; halvenenud müokardi perfusioon; müokardi remodelleerumine ja funktsioonihäired, rakusurm, nekroos ja apoptoos; soodumus arütmiateks (ventrikulaarsed tahhükardiad ja vatsakeste fibrillatsioon), rasvhapete suurenenud oksüdatsioon. Reflektorselt aktiveerunud SNS-il on negatiivne efekt nii südamele kui veresoontele ning tulemuseks on *circulus vitiosus*'e väljakujunemine (joonis 1).

Tänu autonoomsele närvisüsteemi regulatsioonile ei ole südame sagedus kunagi konstantne vaid erineb ööpäeva lõikes. Südamepuudulikkuse korral on autonoomne tasakaal häirunud (SNS-i aktiivsuse tõus, parasümpaatilise närvisüsteemi aktiivsuse langus), esineb südamesageduse normist väiksem muutlikkus, millel omakorda on tõestatud seos äkksurma suurenenud riskiga.

SNS-iga seotud retseptoreid on mitut tüüpi α - ja β -retseptoreid. Olulisimad nendest on α_1 -, β_1 - ja β_2 -retseptorid. Enam südames asuvate β_1 -retseptorite stimulatsioonil sageneb südamesagedus ja suureneb müokardi kontraktilsus. Veresoontes ja bronhides domineerivate β_2 -retseptorite stimulatsiooni tulemuseks on vaso- ja bronhodilatatsioon. Veresoontes asuvate α -retseptorite aktivatsiooni tulemusel kutsub esile vasokonstriksioon. Signaalsubstants on noradrenaliin. Lisaks annab SNS kaudset endokrinoloogilist toimet läbi neerupealiste innervatsiooni, mille tulemuseks on adrenaliini vabanemine. Noradrenaliin ja adrenaliin mõjuvad samadele retseptoritele, kuid veidi erinevate mehhanismide kaudu. Veel üheks oluliseks neurohumoraalseks toimemehhanismiks südamepuudulikkuse korral esineva SNS-i aktivatsiooni puhul on reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) aktiveerumine,

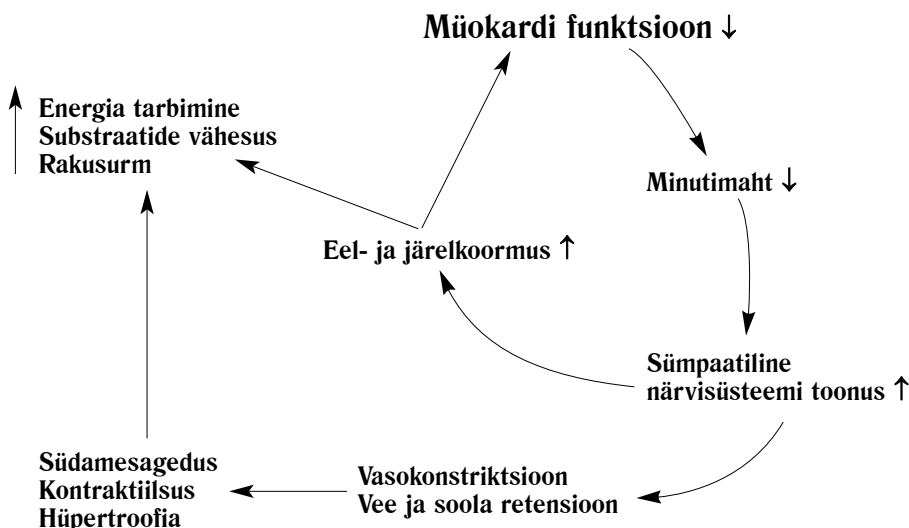
mis põhjustab angiotensiin II kõrgeenenud produktsiooni organismis, mida teiselt poolt põhjustab ka otsesest SNS-i stimulatsioonist tulenev vasokonstriksioon neeru veresoontes.

Ravi β -blokaatoritega

Ajaloost

β -blokaatorid kui ravimgrupp on teada juba 1960. aastatest. Esimestel aastakümnetel, kui teada oli vaid nende negatiivne toime südamelihase kontraktsioonivõimele, oli südamepuudulikkus üheks vastunäidustuseks selle ravimgrupi kasutamisele. 1980. aastatel läbiviidud suured kliinilised uuringud südameinfarkti põdenud haigete hulgas tõestasid, et β -blokaatorite positiivne efekt ei olnud halvem haigeil, kel esinesid südamepuudulikkuse tunnused infarkti väljakujunemisel.

