

EHÜ juhatus



Anu Hedman
president



Merike
Luman
sekretär



Margus
Viigimaa
asepresident



Tiina
Uuetoa
end. president



Ene
Mäeots
laekur



Piibe
Muda
juhatusse liige



Sergei
Nazarenko
juhatusse liige

EHÜ sügiskonverents	2
Eessõna	3
Vererõhk, vererõhuhaigus ja sihtorgankaitse aastal 2009 (Anu Hedman)	5
Beneficial Combinations of Two or More Antihypertensive Agents (Peter A. van Zwieten, Csaba Farsang)	9
Hüpertensiooni diagnoosiga patsiendi jälgimine perearstide kvaliteeditasu süsteemis (Anneli Rätsep, Eret Jaanson)	11
Athena – uuring, mis muutis mõtte maailma (Anu Hedman)	19
Soodsad ja vähem soodsad suundumused hüpertensiooni ravis Eestis (Alar Irs)	20
Neer ja hüpertensioon (Merike Luman)	24
Kontrastaine nefropaatia ja selle vältimine (Merike Luman)	26
Beeta-blokaatorite kasutamine arteriaalse hüpertensiooni ravis uute ravijuhiste valguses (Jüri Kaik)	30
Athena – uuring, mis muutis mõtte maailma (Anu Hedman)	31
Arteriaalne hüpertensioon ja rasedus (Anne Kirss)	34
Microalbuminuria in Essential Hypertension (Josep Redeon, Fernando Martinez, Jose M. Pascual)	39

EHÜ sügiskonverents

20. novembril 2009

Viru Keskuse konverentsisaalis

- 12.00–13.00 Registreerimine, näitus ja kohv
- 13.00 Avamine
- 13.05–13.50 Prof Renata Cifkova “What has happened in the world of hypertension after the year 2007?”
- 13.50–14.20 Eret Jaanson “Hüpertensiooniga haige jälgimisest perearstide kvaliteedisüsteemis”
- 14.20–15.05 Alar Irs “Soodsad ja vähem soodsad suundumused hüpertensiooni ravis Eestis”
- 15.05–15.45 Kohvipaus
- 15.45–16.10 Merike Luman “Neeruarteri stenoos: KA uuringud, ohud ja nende vältimine”
- 16.10–16.55 Prof Josep Galceran “What is the appropriate combination therapy for hypertensive patients with associated risk factors with the special focus on kidney”
- 16.55–17.25 Anne Kirss “Rase hüpertoonik arsti vastuvõtul”
- 17.25 Ürituse lõpetamine
- 17.30 Õhtusöök restoranis Merineitsi

Konverentsi buss väljub Tartust Vanemuise alumisest parklast kell 9.30, peatustega Maarjamõisa haigla parklas (kell 9.45) ja Mäos. Tagasisõit umbes kell 19.00 Viru konverentsikeskuse eest.

Eessõna

Kallis lugeja!

On teada-tuntud fakt, et sel hetkel, kui üks ravijuhis trükisoojana avaldatakse, on osa seal sisalduvast informatsioonist juba vananenud, osa lõplikult kinnitust leidnud ning osa seisukohti ka juba kummutatud. Teadmaks, mis on juhtunud hüpertensiooni vallas pärast 2007. aasta ravijuhiste avaldamist, on meil au kuulata suurepäraselt lektorit professor Renata Cifkovat Praha kliinilise ja eksperimentaalse meditsiini instituudist, kes ühtlasi on ka Euroopa hüpertensiooni ühingu juhatuse koolituskomitee sekretär.

Seda, kuidas Eesti arstkonna ravimivalik erineb muust maailmast ja kuidas on hüpertensiooni ravitraditsioonid meil viimase kahekümne aasta jooksul muutunud, valgustab Alar Irs ravimiametist.

Erilist tähelepanu väärivad Eesti perearstide seltsi initsiatiiv perearstide igapäevastöö kvaliteedimõõdikute väljatöötamisel. Seda, kuidas mööda konarlikku teed käies lõpuks kõiki asjaosalisi rahuldanud konsensus saavutati ja kuidas süsteem praegu töötab, käsitleb nii meie ajakirjas kui ka lektoripuldis perearst dr Eret Jaanson.

Hüpertooniku prognoosi ei määra pahahti ära mitte tema süda, vaid tema neerufunktsioon. Kuidas on õigem öelda: kas kardiorenaalne või renokardiaalne sündroom? Kuidas oma hüpertoonikutele ohutult teha invasiivseid uuringuid, vältimaks kontrastnefroopaatiat? Neid keerulisi teemasid aitab paremini mõista meie ühingu sekretär, nefroloog dr Merike Luman Põhja-Eesti regionaalhaiglast. Dr Lumanile sekundeerib lektoripuldist professor Josep Calceran, nefroloogiakliiniku juhataja

Barcelona ülikooli kliinikumist, kes aitab selgust tuua neerukahjustusega patsiendi ravivalikutesse.

Kõrge vererõhuga lapseotel noored emad on väga tundlik patsiendikontingent, kelle käsitus vajab erilist hoolt, kuna emahüperetia peidab end veel sündimata ilmakodanik. Rase hüpertoonik arsti vastuvõtul on nii õhkõrn patsient, et tõendus põhiseid randomiseeritud ravimuringuid siin vallas on raske otsida, mistõttu on ravijuhistesse kirja pandud kliiniline konsensus. See konsensus arvestab nii olemasolevaid uurimusi, varasemat arstikogemust kui ka arvamusi liidrite nõuandeid. Eesti vaieldamatult paremaid eksperte sel alal dr Anne Kirss jagab oma tarka nõu nii ajakirja veergudel kui ka kõnepuldist.

Lõpuks ometi on ilmavalgust nägemas ka meie ühingu uus koduleht, mis loodetavasti toob nii meile kui ka meie patsientidele olulise vererõhku puudutava informatsiooni lähemale kui varem. Uue kodulehe kaudu saabub varsti ka teave kongressist, millelaadset ei ole varem korraldatud. Nimelt toimub Tallinnas 22.–24. aprillil 2010. aastal IV Balti hüpertensiooni kongress, mis on ühtlasi ka Oslos 2010. aasta juunis peetava Euroopa hüpertensiooni aastakongressi satelliitsümposium. Solarise konverentsikeskus võtab meid selleks ajaks vastu kogu oma ilus nii, nagu täna teeb seda Viru konverentsikeskus meie sügiskonverentsil.

Sisukat konverentsi ja kena hilissügise jätku!

Anu Hedman
EHÜ president



Dironorm[®]
amlodipiin 5mg + lisinopriil 10mg

Lihtsam võimalus eesmärkide saavutamiseks!

Amlodipiini ravikvaliteet + lisinopriili kaitse



GEDEON RICHTER

Dironorm (amlodipiin 5 mg + lisinopriil 10 mg) tablett, 30 tabletti pakendis. Näidustus: essentsiaalne hüpertensioon. Soovitatav annus on üks tablett päevas. Retseptiravim. Müügiloo hoidja: **Gedeon Richter Plc**, Gyömrői út. 19-21, H-1103 Budapest, Ungari. Müügiloo hoidja esindaja Eestis: Richter Gedeon Eesti filiaal, Kitsas 8, 51003 Tartu, tel. 742 7056. Ravimiohutuse tel. 745 6277. Täiendav informatsioon (k.a. vastunäidused, kõrvaltoimed, hoiatused ja ettevaatusabinõud): Ravimi omaduste kokkuvõttel www.ravimiamet.ee või müügiloo hoidja esindajalt Eestis.

Vererõhk, vererõhuhaigus ja sihtorgankaitse aastal 2009

Anu Hedman

Ida-Tallinna keskhaigla südamekeskus, kardioloogia polikliiniku ja funktsionaaldiagnostika osakonna vanemarst

Vererõhk

Ilma normist kõrgema vererõhuta on vererõhuhaiguse diagnostika võimatu. Samas ei seisne vererõhuhaigus ainult vererõhu kõrvalekalletes. Patsiendile vererõhku langetava retsepti kirjutamine ei tähenda veel seda, et inimene on maksimaalselt kaitstud. Mõnikord ei piisa isegi vererõhu langetamisest 140/90 mmHg-ni, sest erineva riskiga patsientidel on potentsiaalselt ohtliku vererõhu piir erinev. See on ka põhjus, miks Euroopa hüpertensiooni ühing on seisukohal, et korrektsem oleks vererõhu väärtused liigitada viide klassi, vältides piiri tõmbamist konkreetse vererõhuväärtuse juurde, kuna erineva riskiga patsientidel on ohtliku vererõhu lävi erinev (1).

Kui palju võiks vererõhku langetada? On ju oluline ka vererõhu alumine piir. Isegi viimastest ravijuhistest viidatakse suuremahulistele ravimuuringutele, kus iseloomustatakse vererõhu ja müokardiinfarkti vahelist J-kõvera-sarnast seost. On teada, et koronaarhaigusega hüpertoonikutel tõuseb diastoolse vererõhu langedes alla 70 ja 60 mmHg müokardi infarkti risk vastavalt kaks ja neli korda (INVEST-, HOT- ja ACTION-uuring). Ajuinfarkti esinemissagedusel ei ole diastoolse vererõhuga sellist seost.

See, millisel ajahetkel on kõige otstarbekam alustada antihüpertensiivset ravi, sõltub konkreetsest patsiendist. Ei arst ega patsient soovi ravi alustada pärast ühekordselt mõõdetud kõrget vererõhu näitu. Samas, teades, et vererõhuhaigus on kolesterooli kannul teine suurim põhjus meie kaaskodanike kaotuseks südamehaiguste läbi, on iga patsiendi õigus ja arsti kohustus kaitsta inimese südant, aju ja neeru vererõhuhaiguse laastava mõju eest, ning paljud koolkonnad pooldavad juba prehüpertensiooni medikamentooset ravi.

Vererõhuhaiguse või selle kahtluse puhul seisab arsti ees neli olulist küsimust, millest sõltub kogu edasine ravi.

1. Kas patsiendil on väljakujunenud hüpertensioon?
2. Kas tegemist on sekundaarse või essentiaalse hüpertensiooniga?
3. Kas patsiendil on teisi KV riskifaktoreid?
4. Kas patsiendil on organkahjustuse tunnuseid?

Vererõhk on väga dünaamiline kliiniline näitaja. Vaid väljakujunenud hüpertensiooni peetakse lisauuringute näidustuseks, mistõttu pärast viieminutilist puhkust mõõdetud vererõhk, mis on suurem kui 140–159/90–99 mmHg, peaks olema paari kuu jooksul korduvalt kinnitust saanud. Üha rohkem kohtame eriarsti konsultatsiooni põhjusena saatekirjal diagnoosi R03.0, mis on RHK-10 haiguste klassifikatsioonis nime all “Kõrgenenud vererõhunäit hüpertensiooni diagnoosita”. Vererõhku rahuolekus ei pea tingimata mõõtma eriarst, veelgi enam – isegi mitte meditsiinitöötaja, kuid teatud kogemust mõõtmisel on ikkagi vaja; seejuures on suureks abiks rahvusvahelises ravijuhistes soovitatud täisautomaatsed vererõhumõõturid koos nende juurde kuuluva abimaterjaliga. Laiema hulga jaoks on teada ka kasutusel olevate valideeritud ja ravijuhistes soovitatud aparatuuride nimekiri www.dableducational.org. Patsiendi enda panust oma vererõhuhaiguses on peetud nii tähtsaks, et aastal 2008. anti esimest korda välja ESH konsensusdokument kodusel vererõhumõõtmise kohta (2). Ühe olulise meeldetuletusena mainitakse juhistes alati erinevusi õlavarre ümbermõõdus, mistõttu kehamassiindeksi >30 puhul soovitatakse kasutada laiemat (32–42 cm) mansetti, et vältida hüpertensiooni ülediagnostikat (3).

Vererõhuhaiigus

Klassikaline sekundaarne hüpertensioon on kliinilises praktikas harva esinev haigus. Selle sagedamaid põhjusi on sekundaarne hüperaldosteronism (kuni 1% kõigist hüpertoonikutest), kusjuures ainult 30%-l neist leitakse neerupealise adenoom (millest sugugi kõik ei produtseeri aldosterooni) ning 70%-l juhtudest on tegemist bilateraalse adrenaalse hüperplaasiaga. Teine olulisem sekundaarse hüpertensiooni põhjus on neeruarteri stenoos, kusjuures hemodünaamika seisukohalt on oluline üle 60% stenoos, mis ebaefektiivse medikamentoose ravi korral vajab invasiivset ravitaktikat. Hoopis sagedamini tuleb aga ette ravimresistentset hüpertensiooni. Üha enam leiavad ravimresistentse hüpertensiooni põhjustena käsitlemist sellised seisundid nagu ebapiisav ravimkombinatsioon, uneapnoe, rasvtõvest tingitud hüpertensioon, metaboolne sündroom, soolalembus, hüpervoleemia, liiga kitsas vererõhu mõõtmise mansett, neerupuudulikkus, primaarne hüperaldosteronism, alkoholi kuritarvitamine, valusündroom, ärevushäire, vanemaerialistel pseudohüpertensioon ja kaasuvad (ka ilma retseptita müüdadavad) ravimid.

Kõige tavalisem n-ö pseudoresistentse hüpertensiooni põhjus on aga ravimite võtmata jätmine või katkendlik ravi, mida võib ette tulla isegi kõige rangemaid "turvameetmeid" rakendades. Seda illustreerib endise USA presidendi Clintoni telefonikõne "Larry King Live Show" jaoks haiglavoodist 3. septembril 2004, kus endine president, oodates koronaaršunteerimise lõikust, möönis: *Olen saanud ka kolesterooli langetavat ravi, mille katkestasin, kuna kolesterool langes. Ja mul on olnud ka tagasihoidlik vererõhu probleem, mida ma ravisin ja vererõhk langes...* (4).

Sihtorgankaitse

Suhe vererõhu ja südame-veresoonkonna haiguste vahel on lineaarne, jätkuv ja sõltumatu teistest riskifaktoritest. Üle 40-a inimese iga 20/10 mmHg suurune vererõhu tõus kahekordistab kardiovaskulaarset riski (5).

Rääkides riskifaktoritest, tuleb alustada ühest tähtsamast – ülekaalust. Igale ülekaalulisele hüpertoonikule tuleb südamele panna, et tema vererõhuhaiigus on paljuski "suust sisse läinud töbi". 2006. a avaldatud "Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu" (TKU) kohaselt sai ülekaaluline inimene kaalulangetamise kohta kõige rohkem soovitusi ja informatsiooni

oma kodustelt. See on meditsiinitöötajatele kindlasti motivatsiooniks, et järgmise uuringu tulemustes ise nõuandjana esikohale pääseda.

Ülekaalul on ka Eestis silmanähtav seos vererõhuga. Seda näitab TKU aastatepikkune statistika. Selle uuringu järgi võib julgelt öelda, et iga kolmas ülekaaluline täiskasvanud eestlane on tänapäeval hüpertoonik.

Vererõhuhaiige rutiinanalüüside hulka kuulub vaieldamatult ka lipiidiprofiil. 30%-l hüpertoonikuist on juba tüsistunud düslipideemia. Nimekas lipidoloog V. Friedewald on öelnud: *Statiin toimib ateroskleroosile nii nagu penitsilliin infektsioonile.* (6). Kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidele on ju statiinravi enesestmõistetav. Seda, et ka primaarses preventtsioonis on hüpertoonikutel statiinravist suur kasu, näitas kõige veenvamalt 2006. a avaldatud senini kõige suuremahulisem hüpertensiooniuuring – ASCOT-uuring, millest selgus, et statiinravi lisamine antihüpertensiivsele ravile vähendas müokardi infarkti suremuse ja koronaaratakkide riski võrreldes platseebogrupiga 48% võrra ning ajuinfarkti riski 44% võrra olenemata kolesterooli väärtustest (7). Euroopa hüpertensiooni ühingu avaldatud ravimiuuringutest pärinevatel andmetel esineb 25%-l koronaarhaigelist kaasuvana ka vererõhuhaiigus ning 30%-l hüpertoonikuist müokardi isheemia episoode.

Hüpertooniatõve puhul kannatavad eelkõige süda, aju, neer ja arterid. Seejuures ei kahjustu need vererõhuhaiiguse korral ei iseseisvalt ega eraldi, vaid sageli koos ja komplekselt. Olulisim on tähele panna juba subkliinilisi organkahjustuse märke, vältimaks neeru- ja südamepuudulikkust, müokardi infarkti, potentsiaalselt eluohtlike rütmihäireid ja ajuinfarkti.

Avastades mikroalbuminuuria, oleme avastanud neerukahjustuse kõige varasema tundemärgi. Mikroalbuminuuria, uriini albumiini/kreatiini suhte ja GFR-i arvutamine on odav ja kõigile kättesaadav rutiin-uuring hüpertoonikute puhul. Eri ravimiuuringute andmeil esineb mikroalbuminuuriat kuni 29–36%-l hüpertoonikuist (INSIGHT- ja HOPE-uuring). Igapäevases kliinilises praktikas tehtud statistika kohaselt võiks perearsti praksises kohata mikroalbuminuuriat 10–20%-l ja eriarsti praksises kuni 30%-l patsientidest (8). Mikroalbuminuuriaga patsientidel on sagedamini teisigi organkahjustuse märke, nagu vasaku vatsakese hüpertroofiat, langenud pumbafunktsiooni ja unearterite ateroskleroosi (9).