Esimeseks platseebo-kontrollgrupiga uuringuks oli MDC-uuring (*Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy*), millel oli kombineeritud lõppeesmärgiks suuremuse ja südame transplantatsioonivajaduse hindamine. Paari aasta pärast avaldati positiivseid tulemusi andnud USA-s läbi viidud uuring α_1 -, β_1 -, β_2 -blokaatori karvedilooliga (*US Carvedilol Heart Failure Study*). Seejärel alustati mitmeid ravim-uuringuid selgitamaks β -blokaatorite elu pikendavat efekti. Esimesena valmis uuring nimega CIBIS-II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*), mis katkestati enneaegselt seoses märkimisväärselt väiksema suuremusega aktiivses ravigrupis. Kasutati β_1 -selektiivset blokaatorit bisoprolooli. Kohe peale seda katkestati ka MERIT-HF uuring (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) samal põhjusel. Siin kasutati samuti β_1 -selektiivset blokaatorit metoprolooli. Järgnenud on elulemusuuring karvedilooliga COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial*) ja



Joonis 1.
Südamepuudulikkuse circulus vitiosus, kus kirjeldatakse teelikult kahte suletud ringi: üks, mis puudutab hemodünaamilisi efekte ja teine, mis kirjeldab efekte raku tasemel.

käesoleval aastal avaldatud COMET (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*), mis on esimene elulemusuuring võrdlemaks kahte β -blokeeriva toimega ravimit omavahel. Kõigi elulemusuuringute analüüsimisel leiti, et suremusrisk väheneb 34–35%, väheneb risk äkksurmale, südamepuudulikkuse progresseerumine ja hospitalisatsioon. On tehtud mõned väiksemad uuringud ka teiste β -blokaatoritega (atenolool, nebivolool, bucindolool) ja leitud samuti positiivseid tendentse, kuid südamepuudulikkuse näidustust nad ei oma.

Kuidas ja kellele toimib?

β -blokaatorite positiivsed toimed südamepuudulikkuse puhul:

- löögisageduse aeglustumine
- müokardi perfusiooni paranemine
- diastoolse täitumuse paranemine
- müokardi hapnikuvajaduse vähenemine
- vähenenud oht arütmiate tekkeks
- apoptoosi vähenemine
- rasvhapete vähenenud oksüdatsioon
- vasaku vatsakese remodelleerumise vähenemine.

Kroonilise südamepuudulikkuse puhul saab vereringe sõltuvaks kõrgest neurohormonaalsest stimulatsioonist, mis aitab hoida vereõhku stabiilsena. Selle stimulatsiooni järsk pärssimine, näiteks suure doosi β -blokaatori lisamisega võib viia südame kontraktsioonijõu järsu languseni, põhjustades vererõhu languse. Seetõttu saamaks optimaalset positiivset efekti, tuleb ravi alustada väikeste doosidega, milleks loetakse 1/10 planeeritud lõppdoosist. Kahe nädalaste intervallidega tõstetakse doosi järkjärgult seni, kuni on saavutatud optimaalne ravidoos. Mida tugevam müokard, seda suuremaid doose talutakse. Ravi täiseffekt saavutatakse tavaliselt 6–18 kuuga, mille jooksul toimub südame reservide taastumine ja pumba funktsiooni paranemine.

Esamased kogemused ja kliinilised uuringud näitasid positiivset efekti just südameisheemiatõve haigetel, kuid tänapäeval on veenvalt tõestatud, et raviefekt on sama hea ka dilatatiivse kardiomiopaatia- ja vererõhuhaigetel. Erinevate ravimuuringute alarühvide analüüsimisel on selgunud, et eriti hea raviefekti on saanud diabeetikud. Vähem on uuringuid muu geneesiga südamepuudulikkuse ravi kohta.

Praktilised kogemused ja läbiviidud uuringute analüüs näitab, et leidub väike hulk südamepuudulikkusega haigeid, kellel ravi käigus ei toimu haigussümptomite vähenemist ja südame pumbafunktsiooni paranemist või on raviefekt kaheldav. Põhjused on tavaliselt teadmata (välistades ravimi mittevõtmise).

Loomulikult peavad olema täidetud näidustuste (sümptomaatiline südamepuudulikkus NYHA I–IV; optimaalne baasravi diureetikumi, AKE-inhibiitori ja vajadusel digitaalse preparaadi; stabiilne seisund viimase paari nädala jooksul; väljutusfraktsioon < 40%) ja vastnäidustuste (dekompenseeritud südamepuudulikkus; II ja III astme AV blokaad; hüpo-

tensioon – süstoolne vererõhk alla 90 mmHg; ravi verapamiili või diltiaseemiga; ravi vajav obstruktiivne kopsuhaigus; eelnev teadaolev talumatus β -blokaatori suhtes) kriteeriumid. Osa vastunäidustusi on suhtelised ja seetõttu peaks sellistel juhtudel olema eelnev kogemus südamepuudulikkuse ravis β -blokaatoritega. Probleemaatilistel juhtudel tuleks ravi alustada statsionaaris.

Ravi alustamine. Probleemid

Enne esmase β -blokaatorravi alustamist peaks olema veendunud, et patsient on kompenseeritud stabiilses seisundis. Ravitud eelvalt antud haige jaoks optimaalsete diureetikumi, AKE-inhibiitori ja digitaalse doosidega. Üldist seisundit mõjutavad infektsioonid peaks olema kontrolli all.

Alustada võiks NYHA I–II klassi korral 25 mg metoprolooli või 12,5 mg karvedilooliga kord päevas. NYHA III–IV klass peaks alustama 12,5 mg metoprolooli või 6,25 mg (vajadusel 3,125 mg) karvedilooliga kord päevas. Vastunäidustuste puudumisel kahekordistatakse ravidoosi igal teisel nädalal seni, kuni on saavutatud lõppdoos (200 mg metoprolool suksinaati 1x päevas, 100 mg metoprolol tartraati 2x päevas või 25 mg karvedilooli 2x päevas).

Doosi tiitrimise ajal võib esimeste dooside tõstmise järgselt tekkida hemodünaamilisi probleeme, mille kõige tavalisemaks põhjuseks on liiga suur doos, mis ei vasta patsiendi südamefunktsioonile ning tulemuseks on liiga suur südame minutimahu langus (väsimus, jõuetus, pearinglus, mao-seedetrakti häired).

Kergele nähtude puhul tuleks haiget jälgida ning oodata üleminekuga kõrgemale doosile kuni sümptomide kadumiseni. Kui sümptomid kestavad, on ilmselt tegemist β -blokaatorite tõelise talumatusega ja ravi tuleb katkestada. Kui jääb kahtlus, et AKE-inhibiitorite raviefekt ei olnud saavutanud optimaalset taset, võib paari kuu pärast β -blokaatorit uuesti proovida. Bradükardia on β -blokaadi otsene toime ja ei anna tavaliselt sümptoome. Kui patsiendi üldine enesetunne on hea, siis talutakse tavaliselt pulsisagedust 50x minutis hästi. Bradükardiast tingitud sümptomide tekkel peaks doosi langetama või kaaluma digitaalse ärajätmist. I astme AV blokaadi ei pea ravima, kuid peab jälgima. II astme AV blokaad aga eeldab doosi langetamist. Perifeerne turse on müokardi depressiooni tunnuseks ning on doosi tiitrimise käigus harvaesinev komplikatsioon, mida saab kupeerida diureetikumi doosi tõstmisega.

β -blokaatorravi tiitrimine, doosi tõstmine peab käima ambulatoorse kontrolli all, jälgides haige enesetunnet ja võimalikku südamepuudulikkuse süvenemise tunnuseid, pulssi, rõhku, tursete esinemist, EKG-d.

Elektrolüütide tasakaalu ja neerufunktsiooni ei pea iga kord määrama kuna β -blokaatorid neid tavaliselt ei mõjuta. Mõnedel patsientidel tekitavad β -blokaatorid meeleolulangust ja depressiooni. Kui see tendents ravi foonil on

selgelt nähtav, siis tuleb kaaluda ravi katkestamist. Sagedamini võib ette tulla rohkete ja ebameeldivate unenägude esinemist. Sellisel juhul tuleks doosi langetada, kuid ebameeldivate unenägude jätkumisel tuleks ravi katkestada.

Positiivseid raviefekte peale pulsisageduse languse esimeste ravinädalate jooksul eriti ei täheldata (küll aga vähenevad stenokardilised vaevused koronaarhaigetel). Diastoolse täitumise paranemist ja hiljem ka väljutusfraktsiooni suurenemist (EhhoKG-I) täheldatakse esimeste kuude jooksul. Sellejärgselt peaks patsient tundma ka sümptomatoloogia vähendamist füüsilise koormuse taluvuse ja töövõime tõusu. 6–12 kuuga on tavaliselt saavutatud maksimaalne raviefekt.

Kombineerimine teiste ravimitega

Uuemad kliinilised ravimuuritud β -blokaatoritega on teostatud südamepuudulikkuse haigetel, kes baasraviks said AKE-inhibiitoreid, diureetikume digitaalsete preparaatide. Senini pole ebasoodsaid koostoimeid nende ravimgruppide vahel täheldatud. Võimalik on hüpotoonia ravi algul koos AKE-inhibiitoritega. Digitaalsete osas peaks jälgima bradükardia või AV blokaadi teket. Sellisel juhul tuleks digitaalsete doosi vähendada või ravi katkestada (arvestades märgatavalt suuremat positiivset informatsiooni osa β -blokaatorite kasutamisel südamepuudulikkuse ravis). Kaltsiumiantagonistide osas tuleks olla ettevaatlik esimese põlvkonna kaltsiumiantagonistide kasutamisel. Suurem osa uuringuid antud ravimitega on näidanud negatiivset või neutraalset toimet südamepuudulikkusega haigeil. Negatiivse inotropse toimega kaltsiumiantagoniste (verapamiil, diltiaseem) ei tohiks koos β -blokaatoritega kasutada. Uuema põlvkonna kaltsiumiantagonistidel (amlodipiin, felodipiin, latsidipiin, nitrendipiin) ei ole negatiivset toimet südamepuudulikkusele.

Ravi katkestamine

β -blokaatorravi ei tohi kunagi katkestada järsku. Kui tekib vajadus ravi katkestamiseks, tuleb seda teha astmeliselt langetades doosi poole võrra igal teisel nädalal. Vastasel juhul on oht südamepumbafunktsiooni järsule halvenemisele, äkksurmaohtu tõusule.