Südamekahjustuse avastamises hoiab kindlat esikohta EKG, mis on vasaku vatsakese hüpertroofia (VVH) hindamises asendamatu. Loomulikult saab EKG-st ka palju

muud vajalikku informatsiooni näiteks kaasuvate rütmihäirete kohta. Arusaadavalt on VVH hindamisel täpsem ja tundlikum meetod ehk kardioograafia, mis võimaldab märgata ka nende hüpertoonikute südamekahjustust, kelle EKG hüpertroofiat ei näita. VVH on ju iseseisev prognoosi ja riski näitaja kõrgvererõhutõve puhul. Samuti annab ehk kardioograafia olulist infot vasaku koja suuruse, aordi struktuuri ja pumbafunktsiooni kohta. Paraku ei peeta ehk kardioograafiat komplitseerumata hüpertooniku süstemaatiliseks rutiinuuringuks, kuna see on suhteliselt kallis ja töömahukas. Küll on aga ehk kardioograafia näidustatud juhul, kui tekib kahtlus muude kaasuvate patoloogiate (müokardi infarkt, klapirike, südamepuudulikkus) esinemise suhtes või kui EKG iseärasused maskeerivad südamekahjustuse hindamist (näiteks Hisi kimbu blokaadid). Südamepuudulikkus ongi enamasti sagedaim ehk kardioograafia näidustus, kuna 75%-l südamepuudulikkusega haigeist on anamneesis vererõhuhaigus (10).

Hüpertensiooniga seotud ajukahjustustena mainitakse peale muude ajukatastroofide üha sagedamini valgeaine lesioone ja dementsuse kujunemist. Selle juures on väga oluline roll vererõhu ohjamisel, mille tarvis on ravijuhistega paika pandud kindlad ravimeelised. Valides kaasuvaid patoloogiaid arvestava ravimkombinatsiooni, teeme mõistuspärase valiku ka patsiendi organprotektsiooni kasuks (Tabel 1).

Olenemata sellest, et hüpertooniatõve puhul on vaskulaarne süsteem pideva rõhu all, on enamik vaskulaarseid komplikatsioonid trombootilised, mitte hemorraagilised,

mistõttu seda fenomeni nimetatakse hüpertensiooni trombootiliseks paradoksiks. Sekundaarses preventsionis on aspiriini ennat korduvalt tõestanud. Aspiriini koht primaarses preventsionis on aga endiselt vastuoluline. HOT-uuringus näiteks suurendas aspiriini nende hüpertoonikute veritusriski, kelle vererõhk ei olnud kontrolli all. See oli ka aluseks ravijuhistesse kirjutatud soovitusel aspiriini ravi kasutada vaid ohjatud vererõhu puhul.

Lõppsõna

Lõppude lõpuks ei ravi me ju ainuüksi kõrget vererõhku, vaid meie ravida ja ohjata on vererõhuhaigus oma "kogu ilus" temale omase sündroomipildiga. Hüpertensiooniga tegelevates ingliskeelsetes ringkondades tuntakse seda strateegiat kui *Having your dinner and dessert too!*, mis just rõhutatki asjaolu, et üksnes vererõhu ohjamine on ainult pool võitu, sest hüpertoonik on isik, kelle riskikaardil on enamasti veel palju muid tähtsaid mõjureid, mis vajavad samasugust tähelepanu kui vererõhu näit. Hüpertooniku riskitabelist on saanud igapäevane töövahend arsti laual, mis käsitlebki vererõhuhaiget kui tervikut. Valides ravimkombinatsiooni, mis arvestab kaasuvaid patoloogiaid, teeme mõistuspärase valiku patsiendi organprotektsiooni kasuks, mis teeb patsiendi käsitluse täiuslikuks.

Kaasuvad haigused/seisundid

- Läbipõetud ajuinfarkt
- Läbipõetud südamelihaseinfarkt
- Stenokardia
- Südamepuudulikkus
- Kodade virvendus
 - Paroksüsmaalne/persistentne
 - Püsiv
- Neerupuudulikkus/proteinuuria
- Perifeersete arterite ateroskleroos
- Isoleeritud süstoolne hüpertensioon
- Metaboolne sündroom
- Diabeet ja/või mikroalbuminuuria
- Rasedus

Valikravimid

- kõik antihüpertensiivsed ravimirühmad
- β-blokaatorid, AKE-inhibiitorid, ARB-d
- β-blokaatorid, kaltsiumantagonistid
- diureetikumid, β-blokaatorid, AKE-inhibiitorid, ARB-d, aldosterooni antagonistid
- AKE-inhibiitorid, ARB-d
- β-blokaatorid, mitte-dihüdropüridiini rühma kaltsiumantagonistid
- AKE-inhibiitorid, ARB-d, lingudiureetikumid
- kaltsiumantagonistid
- diureetikumid, kaltsiumantagonistid
- AKE-inhibiitorid, ARB-d, kaltsiumantagonistid
- AKE-inhibiitorid, ARB-d
- kaltsiumantagonistid, metüüldopa, β-blokaatorid

Tabel 1. Antihüpertensiivse ravi ravimeelised vastavalt kaasuvatele organkahjustustele ja muudele haigustele.

Kirjandus

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007, 25: 1105–1187.
2. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 1505–1530.
3. Katakam RT *et al.* What is the proper work-up of a patient with hypertension? *Cleve Clin J Med* 2008 Sep; 75(9): 663–672.
4. Messerli FH *et al.* Essential hypertension. *Lancet* 2007, August 18, 370; 591–603.
5. Chobanian AV *et al.* Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003 Dec; 42(6): 1206–1252.
6. Friedewald VE, Jones PH, Kaplan NM, Pool JL, Roberts WC. The editor's roundtable: concurrent hypertension and dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2007 Jan 1; 99(1): 134–144.
7. Sever P *et al.* Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006 Dec; 27(24): 2982–2988.
8. ESH newsletter 2008; 9: No. 36. Microalbuminuria in essential hypertension.
9. Pontremoli R *et al.* Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S169–S172.
10. ESH newsletter 2007; 8: No. 30. Hypertension and heart failure.

BENEFICIAL COMBINATIONS OF TWO OR MORE ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

Peter A. van Zwieten, Departments of Pharmacotherapy, Cardiology and Cardio-Thoracic Surgery, Academic Medical Centre, The Netherlands, and Csaba Farsang, 1st Department of Internal Medicine, St. Imre Hospital, Budapest, Hungary

Introduction

In a preceding communication we described the most relevant interactions between antihypertensive drugs and other therapeutics [1]. In the present paper we will deal with the combination of different types of antihypertensive drugs. Approximately half of the hypertensive patients can be satisfactorily controlled by a single drug, with the usual advice for appropriate changes in lifestyle. This means that the other 50 % of the patients require 2 or even more antihypertensive drugs for the adequate control of their blood pressure. The need for drug combination therapy has long been neglected or dismissed in academic medicine. In particular the use of tablets containing 2 or 3 different drugs in a fixed dose, has been strongly criticized. This view has been clearly reverted towards an appreciation of combined treatment, as expressed in more recently issued guidelines (1999 WHO-ISH [2] and JNC VI [3]). In these guidelines, combination therapy is advocated more explicitly for certain types of hypertensive disease, such as:

- isolated systolic hypertension (ISH);
- accelerated hypertension;

-in patients where blood pressure (BP) values lower than 140/90 mmHg are required to prevent target organ damage (e.g. in diabetes mellitus: <130/85 mmHg, chronic parenchymatous nephropathy: <125/75 mmHg).

The combination of 2 or more drugs may be expected to offer a more pronounced lowering of increased blood pressure and this has indeed been observed in numerous, usually rather small clinical studies. For very few drugs, their combination has been included deliberately in large randomised intervention studies, (e.g. the combination of diuretics and β -blockers [4,5]). Furthermore, the use of *fixed combination*, in a single tablet, is more and more appreciated since it significantly reduces the number of tablets to be taken daily, thus improving patient compliance, a most relevant source of insufficient therapeutic efficacy in hypertensive patients. Fixed dose combinations have recently been enriched by *very low dose combinations*, which may now be considered as first-line therapy.

Effective combinations of two different antihypertensive drugs

Over the years, several combinations of antihypertensive drugs have been studied and shown to be effective in lowering elevated blood pressure. In this chapter we will discuss a series of combinations which are assumed to be effective and probably beneficial in certain groups of patients. Although not all are based upon large intervention studies required for evidence-based decisions, we have chosen these combinations on the basis of haemodynamic and pathophysiological considerations, mostly supported by studies as well as by our own experience.

- a. *Thiazide-diuretics + beta-blockers*: this combination has long been favoured by guidelines for patients with uncomplicated hypertension without target organ damage. This combination has been included in several large-scale intervention studies (e.g. STOP [4]; MRC [5], ALLHAT [12]) and can be considered as firmly established.
- b. *Thiazide-diuretics + ACE-inhibitors*: useful in patients with hypertension and congestive heart failure (CHF), ISH, as well as hypertension in the elderly (which is frequently ISH). This combination is considered to be a very potent antihy-

pertensive medication, and the addition of an ACE-inhibitor to a diuretic (or vice versa) should be performed cautiously, in order to prevent a too rapid decrease in BP. Furthermore, both, ACE-inhibitors and diuretics are considered as standard therapy in CHF.