Kokkuvõtteks

β -blokaatorid on tänapäeval AKE-inhibiitorite ja diureetikumide järel südamepuudulikkuse raviskeemis olulisel kohal (eriti südameisheemiatõve, hüpertensiooni, diabeedi ja dilatatiivse kardiomiopaatia patsientidel), parandades elulemust, vähendades hospitalisatsiooni ja tõstes elukvaliteeti. Arvestades suurte kliiniliste uuringute analüüsi, on nad ohutult kombineeritavad teiste siiani südamepuudulikkuse ravis kasutatavate preparaatidega.

Kirjandus

- Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993; 126: (3 Pt 1): 632–640.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: (4 Suppl A): 6A–13A.
- Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J, Swedberg K, Hjalmarson A. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80: (9B): 40J–44J.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA *et al.* Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group [see comments]. *Lancet* 1993; 342: (8885): 1441–1446.
- 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group [letter] [see comments]. *Lancet* 1998; 351: (9110): 1180–1181.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 334: (21): 1349–1355.
- A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees [see comments]. *Circulation* 1994; 90: (4): 1765–1773.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) [see comments]. *Lancet* 1999; 353: (9169): 2001–2007.
- Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown M *et al.* Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol [see comments]. *Circulation* 1990; 82: (2): 473–483.
- Andersson B, Hamm C, Persson S, Wikstrom G, Sinagra G, Hjalmarson A *et al.* Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: (6): 1397–1404.
- Rundquist B, Friberg P, Andersson B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G. Metoprolol treatment reduces sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: (Abst Suppl): 2000.
- Andersson B, Stromblad SO, Lomsky M, Waagstein F. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol [see comments]. *Eur Heart J* 1999; 20: (8): 575–583.
- Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure [In Process Citation]. *Eur Heart J* 2000; 21: (22): 1853–1858.
- Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: (5): 1154–1161.
- Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett SK *et al.* Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: (4): 943–950.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J *et al.* Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group [see comments]. *Jama* 2000; 283: (10): 1295–1302.

17. Regitz-Zagrosek V, Leuchs B, Krulls-Munch J, Fleck E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in long-term treatment of dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: (4): 754–761.
18. Jansson K, Karlberg KE, Nylander E, Karlsson E, Nyquist O, Dahlstrom U. More favourable haemodynamic effects from metoprolol than from captopril in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: (7): 1115–1121.
19. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101: (4): 378–384.
20. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 336: (8): 525–523.
21. Sanderson JE, Chan SK, Yip G, Yeung LY, Chan KW, Raymond K *et al.* Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol. *J Am Coll. Cardiol* 1999; 34: (5): 1522–1528.
22. Morimoto S, Shimizu K, Yamada K, Hiramitsu S, Hishida H. Can beta-blocker therapy be withdrawn from patients with dilated cardiomyopathy? [see comments]. *Am Heart J* 1999; 138: (3 Pt 1): 456–459.

Torasemiid kroonilise südamepuudulikkuse ravis farmakoökonomilisest vaatenurgast

Krista Fischer, PhD^{1,2}; Baldur Kubo MBA²; Inge Ringmets, MSc²; Kersti Meiesaar, PhD¹

¹Tartu Ülikool, *Tervishoiu instituut*; ²AS Resta

Berlin Chemie tellimusel analüüsisid Quintiles Eesti ja AS Resta Balti riikide haigekassade poolt välja antud farmakoökonomilise juhise [5] järgi, mida tähendaks Eestis kroonilise südamepuudulikkuse ravis furosemiidi asendamine kliiniliste katsete tulemuste põhjal efektiivsema kuid kallima torasemiidiga.

Ekspertidena osalesid projektis Krista Fischer, PhD Tartu Ülikool, Resta; Kersti Meiesaar, PhD Tartu Ülikool; Marko Ölluk, MD Quintiles Eesti ja Baldur Kubo, MBA Resta.

Analüüs toetus torasemiidi ja furosemiidi efektiivsust ja erinevust tervishoiukuludes hindavate uuringute materjalidele [1], [2], [3], [4] ja Eesti Haigekassa 2002. a retseptide, raviandmete ja ajutise töövõimetuse hüvitiste (haigushüvitiste) andmebaasi andmetele.

Haiglakulude vähenemise hindamisel eeldati, et haiglaravi kulud sõltuvad nii hospitaliseeritud patsientide arvust kui ka haiglapäevade arvust patsiendi kohta. Kohandamiseks uuringutes leitud hinnanguid Eesti patsientide populatsiooni soolis-vanuselisele struktuurile, kasutati logistilist regressiooni.

Haigekassa andmetel olid furosemiidi ja torasemiidiga ravitud kroonilise südamepuudulikkusega patsientide ravikulud e riigi tervishoiukulud aastal 2002 kokku 195 114 084 EEK.