- c. *Diuretics + AT₁-blockers (ARB)*: this is proved to be a more effective combination for the treatment of hypertension with left ventricular hypertrophy, than beta-blocker + diuretics [10]. ISH is also a condition where this combination could successfully be applied [11]. It may also be beneficial for those with hypertension and CHF.
- d. *Diuretics + imidazoline (I₁) receptor agonists*: this combination, which has not been studied on any larger scale, can be thought of if a beta-blocker cannot be added to a diuretic agent because of contra-indications.
- e. *Diuretics + calcium antagonist (dihydropyridines)*: dihydropyridine calcium antagonists, known to be potent vasodilators, can concomitantly be administered with diuretics in ISH-patients, who are usually elderly. There exists evidence both for diuretics [4,5] and for dihydropyridine calcium antagonists [6] (although not so clearly for their combination) that they are effective in lowering BP in ISH, as well as for protective activity towards the complications of hypertensive disease.
- f. *Alpha-blockers + beta-blockers*: this combination may be used in accelerated hypertension. There is little evidence for the efficacy of this combination. Accelerated hypertension is probably based on sympathetic hyperactivity and its sequelae. For this reason sympatholytic activity, as caused by both drugs of the combination, appears to be a logical therapeutic approach. For sympathetic overactivity centrally acting antihypertensives (clonidine, imidazoline I₁ receptor stimulants) and non-dihydropyridine calcium antagonists may also be thought of.
- g. *Beta-blockers + ACE-inhibitors*: although the antihypertensive effect of this combination is less than that of diuretics + beta-blockers [12], it could be used in hypertensive patients after myocardial infarction (MI), in those with coronary heart disease (CHD) or with CHF [8].
- h. *Calcium antagonists (dihydropyridine-type!) + beta-blockers*: patients with hypertension and CHD can be treated by this combination. Both types of drugs, apart from being efficacious antihypertensives, are known to display beneficial activity in CHD patients. The fixed combination of the two types of drugs can help improve patients' therapeutic compliance [17].
- i. *Calcium antagonists + ACE-inhibitors*: this combination can be suggested for the treatment of hypertensive patients with nephropathy, CHD or established atherosclerosis. The combination displays pronounced antihypertensive activity. Calcium antagonists are known to have anti-ischaemic activity in CHD. ACE-inhibitors are proved to be renoprotective, particularly in patients with diabetic nephropathy. Calcium antagonists, as shown for lacidipine in the ELSA study [9], amlodipine in PREVENT study [13] and nifedipine-GITS in the INSIGHT study [14] are proved to display anti-atherogenic activity. For ACE-inhibitors this effect has also been revealed (SECURE study) [15].
- j. *Calcium antagonists (dihydropyridines) + AT₁-blockers*: the

presumed beneficial effects of this combination are globally the same as for the combination calcium-antagonists + ACE-inhibitors [16]. The renoprotective activity in diabetic (type 2) nephropathy appears to be well established [9]. Dihydropyridine-type calcium antagonists and the AT₁-blocker losartan are known to display uricosuric activity, which may be advantageous also in patients with gout.

- k. *ACE-inhibitors + AT₁-blockers*: this combination can be thought of in hypertensive patients with diabetic nephropathy as well as with glomerulonephritis, since both types of drugs have been shown to decrease proteinuria more than the individual components, so they may display renoprotective activity.
- l. *ACE-inhibitors + imidazoline receptor agonists*: theoretically this combination could be thought of if it would be desirable to simultaneously suppress the activities of both the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) and the sympathetic nervous system (SNS). The metabolic syndrome has been proposed as a target for SNS-suppressant drugs such as moxonidine or rilmenidine, since this syndrome is believed to be partly the result of SNS-hyperactivity.

Triple combinations

A few suggestions have been put forward for triple combinations involving different antihypertensive drugs. These combinations are put together on merely theoretical grounds, virtually without formal clinical evidence. Arguments in favour of the use of 1 particular category of drugs are the same as those discussed above for the components of combinations of 2 differ-

ent drugs. The following drug combinations are conceivable:

- m. *Diuretics + beta-blockers + calcium antagonists*: a very potent combination which could be used in treatment of accelerated hypertension.
- n. *Diuretics + calcium antagonists + ACE-inhibitors*, potentially beneficial in the treatment of diabetic hypertensive patients, of those with accelerated hypertension or ISH.
- o. *AT₁-antagonists + calcium antagonists + diuretics*: this triple combination may help reaching the target BP (<130/85 mm Hg) in hypertensive patients with type-2 diabetes mellitus, or with ISH.
- p. *ACE-inhibitors + alpha1-adrenoreceptor antagonists + imidazoline agonists*: potentially beneficial in the treatment of diabetic hypertensive patients or for those with metabolic syndrome, in particular when beta-blockers are contra-indicated or not well tolerated.
- q. *ACE-inhibitors + Ca-antagonists + beta-blockers*: potentially beneficial in hypertensive patients with coronary heart disease.

Conclusions

Combination therapy has become widely accepted for the management of hypertensive disease and a substantial fraction of patients is best treated by 2, or frequently 3 antihypertensive drugs. Tablets with fixed combination of 2 drugs will facilitate the therapeutic schedule and thus improve patient compliance. The choice of drug combinations is mainly based upon haemodynamic and metabolic criteria, and for most combination formal evidence has not (yet) been put forward.

Drugs	Potential use
β-blockers + diuretics	Uncomplicated hypertension without target organ damage
Diuretics + ACE-inhibitors	Hypertension + congestive heart failure (CHF)
Diuretics + AT ₁ -blockers	Isolated systolic hypertension (ISH) + CHF Possibly: ISH
Diuretics + imidazoline (I ₁)-receptor agonists	To be used when a β-blocker (contra-indications) cannot be added to a diuretic
Diuretics + calcium-antagonists (dihydropyridines)	ISH (usually elderly patients)
β-blockers + α-blockers	Accelerated hypertension
β-blockers + ACE-inhibitors	Hypertensives: post MI (sec. prevention) CHD, CHF
Ca-antagonist + β-blockers	Hypertension + CHD
Ca-antagonist + ACE-inhibitors	Hypertension + nephropathy, CHD or atherosclerosis
Ca-antagonists+AT ₁ -blockers	Hypertension+ nephropathy, CHD or atherosclerosis (?)
ACE-inhibitors + AT ₁ -blockers	Hypertension + nephropathy
ACE-inhibitors + imidazoline (I ₁)-receptor agonists	Patients with activated RAAS and SNS
Diuretics + β-blockers + calcium antagonists	Accelerated hypertension
Diuretics + calcium antagonists + ACE-inhibitors	Accelerated hypertension ISH, hypertension + diabetes mellitus
Diuretics + calcium antagonists + AT ₁ -antagonists	Ibid.
ACE-inhibitors + α ₁ -blockers + imidazoline (I ₁)-receptor agonists	Hypertension + diabetes mellitus. Metabolic syndrome
ACE-inhibitors + Ca-antagonists + β-blockers	Hypertension + CHD

References

- Van Zwieten PA, Farsang C. Interactions between antihypertensive agents and other drugs. ESH Newsletter 2003; 4: No. 17.
- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension J Hypertens 1999; 17, 151 - 83.
- The sixth report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157, 2413 - 6.
- Dahlöf B, Lindholm LH et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338, 1281 - 5.
- Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension. BMJ 1985; 291, 47 - 104.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265, 3255 - 64
- Staessen JA, Fagard R et al. Randomised double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350, 757 - 64.
- Menezes Falcão L, van Zwieten PA. Current diagnosis and treatment in heart failure. Publ Lidell, Lisbon 2001, pp. 207 - 22.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II-receptor antagonists. Lancet 200; 355, 637 - 45.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. 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.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB et al. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. JAMA 2002; 288: 1491 - 8.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2988 - 97.
- Pitt B et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). Circulation 2000; 102: 1503 - 10.
- Brown MJ, Palmer C et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366 - 72.
- Lohn EM, Yusuf S et al. for the SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001; 103: 919 - 25.
- Farsang C, Kaweczka-Jaszcz K et al. for the Multicentre Study Group. Antihypertensive effects and tolerability of candesartan cilexetil alone and in combination with amlodipine. Clin Drug Invest 2001; 21: 17 - 23.
- Dahlöf B, Hosie J on behalf of the Swedish/UK study group. Antihypertensive efficacy and tolerability of a new once-daily felodipine-metoprolol combination compared with each component alone. Blood Pressure 1993; 2(Suppl.1): 22 - 9.

Hüpertensiooni diagnoosiga patsiendi jälgimine perearstide kvaliteeditasusüsteemis

Anneli Rätsep, Eret Jaanson

Perearstide töö kvaliteedi tõstmine on olnud aastaid Eesti perearstide seltsi (EPS) juhatuse prioriteediks ning initsiatiiv tegevust hinnata on alguse saanud perearstide endi seast. 2002. aastal tegi tollane EPSi juhatuse Haigekassale ettepaneku luua hästi töötavatele perearstidele motiveeriv süsteem, mis võimaldaks neid kvaliteetse töö eest esile tõsta, tunnustada ja neile lisaboonust maksta.

Mitme aasta jooksul peeti arutelusid ja töötati välja printsiibid, mis rakendusid 2006. aastal.

Kvaliteedisüsteemi eesmärgiks on toetada ja soodustada tegevusi, mida soovitatakse ravijuhendites: adekvaatselt vaktsineerida, teha ennetustööd ning jälgida kroonilisi haigeid. Sellest lähtuvalt on süsteem jagatud kolme ossa:

- 1) ennetustöö – siia kuulub terve lapse arengu jälgimine, vaktsineerimine, terve inimeste südameveresoonkonna haiguste (SVH) riskide hindamine ja nõustamine;
- 2) krooniliste haigete jälgimine hõlmab hüpertoonia diagnoosiga haigeid, 2. tüüpi diabeedihäiged; mullu lisandusid sellesse loetellu müokardiinfarkti põdenute ja hüpotüreosiooni diagnoosiga haigete jälgimine;
- 3) perearsti lisategevused – töö rasedatega, günekoloogiline töö, pisikirurgia, perearsti ja -õe täienduskoolituste hindamine.

Perearsti igapäevatööd puudutava tegevuse hindamisel on olnud toetajaid ja vastuseisjaid. Kõige valusam tagasilöökk oli esimesel aastal, mil haigekassa seadis indikaatorite hõlmatus taseme väga kõrgele ehk 90%-l kroonilistest haigetest pidid kokkulepitud tegevused olema läbi viidud. Kuna koostöö on alati mitmepoolne, mõjutab tulemust ka see, kui patsient ei ole koostööaldis, ei pöördu arsti vastuvõtule või

ignoreerib ravi. On haigeid, kelle haigust on jälginud eriarst, kutsudes aktiivselt patsienti enda juurde tagasi. Sellised haiged ei pruugi perearsti juurde juhtudagi, kuid niisuguseid põhjusi esimesel aastal eesmärke seades ei arvestatud ja nii täitiski seatud kriteeriumid vaid mõnikümmend perearsti. Kui eesmärgid seatakse nii kõrged, et kaob motivatsioon neid püüda, kahaneb ka osaliste huvi. Kujunenud olukord tingis EPSi ja EHK ühise töögrupi loomise vajaduse. Järgnevalt lähtusime sellest, et edasi tuleb liikuda etapiviisiliselt. Saime esimese aasta tulemuste järgi teada, kus reaalset asume, ning edaspidi seati eesmärk sellest veidi kõrgemale, lisades eelneva aasta keskmisele hõlmatusle 10% juurde. Seda printsiipi on järgitud igal järgmisel aastal.

Kuna süsteemiga liitumine on vabatahtlik, teeb rõõmu, et perearstide huvi on aasta-aastalt kasvanud. Kui 2007. aastal oli süsteemiga liitunud 56% perearstidest, siis 2009. aastaks ületab osavõtjate arv 80%. Liitujate arv kasvas oluliselt, kui EHK oli valmis osalevatel perearstidel suurendama patsiendiuringute fondi osakaalu pearahast 27%-lt 32%-ni. Uuringufondi alakaasutuse korral jääb aga raha EHK reservfondi ja ülekulu haigekassa perearstile ei kompenseeri. See näitab ilmekalt, et perearst on igati huvitatud patsientide laialdasmate uuringute pakkumise võimalusest.

Kvaliteedisüsteemi töörühm on koostöös Eesti Haigekassa esindajatega oma tegevust jätkanud süsteemi edasise arendamise ja täiendamise nimel. Töörühma eesmärgiks on olnud ka olemasolevatele indikaatoritele sisulisema tähenduse andmine.

Kui 2006. aastal hakati kvaliteedisüsteemi raames jälgima hüpertensiooniga patsiente, siis rühmitati haiged vaid vererõhu väärtusi arvestades, mis on liialt muutlik näitaja ja ainult üks võimalik komponent patsiendi kardiovaskulaarse riski määramisel. Sõltuvalt haige riskitasemest hinnatakse uuringute vajadust ja sagedust ning planeeritakse ravi.

Riski stratifitseerimise aluseks on Euroopa hüpertensiooniühingu ja Euroopa kardioloogide seltsi koostöökomisjoni 2007. aasta juhend arteriaalse hüpertensiooni jälgimise kohta (1). Eesti keeles saab tutvuda Eesti hüpertensiooni ühingu ja Eesti kardioloogide seltsi koostöös valminud juhendiga arteriaalse hüpertensiooni kohta. See ilmus 2004. aastal ning põhineb Euroopa 2003. aasta juhendil (2). Kuna 2007. aasta Euroopa juhendis on siiski mõningad erinevused, oleme kvaliteedisüsteemis hüpertensiooni diagnoosiga patsientide stratifitseerimise aluseks võtnud hilisemad seisukohad, mille täisversioon on leitav ajakirjas European Heart Journal (1).

Hüpertensiooniga patsientide riski stratifitseerimisel arvestatakse vererõhu väärtust ning riskitegureid, organkahjustust ja kaasuvaid kliinilisi seisundeid (Tabel 1 ja 2). Lõplik risk tuleneb kõikidest komponentidest kokku tabeli 1 alusel.

Riski stratifitseerimine on heaks aluseks patsienti ravivale arstile otsuste tegemiseks (Tabel 3). Tabelile 1 lisatud parabool visualiseerib piiri, mil peale patsiendi elustiili muutuse on vaja kaaluda või kindlalt korraldada medikamentoosne ravi. Nagu näha, ei vaja iga patsient kohest medikamentoosset ravi kerge hüpertensiooni korral (140–159/90–99 mmHg), oluline on arvestada riskitegureid ja kaasuvaid haigusi. Selliste haigete puhul tuleb abiks pereõe nõustamistöö eluviisi, toitumise ja liikumise küsimustes. Arsti otsustada jääb medikamentoosse ravi edas-

pidine vajadus. Neid tabeleid on hea näidata ka patsiendile, kes mõistab ehk paremini ravimite võtmise või võtmata jätmise vajadust. Samuti saab demonstreerida, kui oluliseks komponendiks hüpertensiooni diagnoosiga haigete “raviskeemis” on eluviisid.

Perearstide hindamise kvaliteedisüsteemis jaotatakse erineva lisariskiga hüpertensiooniga kolme rühma, vastavalt riski stratifitseerimisele (Tabel 4). Tavariskiga patsiente kvaliteedi hindamissüsteemi indikaatorite täitmisesse ei kaasata.

Sellisest jaotusest lähtuvalt vajavad madala riskiga patsiendid (hüpertensioon I) enam nõustamist, et võimalikult kaua haigust eluviisi muudatustega kontrolli all hoida ning analüüside tegemine igal aastal ei ole vajalik.

Kõige enam vajavad sekundaarse preventiooni eesmärgil jälgimist mõõduka lisariskiga (hüpertensioon II) patsiendid, kes peale eluviisi muudatuste vajavad ka medikamentoosne ravi hindamist. Seetõttu on nende jälgimine intensiivsem.

Kõrge ja väga kõrge riskiga patsientidele (hüpertensioon III) on reeglina rakendatud juba medikamentoosne ravi, neil on ilmnunud mingi organi kahjustus, tüsistus või diabeet. Peale selle vajavad need patsiendid jälgimist neerukahjustuse tekkimise või neerupuudulikkuse süvenemise seisukohalt.

Kui II või III rühma hüpertensiooniga haigetel ei ole 2. tüüpi diabeeti diagnoositud, on nad kindlalt selle haiguse tekkimise suhtes

Tabel 1. Vererõhuhaigete riski stratifitseerimine vererõhuväärtuste, riskitegurite ja organkahjustuse alusel.

Teised riskitegurid, organkahjustus	Vererõhk (mmHg)				
	Normaalne SVR 120–129 või DVR 80–84	Kõrge normaalne SVR 130–139 või DVR 85–89	I aste (kerge hüpertensioon) SVR 140–159 või DVR 90–99	II aste (mõõdukas hüpertensioon) SVR 160–179 või DVR 100–109	III aste (raske hüpertensioon) SVR ≥ 180 või DVR ≥ 110
Ilma riskiteguriteta	Tavaline risk	Tavaline risk	Madal lisarisk	Mõõdukas lisarisk	Kõrge lisarisk
1–2 riskitegurit	Madal lisarisk	Madal lisarisk	Mõõdukas lisarisk	Mõõdukas lisarisk	Väga kõrge lisarisk
≥ 3 riskitegurit, metaboolne sündroom, organkahjustus või diabeet	Mõõdukas lisarisk	Kõrge lisarisk	Kõrge lisarisk	Kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk
Kaasuv kardiovaskulaarhaigus või neeruhaigus	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk

Soovid 5★ kvaliteeti?

MetoZok[®]

**Esimene
generiline!**

Metoprololi succinas

Näidustused

- ★ Arteriaalne hüpertensioon.
- ★ Stenokardia.
- ★ Südame rütmihäirete profülaktika ja ravi.