Selgus, et aasta jooksul on välja kirjutatud 31 645 furosemiidi või torasemiidi retsepti 17 133 kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosiga patsiendile. Nendest 28 703 (90,7%) olid furosemiidi ja 2942 (9,3%) torasemiidi retseptid. Raviarvete andmebaasis oli 2002. aasta kohta 15 848 haiglaravi arvet 8236 isikule, kellele nimetatud ravimeid oli välja kirjutatud. Patsientidest, kellele kirjutati kroonilise südamepuudulikkuse raviks välja furosemiidi või torasemiidi, hospitaliseeriti 48,1% aasta jooksul vähemalt üks kord. Nende haiglaravi maksumuseks 2002. a oli 141 179 402 EEK. 5236 (63,6%) haiglaravil viibinud patsienti oli hospitaliseeritud kardiovaskulaarse haiguse diagnoosiga. Ainult furosemiidiga (90,7% retseptidest) ravitud patsientide puhul läks 2002. a. ravimikuludeks 1,4% kogu ravikuludest e 2 369 101 EEK. Enamuse ravikuludest (72,7%) moodustasid haiglaravikulud, 21,7% ambulatoorsed kulud ja 4,8% haigushüvi-

Beeta-adrenoblokaatorite erinevused

Kristin Lamp, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, kardioloogia kliinik



Tähelepanek, et sümpaatiline närvisüsteem koordineerib organismi funktsioone, pärineb tõenäoliselt II sajandi Kreeka arstiteadlaselt Galenoselt, kes õpetas, et närvid on õõnsad torud, mis kannavad kehas laiali looma tundeid, sellega tagades kooskõlastatud tegevust ehk "sümpaatiat" erinevate organitega. 1552. aastal kirjeldas Bartolomeo Eustachius esmakordselt sümpaatilisi närve ning neerupealist. Nende struktuuride funktsioon oli aga teadmata kuni 19-nda sajandini, mil Bernard jt kirjeldasid sümpaatilise närvisüsteemi stimulasiooniga seotud efekte. 1895 aastal kirjeldasid Oliver ja Schäfer neerupealise ekstrakti stimuleerivat toimet kardiovaskulaarsele süsteemile. Üsna varsti peale seda identifitseerisid Abel ja Takamine adrenaliini kui neerupealisest pärineva aine. 1920-ndatel aastatel defineeris Walter Cannon sümpaatilisi närve ja neerupealise medullat kui ühtset funktsionaalset ühikut – sümpatiko-adrenaalset süsteemi (1).

Hormoonid, mida tuntakse kui katehoolamiine (noradrenaliin, adrenaliin) aktiveerivad spetsiifilisi, adrenergilisi retseptoreid raku pinnal. Retseptoril on spetsiifiline struktuur, mis lubab medikamendil või hormoonil seonduda sellega nagu võti sobib lukule. Puhtfarmakoloogiliste kriteeriumide alusel eristatakse α - ja β -adrenoretseptoreid.

- Tsentraalsed adrenergilised inhibiitorid (Methyldopa, Clonidine, Guanabenz, Guanfacine)
- α -adrenoretseptor-blokaatorid (Phenoxybenzamine, Phentolamine, Doxazosin, Terazosin)
- β -adrenoretseptor-blokaatorid (Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Timolol)
- α - ja β -adrenoretseptor-blokaatorid (Labetolol, Carvedilol)

Adrenergilise närvisüsteemi inhibiitorid

Adrenergilise närvisüsteemi aktiivsust on võimalik maha suruda toimides süsteemi erinevatesse lüüdesse. Hüpertensiooni puhul kasutatavad ravimid on (2):

- Perifeersed neuonaalsed inhibiitorid (Reserpine, Guanethidine, Guanadrel, Bethanidine)

Beeta-adrenoretseptor-blokaatorid

β -adrenoblokaatorid erinevad üksteisest kardioselektiivsuse, seemise sümpatomimeetilise toime, lipiid-lahustuvuse poolest, toime poolest seerumi lipiidide tasemele.

Kardioselektiivsus

Organismis esineb põhiliselt kahte tüüpi β -

adrenoretseptoreid: β_1 - ja β_2 -adrenoretseptorid. Erinevates kudedes on nad esindatud erinevalt määral. β_1 -retseptorid paiknevad valdavalt südames. Nende stimulatsioon kutsub esile südame löögisageduse tõusu, atrioventrikulaarse ülejuhte kiirenemise, kontraktiilsuse suurenemise. β_2 -adrenoretseptorid paiknevad suuremal määral arterites, kopsus, emakas. β_2 -retseptorite stimulatsioon põhjustab bronhodilatatsiooni, vasodilatatsiooni, emaka silelihas-relaksatsiooni.

Mitteselektiivsed e I põlvkonna β -adrenoblokaatorid (propranolol, nadolol, penbutolol, pindolol, sotalol, timolol) blokeerivad nii β_1 - kui β_2 -adrenoretseptoreid.