- ★ Krooniline südamepuudulikkus vasaku vatsakese funktsiooni langusega.
- ★ Ägeda müokardiinfarkti järgsete tüsistuste profülaktika. Migreeni profülaktika.

**Toimeainet
prolongeeritult
vabastavad
tabletid**

Retseptiravim



MetoZok[®] 25mg
Metoprololi succinas
30 toimeainet prolongeeritult
vabastavat tabletti



MetoZok[®] 50mg
Metoprololi succinas
30 toimeainet prolongeeritult
vabastavat tabletti



MetoZok[®] 100mg
Metoprololi succinas
30 toimeainet prolongeeritult
vabastavat tabletti

Müügiloa hoidja: OÜ Sanata Vae 16 76401 Laagri Harjumaa Eesti
Tel.: +372 650 1915 Fax: +372 650 1964

Täiendav informatsioon: Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt. 105 11312 Tallinn Tel. 6 652 400

www.sandoz.ee

 **SANDOZ**

Terve valik

MetoZok[®] i (Metoprololi succinas) turustab Sandoz

Tabel 2. Hüpertensiooniga patsiendi prognoosi mõjutavad riskitegurid.

Riskitegurid:	Subkliiniline organkahjustus:
<ul style="list-style-type: none"> Süstoolse ja diastoolse vererõhu väärtus Pulsirõhk vanemaelistel Meestel eluiga >55 a Naistel eluiga >65 a Suitsetamine Düslipideemia: Üldkolesterool >5 mmol/l või LDL-kolesterool >3,0 mmol/l või HDL-kolesterool M <1,0; N <1,2 mmol/l Triglütseriidid >1,7 mmol/l Glükoos paastuplasmas 5,6–6,9 mmol/l Glükoositaluvuse häire Abdominaalne rasvumine, s.t vööümbermõõt M ≥ 102 cm, N ≥ 88 cm Perekonnas kardiovaskulaarhaiguse esinemine varases eas (M <55 a ja N <65 a) 	<ul style="list-style-type: none"> Vasaku vatsakese hüpertroofia elektrokardiograafial Sokolow-Lyons (SV1+RV5-6) ≥ 38 mm; Cornell > 2440 mm/ms; või ehhokardiograafial vasaku vatsakese massi indeks M ≥ 125 g/m², N ≥ 110 g/m²) Ultraheli alusel täheldatud arteri seina paksenemine (intima-meedia paksus ≥ 0,9 mm) või aterosklerootiline naast Indeks: vererõhk säärel/vererõhk õlavarrel <0,9 (ankle/brachial index) Seerumi kreatiniini vähe väljendunud tõus M: 115–133 mmol/l N: 107–124 mmol/l Mikroalbuminuuria (30–300 mg/24 h või albumiini/kreatiniini suhe M ≥ 2; N ≥ 3 mg/mmol) Glomerulaarfiltratsiooni langus <60 ml/min 1,73m² Cockroft Gault'i valem: $\frac{(140 - \text{vanus}) \times \text{kaal (kg)} \times 0,85_{\text{naistel}}}{0,810 \times \text{seerumi kreatiniin } (\mu\text{mol/l})}$
Kaasuv vaskulaar- või neeruhaigus	
<ul style="list-style-type: none"> Aju vaskulaarsed haigused: isheemiline insult, ajuhemorraagia, transitoorne isheemiline atakk Südamehaigused: müokardiinfarkt, stenokardia, läbi viidud koronaarrevaskularisatsioon, südamepuudulikkus Neeruhaigused: diabeetiline nefropaatia, neerupuudulikkus (seerumi kreatiniin M >133, N >124 mmol/l; proteiinuuria >300 mg/24h) Perifeersete arterite haigus Kaugelearenenud retinopaatia: hemorraagiad ja eksudaadid, papilliödeem 	
Diabeet või metaboolne sündroom	

kõrge riskiga patsiendid ning vajavad regulaarset veresuhkru hindamist. On teada, et mõõduka kuni väga kõrge riskiga patsiendid (hüpertensioon II ja III) saavad düslipideemia olemasolu korral statiinravist suuremat kasu ning seetõttu on neile näidustatud sagedam lipoproteiinide määramine. Madala ja mõõduka lisariskiga patsientidel (hüpertensioon I ja II) soovitatakse teha kolmeaastase intervalliga EKG-uuringut vasaku vatsakese hüpertroofia hindamiseks. Kõrge lisariskiga patsientidel ei ole vasaku vatsakese hüpertroofia jälgimine EKG tunnuste alusel enam vajalik. EKG on aga alati näidustatud, kui selleks tekib vajadus patsiendi kliinilisest seisundist lähtuvalt.

Vastavalt hüpertensiooniga patsientide jaotamisele I, II või III rühma riski stratifitseerimise alusel (Tabel 4) tuleks see riskirühma number lisada ka patsiendi raviarvele. Selleks on juba olemasoleval raviteenuse arvel diagnoosi järel üks vaba lahter, mis võimaldab lisada numbrilist väärtust. Juba üsna pikka aega oleme eri haiglate väljavõtetel saanud korrektselt vormistatud

hüpertensioonidiagnoose, mis sisaldavad kolme komponenti: aste vererõhu väärtuse alusel, patsiendi risk ning organkahjustuse olemasolu.

Perearstid olid oma senistes tervisekaartides piirdunud vaid I10, I11, I12 või I13 diagnoosiga. Nende diagnoosidega saab väljendada organkahjustuse olemasolu, kuid need ei kajastanud patsiendi riski. Tüsistused, nagu infarkt, insult, neerupuudulikkus vms lisame omaette diagnoosina ning eraldi koodiga.

2010. aasta algusest peaksid uutel põhimõtetel hüpertensiooni diagnoosiga patsientide raviarvetel olema näidatud kõik haiguse riskistmed. Sellisest kodeerimisest võiks olla perspektiivis suur kasu, kuna saame parema ülevaate eri riskistmetega hüpertensiooni diagnoosiga haigete hulgast. Statistilise ülevaate alusel saab planeerida paremat eriarstiabi ja hinnata eri hüpertensiooniravimite vajadust.

Perearstide kvaliteeditasu süsteemi hakkasime arendama tegevustega, mida saab lihtsalt mõõta ja hinnata. Tegemist

Vererõhk (mmHg)					
Teised riskitegurid, organkahjustus	Normaalne SVR 120–129 või DVR 80–84	Kõrge normaalne SVR 130–139 või DVR 85–89	I aste (kerge hüpertensioon) SVR 140–159 või DVR 90–99	II aste (mõõdukas hüpertensioon) SVR 160–179 või DVR 100–109	III aste (raske hüpertensioon) SVR ≥ 180 või DVR ≥ 110
Ilma riskiteguriteta	Ei vaja ravi	Ei vaja ravi	Mitme-kuune elustiili muutus ning ravi, kui vererõhk ei ole kontrolli all	Mitme-nädalane elustiili muutus ning ravi, kui vererõhk ei ole kontrolli all	Elustiili muutus + kohene ravi
1–2 riskitegurit	Elustiili muutus	Elustiili muutus	Mitme-nädalane elustiili muutus ning ravi, kui vererõhk ei ole kontrolli all	Mitme-nädalane elustiili muutus ning ravi, kui vererõhk ei ole kontrolli all	Elustiili muutus + kohene ravi
≥ 3 riskitegurit, metaboolne sündroom, organkahjustus või diabeet	Elustiili muutus	Elustiili muutus + võimalik ravi	Elustiili muutus + ravi	Elustiili muutus + ravi	Elustiili muutus + kohene ravi
Diabeet	Elustiili muutus	Elustiili muutus + ravi			
Kaasuv kardiovaskulaarhaigus või neeruhaigus	Elustiili muutus + kohene ravi	Elustiili muutus + kohene ravi	Elustiili muutus + kohene ravi	Elustiili muutus + kohene ravi	Elustiili muutus + kohene ravi

Tabel 3. Vererõhuhaigete ravistrateegia sõltuvalt lisariski tasemest.

Hüpertooniahaigete rühmad krooniliste haiguste jälgimisel riski stratifitseerimise alusel	Indikaatorid
Hüpertensioon I – madala lisariskiga patsiendid	1 kord aastas pereõe nõustamine 1 kord 3 aasta jooksul üldkolesterool, veresuhkur, EKG
Hüpertensioon II – mõõduka lisariskiga patsiendid	1 kord aastas üldkolesterool, kolesterooli fraktsioonid, veresuhkur, kreatiniin, mikroalbuminuuria või uriini analüüs, kui mikroalbuminuuria positiivne 1 kord 3 aasta jooksul EKG
Hüpertensioon III – kõrge või väga kõrge lisariskiga patsiendid	1 kord aastas üldkolesterool, kolesterooli fraktsioonid, veresuhkur, kreatiniin, mikroalbuminuuria/uriin

Tabel 4. Hüpertensiooniga patsientide jaotumine krooniliste haiguste jälgimise kvaliteedi hindamise süsteemis perearsti praktikas.

on paljuski kvaliteediprotsessi indikaatoritega ehk hinnatakse teatud analüüside ja uuringute tegemist. Kvaliteedisüsteemis eeldatakse, et kui perearst on uuringu teha lasknud, annab see adekvaatset informatsiooni patsiendi seisundi ja riskitegurite kohta. Selle alusel saab teha pädevaid otsuseid patsientide nõustamisel ja ravi määramisel. Tulemusindikaatorite kasutuselevõtt tuleb kõne alla E-Tervise käivitumisel, mis võimaldaks hinnata analüüside tulemusi ja patsiendi medikamentooset ravi. Kaugtulemusi, nagu hospitaliseerimiste, tüsistuste ja suremuse vähenemine, saaks hinnata alles aastate pärast.

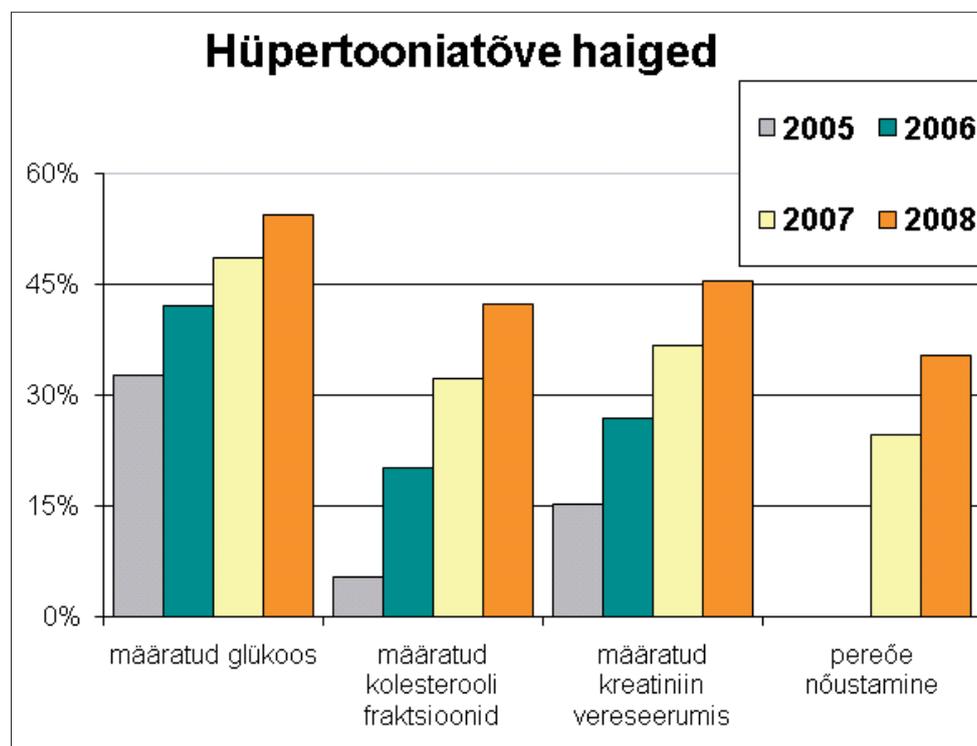
Kvaliteedisüsteemi eesmärk on olnud lähtuda perearsti igapäevasest tegevusest haiguste ennetamisel, krooniliste haigete jälgimisel ning käsitleda haigeid vastavalt ravijuhendites soovitatule. Kindlasti on süsteem aidanud korrastada perearsti igapäevast tööd ja suunanud teda süstematiseerima tööd oma nimistuga. Analüüsidest perearstide viimase kolme aasta tegevusi, võib öelda, et kroonilise haigusega patsien-

te uuritakse rohkem ning seda kinnitab ka statistika: kõiki krooniliste haigete jälgimise tegevusi on aasta-aastalt rohkem (Joonis 1). Tänu perearstide kvaliteedisüsteemile on ühtlustunud meie arusaam kroonilise haige käsitlemisest ja sellest võidavad eelkõige patsiendid.

Kirjandus

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28(12): 1462–1536.
2. Eesti kardioloogide seltsi ja Eesti hüpertensiooni ühingu arteriaalse hüpertensiooni juhised 2004, www.eks.kliinikum.ee

Joonis 1. Hüpertooniatõve haigete hõlmatused uuringutega 2005–2008.



Kaugele jõuad kui kindlalt sõuad

Metoprolol-ratiopharm retard

metoprolool

Näidustused: arteriaalne hüpertensioon, stabiilne krooniline südame isheemiatõbi (stenokardia), ägeda müokardiinfarkti järgsete tüsistuste profülaktika, tahhükardilised arütmiaid, vatsakeste löögisageduse vähendamine kodade virvenduse ja ventrikulaarse ekstrasüstoolia korral, migreeni profülaktika.

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus: toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab vastavalt 50mg, 100mg või 200mg metoprolooltartraati. Pakend: 30 tabletti blisterpakndis

Tootja: Merckle GmbH, Saksamaa **Müügiloa hoidja:** ratiopharm GmbH, Saksamaa **Täiendav info:** ratiopharm Eesti, Akadeemia 19 Tel 6 838 006 **Retseptiravim.**

50mg

100mg

200mg



ratiopharm



Hoiab vererõhku ja kaitseb südant

Atacand (kandesartaantsileksetiil) tagab:

- vererõhu languse rohkem kui 24 tunniks¹
- suremuse languse südamepuudulikkusega patsientidel sõltumata kaasuvast ravist²



Atacand
Kandesartaantsileksetiil
8 mg, 16 mg ja 32 mg tabletid

**Atacand
PLUS**
Kandesartaantsileksetiil /
hüdroklorotiasiid
16/12,5 mg tablett

AZEE CV 09-10

Näidustused: Atacand (kandesartaantsileksetiil) – arteriaalne hüpertensioon. Südamepuudulikkuse ja vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni languse (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon < 40%) ravi lisaks ACE inhibiitorile või juhul kui ravi ACE inhibiitoriga ei taluta.

Atacand Plus (kandesartaantsileksetiil / hüdroklorotiasiid) – arteriaalne hüpertensioon patsientidel, kellel monoterapia kandesartaani või hüdroklorotiasiidiga ei anna piisavat ravitoimet.

Müügiloa hoidja: AstraZeneca UK Limited

Atacand (kandesartaantsileksetiil) ja Atacand Plus (kandesartaantsileksetiil / hüdroklorotiasiid) on retseptiravimid. Täisinformatsioon: AstraZeneca Eesti esindusest Järvevana tee 9 Tallinn 11314, tel 6549 600 või Pharmaca Estica'st

1. Lacourciere Y, Asmar R, et al. Am J Hypertens 1999;12:1181-1187.

2. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Circulation 2004;110:2618-26.

AstraZeneca 

Reniin-angiotensiinaldosteroonsüsteemi kaksikblokaad südamepuudulikkuse ravis

AstraZeneca CV toodete tootejuht Andres Seppa

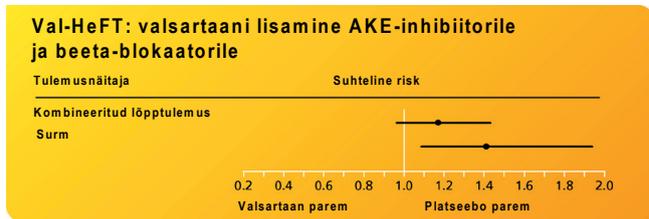
Juba mõnda aega on kardioloogiamaailmas arutletud AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptorblokaatorite (ARBd) kombineerimise kasulikkuse üle südamepuudulikkusega patsientide ravis.

Sel teemal avaldas hiljuti Columbia ülikooli kardioloog dr Messerli artikli, milles väidab, et AKE-inhibiitori ja ARB kombinatsioon ei paku südamepuudulikkusega patsientidele olulist lisakasut, isegi vastupidi: suureneb risk selliste kõrvaltoimete nagu hüpotensioon või hüperkaleemia tekkeks.¹

Dr Messerli artiklile esitas mitu tuntud korüfeed ühise vastulause, viidates artiklis käsitletu puudujääkidele.² Nimelt on südamepuudulikkusega patsientidega tehtud ainult kaks korrektselt disainitud ning piisava statistilise kaaluga prospektiivset uuringut, mis sobivad selliste analüüside aluseks: Val-Heft ja CHARM-Added. Mõlemas saadi statistiliselt ja kliiniliselt oluline tulemus: haigestumuse/suremuse langus.^{2,3} Seetõttu on osa arvamusiidreid seisukohal, et vasaku vatsakese madala väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel kaalub AKE-inhibiitori ja ARB kombinatsioonist saadav kasu üle võimaliku kahju.² Samuti on kõige värskemad südamepuudulikkuse rahvusvahelises ravis juhised antud AKE-inhibiitori ja ARB kombinatsiooni kasutamisele isegi tugevam soovitus (tõenduspõhisuse tase: A, I klass), vähendamaks südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi.^{2,4}

Val-Heft- ja CHARM-Added-uuringute olulise erinevusena võib välja tuua, et CHARM-Added-uuringus suutis kandesartaan lisatuna AKE-inhibiitorile ja beeta-blokaatorile vähendada südamepuudulikkusega patsientidel kliiniliselt olulisel määral kardiovaskulaarset suremust ja südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi.^{3,5}

Kolmikravi: ARB, AKE-I ja beeta-blokaator



Modif ref 5

Atacand (kandesartaantsileksetiil). Näidustus: arteriaalne hüpertensioon. Südamepuudulikkuse ja vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni languse (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon <40%) ravi AKE-inhibiitori kõrval või juhul, kui ravi AKE-inhibiitoriga ei taluta. Retseptiravim. Täisinformatsioon: Pharmaca Esticast või AstraZeneca Eesti esindusest, Järvevana tee 9, Tallinn 11314, tel 654 9600 AZEE CV 09.10-16.