Selektiivsed e II põlvkonna β -adrenoblokaatorid (atsebutolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol) blokeerivad valdavalt β_1 -retseptoreid, mõjutades minimaalselt β_2 -retseptoreid. Ravimannuste olulisel tõstmisel kardioselektiivsus väheneb.

III põlvkonna β -adrenoblokaatorid (Nebivolol, Carvedilol), erinevalt klassikalistest beeta-blokaatoritest omavad lisaks beeta-blokeerivatele toimele veel endoteel-sõltuvat vasodilatatoorseid toimet, vähendades süsteemset vaskulaarset resistentsust tänu NO vabastamisele vaskulaarsetest endoteelirakkudest. Seejuures Nebivolol omab kõrgeimat kardioselektiivsust (β_1/β_2 -blokeering = 290) (3, 4). Kuni hilise ajani oli NO vabastamise mehhanism, eriti mis puudutas just mikrotsirkulatsiooni parandamise molekulaarseid mehhanisme, veel täpselt teadmata (4). 2003. aastal näitasid L. Kalinowski jt (5), et glomerulaarsetes endoteeli rakkudes vabastatakse NO ekstratsellulaarse ATP toimel, mis moduleerib erinevaid rakufunktsioone aktiveerides P2-puriinoretseptoreid.

Seesmine sümpatomimeetiline aktiivsus (SSA)

β -blokaatorid, mis omavad seesmist sümpatomimeetilist aktiivsust (Acebutolol, Carteolol, Celiprolol, Penbutolol, Pindolol) on osalised beeta-agonistid samal ajal blokeerides ülemäärast endogeensete katehoolamiinide toimet. Pindolol ja Acebutolol põhjustavad nõrka beeta-stimulatsiooni kui sümpaatiline aktiivsus on madal (rahuolekus). Ravidoosis langetavad nad vererõhku praktiliselt samal määral kui teised β -adrenoblokaatorid, kuid põhjustavad väiksemat südame löögisageduse, vasema vatsakese väljutusfraktsiooni langust. Kõrvaltoimena võivad nad negatiivselt mõjutada lipiidide metabolismi. Ilma SSA-ta ravimid langetavad vasema vatsakese väljutusfraktsiooni 15–20% (2).

Lipiidlahustuvus

Hüdrofiilsusest jalipofiilsusest sõltub β -adrenoblokaatorite adsorptsioon ja metabolism. Lipofiilsed β -adrenoblokaatorid (Propranolol, Metoprolol, Labetalol, Pindolol) absorbeeruvad gastrointestinaaltraktist kiiresti, metaboliseeruvad põhiliselt maksas, omavad suhteliselt lühikest pool-elu-aega ning tavaliselt nõuavad pideva farmakoloogilise efekti saamiseks korduvat manustamist päeva jooksul. Hüdrofiilsed

β -adrenoblokaatorid (Atenolol, Sotalol, Nadolol) ei absorbeeru täielikult gastrointestinaaltraktis, ei inaktiveeru maksas, eritatakse muutumatu aktiivsel kujul neerude kaudu. Nende pool-elu-aeg on pikk, võimaldades manustada neid ka ühekordselt päeva jooksul (2). Kuna nende tungimine ajusse on raskendatud, siis kutsuvad nad esile vähem kesknärvisüsteemi poolseid kõrvalnähte (6).

Toime lipiidide tasemele veres

Mitte SSA-toimet omavad beeta-adrenoblokaatorid ei muuda oluliselt üldkolesterooli ning LDL-kolesterooli taset, kuid nad tõstavad triglütseriidide sisaldust (kuni 50%) ja vähendavad HDL-kolesterooli hulka (kuni 15%) veres (7). Negatiivne toime lipiidide tasemele on enam väljendunud mitteselektiivsetel β -adrenoblokaatoritel. Ravimid, mis omavad SSA-aktiivsust, olulist mõju lipiidide spektrile ei oma.

β -adrenoblokaatorid ja proinflammatoorsed tsütokiinid

On näidatud, et proinflammatoorsed tsütokiinid interleukiin 1 (IL1), tuumor-nekrotiseeriv faktor α (TNF α), vähendavad kontraktiivsust nii müokardis kui veresoonte seintes (8). Südamepuudulikkusega haigetel leitakse veres oluliselt kõrgeenenud proinflammatoorsete tsütokiinide tase (IL6, IL8, TNF-R1, TNF-R2). Kui tavapärasele südamepuudulikkuse ravile lisatakse beetaadrenoblokaator metoprolol, saavutatakse põletikuliste tsütokiinide taseme langus veres (9). Kliiniliselt väljendub see südamepuudulikkuse dekompensatsiooninähtude vähenemises.

On näidatud, et katehoolamiinid indutseerivad kopsuõdeemi hemodünaamiliste ja põletikuliste mehhanismide kaasamise teel, mida vahendatakse nii α - kui β -adrenergilise stimulatsiooni abil (10). Tõenäoliselt on ka nende patofüsioloogiliste mehhanismide arvestamine ning vajadusel adrenoblokaatorite rakendamine kardiaalsete haigete ravi oluline.

Kokkuvite

β -adrenoblokaatorid on üheks kardioloogilises praktikas enim kasutatavaks ravimgrupiks, millega ravimise näidustuste hulk on pidevalt suurenenud. Neil on mitmeid grupiseseid erinevusi, mida tuleks arvestada ravi määramisel.

Kirjandus

- Goldstein DS, Robertson D, Esler M *et al*. Dysautonomias: Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. *Ann Intern Med*, 2002; 137(9): 753–763.
- Braunwald E. *Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*, 2001.
- McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the Management of Essential Hypertension. *Drugs* 1999, Apr, 57(4): 633–651.
- Brett SE, Forte P, Chowieniczuk PJ. Comparison of the effects of Nebivolol and Bisoprolol on systemic

- vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin. Drug Invest* 2002; 22(6): 355–359.
5. Kalinowski L, Dorucki LW, Szczepanska-Konkel M. Third generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107(21): 2747–2752.
 6. Yudofsky SC. β -blockers and depression. The clinician's dilemma. *JAMA* 1991; 267: 1295–1299.
 7. Lehtonen A. Effect of beta-blockers on blood lipid profile. *Am Heart J*. 1985; 109: 1192–1199.
 8. Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y. New insights into the pathophysiological role of cytokines in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1999; 42: 557–564.
 9. Loppnow H, Werden K, Wermer C. The enhanced plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors (sTNF-R1; sTNF-R2) and interleukin-10 (IL10) in patients suffering from chronic heart failure are reversed in patients treated with β -adrenoreceptor antagonist. *Autonom & Auta Pharm* 2002; 22 (2): 83–92.
 10. Rassler B, Reissig C, Briest W *et al.* Catecholamine-induced pulmonary edema and pleural effusion in rats – α - and β -adrenergic effects. *Resp Physiol & Neurobiol* 2003; 135 (1): 25–37.

(algus lk 20)

tised.

Murray, Deer jt uuringu [3] põhjal prognoositi muutuseid haiglapäevade arvus ja haiglaravi kuludes Eestis (kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimiste osas), kui praegu furosemiidiga ravitavate patsientide puhul kasutada torasemiidi.

Selgus, et ravides torasemiidiga kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosiga patsientide rühma, kelle puhul praegu on kasutusel furosemiid ja arvestades ravimikulude suurenemist, väheneksid kõigi kardiovaskulaarsete haiguste raviga seotud kogukulud aastas 22,7 miljoni krooni ehk 14% võrra.

Arvestades torasemiidi kliinilist efektiivsust väiksema suremuse ja paremate elukvaliteedi näitajate osas, võib Eestis kroonilise südamepuudulikkusega patsientide ravimisel ka majanduslikel kaalutlustel soovitada torasemiidi eelistamist furosemiidile.

Kirjandus

1. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *The European Journal of Heart Failure*, 4 (2002): 507–513.
2. Cosin J, Diez J. Effects of type of diuretic on mortality in patients with chronic congestive heart failure (CHF). *Eur J Heart Fail*, 2000 Jun; 2 Suppl, 2: 20, Abstract.
3. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA *et al.* Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513–520.
4. Stroupe K, Forthofer M, Brater D, Murray M. Healthcare Costs of Patients with heart Failure Treated with Torasemide or Furosemide. *Pharmacoeconomics*, 2000 May; 17(5): 429–440.
5. Balti riikide juhis ravimite farmakoökonoomiliseks hindamiseks http://www.haigekassa.ee/HK/Ravikindlustus/soodusravimid/Balti_juhend.htm

(algus lk 15)

lam kui süstoolse SP korral. BNP võib olla naistel kõrgem kui meestel. Seega on natriureetilised peptiidid üheks diagnostiliseks läbimurdeks kardioloogilises praktikas.

Järgnevas tabelis on ära toodud antud hormoonide omadused ja erinevused.

	BNP	NT-proBNP
Hormonaalne aktiivsus	Jah	Ei, inaktiivne peptiid
Allikas	NT-proBNP	Südamevatsakeste müotsüüdid
Poolväärtusaeg	20 min	120 min
Eritumine	Endopeptidaasi retseptori kaudu	Neerude kaudu
Sisalduse suurenemise sõltuvus elueast	+	++++
Korrelatsioon glomerulaarfiltratsiooniga	-0.20	-0.60
Diagnostiline väärtus SP puhul	100 pg/ml	<75 a: 125 pg/ml >75 a: 450 pg/ml
Saanud FDA heakskiidu SP raskuse hindamiseks	Jah	Ei
Saanud FDA heakskiidu ägeda koronaarsündroomi prognoosi hindamiseks	Jah	Ei
Prospektiivsed uuringud erakorralises meditsiinis	Jah	Ei
Rahvastikupõhised skriininguuringud	Jah	Jah
Lõpetatud uuringud	1370	39
Kasutamine kliinilises praktikas	2000. a	2002. a dets

Peale 2000. a muudatusi retseptiravimite kompenseerimise korras on järjest suurenenud metoprolooli kasutamine ja eelmisel aastal moodustas metoprolool juba enam kui poole kõikidest kasutatud beeta-blokaatoritest. Rohkem kui poole (53%) metoprolooli kogusest moodustab toimeainet prolongeeritult vabastav preparaat.

2. Rahvusvaheline võrdlus

Võrreldes Põhjamaadega kasutatakse Eestis beeta-blokaatoreid oluliselt harvemini. Näiteks kui 2002. a kasutati Eestis beeta-blokaatoreid 14,8 DPD/1000/ööpäevas, siis Soomes oli vastav number 55 ja Rootsis 42. Eestiga sarnase ajaloolise taustaga Tšehhi vabariigis oli beeta-blokaatorite kasutamissagedus 2000. a aastal 61 DPD/1000/ööpäevas.

Põhjamaades kasutatakse beeta-blokaatoritest kõige enam metoprolooli, nagu ka Eestis viimastel aastatel. Teiste ravimite osas on ka Põhjamaade vahel on suured erinevused. Näiteks moodustab Soomes ¼ beeta-blokaatorite koguhulgast bisoprolool, mis Rootsis kasutamist ei leia. Rootsis aga on metoprolooli kõrval peaaegu samas mahus kasutusel atenool, mille osakaal Soomes moodustab alla 10% kõigist beeta-blokaatoritest.

3. Retseptide andmete uuring

Ajavahemikus 2001–2002 Haigekassa andmebaasi andmete põhjal läbi viidud uuringu valimisse kuulusid rohkem kui 37 tuhat patsienti, kellele kirjutati esmakordselt välja hüpertensiooni ravimeid. Tehtud analüüs kajastas, et tüsistumata hüpertensiooni diagnoosiga patsientidel kasutati esmase ravimina 35% juhtudest beeta-blokaatoreid, 33% kaltsiumikanali antagonistide ja 22% AKE-inhibiitorideid.

Uuringu tulemused näitasid, et ravimite valik ei sõltunud patsiendi soost ega ravimit välja kirjutanud arsti spetsialiseerumisest (perearst või spetsialist), küll aga vähenes beeta-blokaatorite kasutamine patsientide vanuse suurenedes.

4. Kulutused beeta-blokaatoritele

Kõikidest ravimite rühmadest enam kulutati Eestis 2002. a südameravimitele – 349 miljonit krooni (hulgimüügi hinnas). Beeta-blokaatorid moodustasid südameravimite käibest vaid 10%, millest omakorda 70% kulus metoproloolile. Võrdluseks, Soomes moodustasid 18% kõikidest südameravimetest kulutused beeta-blokaatoritele.

2003. a I kvartalis moodustasid kardiovaskulaarravimitele tehtud kulutused 48% kogu kuludest, mis tehti I ja II soodusravimite loetellu kuuluvatele ravimitele. Hüpertensiooni diagnoosiga välja kirjutatud ravimitele kulus 33% kogu kuludest, beeta-blokaatoritele 5%.

Kokkuvite

Beeta-blokaatorite kasutamine Eestis on suurenenud, kuid vähem kui näiteks AKE-inhibiitorite või kaltsiumikanalite blokaatorite kasutamine. Peamiselt on suurenenud toimunud metoprolooli, eriti selle toimeainete prolongeeritult vabastavad preparaadi arvult. Kulutused beeta-blokaatoritele on suurenenud oluliselt kiiremini kui ravimite kasutamine koguliselt.

Võrreldes teiste riikidega on Eestis beeta-blokaatorite osakaal südameravimite osas endiselt suhteliselt väike.

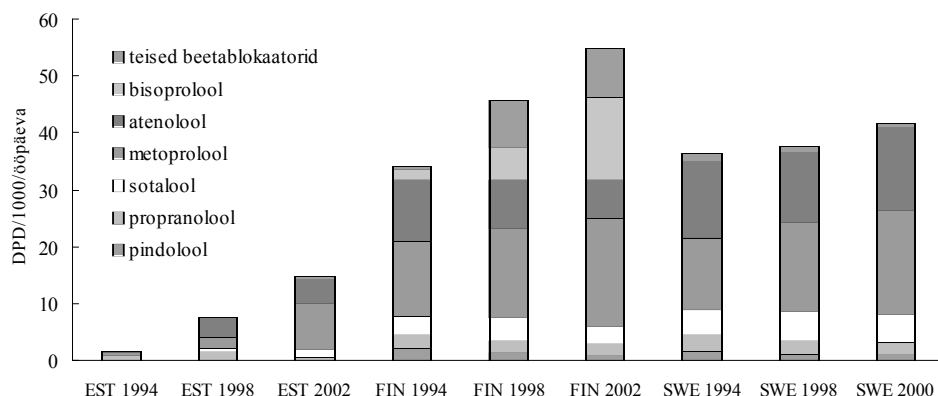


Diagramm.
Beeta-blokaatorite kasutamine Eestis ja Põhjamaades 1994–2002.