Modif ref 3

ARB – Angiotensiini retseptori blokaator AKE-I – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor
KSP – krooniline südamepuudulikkus HR – hazard rate - riskimäär
Val-HeFT – Vasodilator-Heart Failure Trial CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity

¹ Messerli FH. The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point, J Am Coll Cardiol 2009, 53 pp. 468–470.

² John JV McMurray, Christopher B. Granger, Jan Östergren, Salim Yusuf, Marc A. Pfeffer, Karl Swedberg. Dual Renin-Angiotensin System Blockade in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2009. 54 (3), pp 278.

³ McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767–71.

⁴ Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. European Society of Cardiology; Heart Failure Association of the ESC (HFA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the ESC. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10: 933– 989.

⁵ Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial.

Soodsad ja vähem soodsad suundumused hüpertensiooni ravis Eestis

Alar Irs

Paljudel elualadel on hea tava aeg-ajalt töö vahepeal selga sirutada ja tehtule pilk heita. Arstil pole sageli selja sirutamiseks aega ja ka tehtu tagajärjed, nii head kui vähem head, avalduvad hulk aega pärast vahetut arstlikku sekkumist. Tehtud töö ilu tuleks siiski hinnata ja farmakoteraapia alal on seda palju lihtsam teha kui mitme muu raviviisi puhul, kuna andmekihid kogunevad peaaegu iseenesest ja vaja ei ole muud kui pisut uudishimu.

Teave Eesti farmakoteraapia kohta

Arst, keda huvitab see, kuidas inimesi Eestis ravimitega ravitakse, leiab kolmetasandilist teavet. Kõik tasandid võimaldavad nii kliinilisi kui ka rahalisi üldistusi.

Esiteks, suurte suundumuste ja rahvusvaheliste võrdluste tarvis on olemas riiklik ravimistatistika. Seda peab ravimiamet Eestis hulgi müüdnud ravimikoguste alusel, selle ühikuks on defineeritud päevadooside arv tuhande elaniku kohta – näitaja, mis laias laastus ütleb, mitu inimest tuhandest ühte või teist ravimit Eestis iga päev tarvitada võiks – ning see kirjeldab ka ravimite hulgemüügiturgu rahas. Andmed Eesti kohta on leitavad ravimiameti veebis www.ravimiamet.ee. Peamine võlu on võimalus hinnata pikaajalisi trende ja teha võrdlusi teiste riikidega, kus selline avalik andmesitk on olemas (nt Põhjamaad, Austraalia). Puuduseks on see, et ei ole teada, mis näidustusel ravimit on kasutatud (nt hüpertensioon “jagab” mitut olulist ravimirühma kroonilise südamepuudulikkusega) ning kui tegelikult määratav keskmine annus erineb oluliselt rahvusvaheliselt defineeritud keskmisest päevadoosist, suureneb hinnangute ebatäpsus.

Teiseks, samuti lihtsalt kättesaadavaks allikaks on Eesti Haigekassa retseptiandmebaasi koondaruandlus. Need andmed on märksa patsiendi- ja tegelikkuselähedasemad, kajastavad mingi ravimiga ravitud patsientide arvu, teevad vahet diagnoosidel, nii palju kui need soodusretseptile märgituna usaldusväärased on, ning annavad täpse ettekujutuse ravimitele kuluvast rahast jaehindades. Eristada saab patsiendi omaosalust ja Haigekassa kulu.

Kolmandaks tasandiks on kliiniline audit või farmakoepidemioloogiline uuring kliinikuis või, kasuliku allikana laiskust petta soovijatele, kompleksne päring Eesti Haigekassa andmebaasidest. Sel tasandil saab hinnata üksikpatsiendi ravi, arvestades kaasuvaid haigusi, teisi ravimeid, ravimite koostoimeid, vastunäidustusi jmt. Puudu jääb ravi tulemuslikkuse kiire indikaator: vererõhu väärtus. Seda saab tuvastada üksnes haiguslugudel põhineva analüüsi abil ja mõistliku struktuuriga e-haiguslugu annaks selleks väga hea võimaluse. Samas, ravi järjepidevust ning hüpertensiooni tüsistuste esinemist on haigekassa andmete alusel võimalik hinnata.

Praegu on puudu üks oluline tasand: väljakirjutatud retseptide andmebaas. Kõik olemasolevad andmestikud kajastavad nn väljaostetud retsepte, ent ei kirjelda seda osa ravi määramisest, mille patsient otsustab järgimata jätta. Selle lünga täidab tulevast aastast käivituv digiresept.

Seejärel on kõikidel Eesti kliinilistel teadlastel või asjahuvilistel arstidel võimalus täpselt kirjeldada farmakoteraapia kõiki üksikasju, uute ravimite kasutuselevõttu, ravijuhiste mõju – kui selleks huvi on.

Riikliku ravimistatistika andmed hüpertensiooni-ravimite kohta

Riikliku ravimistatistika andmed on Eestis olemas kahekümne aasta kohta. Aastatel 1989 kuni 2008 suurenes peamiste ravimirühmade kogutarbimine 2,5 korda. Ent nii 20 aastat tagasi kui nüüd on ravimite kogutarbimine umbes kaks korda väiksem kui Põhjamaade keskmine. Hüpertensiooni ravis kasutatavate kardiovaskulaarravimite tarbimine suurenes samal perioodil seevastu 13–18 korda, erandiks diureetikumid tagasihoidliku 1,8-kordse kasvuga. RAAS-i mõjutavate ravimite tarbimine ületab võrdlusriikide keskmist. Hüpertensiooniravimite kogukasutus 1000 elaniku kohta Eestis moodustas 2008. aastal ligikaudu 80% nende ravimirühmade tarbimisest Põhjamaades, seega kvalitatiivset erinevust enam ei ole.

Teine oluline aspekt on ravimite rahaline kättesaadavus patsiendile ja hind ravikindlustussüsteemi ja patsiendi jaoks. Riiklik ravimistatistika viitab Eesti arstide kõrgele afiinsusele uuemate ravimirühmade ja toimeainete suhtes ning eri toimeainete piires geneeriliste ravimite alakasutusele. Lisatud joonisel on näha peaaegu lineaarne suhe ravimi tarbimismahu ja ravimi hinna vahel ühe enamkasutatava ravimi näitel – piirhinda oluliselt ületavat ravimit tarbitakse kõige enam. Mõistlikus keskkonnas tuleks eeldada vastupidist. Nendest andmetest ei selgu, kas sellise ravimikasutuse tingib ravimite väljakirjutamise tava või apteekide tegevus.

Eesti Haigekassa retsepti-andmebaasi ülevaade hüpertensiooni ravist

Eesti Haigekassa on üsna detailset teavet enamsoodustatud ravimite tarbimise kohta avaldanud alates 2001. aastast. Viimase viie aasta jooksul on ravitud hüpertensioonihaigete arv mõõdukalt kasvanud, 2003. aastal oli see 185 856, 2008. aastal 229 666. Hüpertensiooni diagnoosiga määrati 2003. aastal enim metoprolooli (67 483 patsienti), enalapriili (35 224) ja amlodipiini (28 835), 2008. aastal metoprolooli (101 332 patsienti), amlodipiini (51 053) ja ramipriili (45 257). Selle perioodi jooksul vähenes oluliselt kaptopriili sisaldavate ravimite, atenolooli ja nifedipiini kasutamine, suurenes losartaani, ramipriili ja fosinopriili

sisaldavate ravimite ning amlodipiini väljakirjutamine. Vaid vähesed nähtud muutustest on seletatavad vahepeal lisandunud teadmistega eri ravimite rollist hüpertensiooni farmakoterapias või muutunud kompenseerimisstaatusena.

Täpsemad uuringud hüpertensiooni farmakoterapias

Rahvusvahelistes teadusandmebaasides refereeritavaid artikleid hüpertensiooni farmakoepidemioloogiast Eestis viimastel aastatel ei ole. Aastatel 2003–2004 koostatud publitseerimata analüüs, mis käsitles aastaid 2001–2002, näitas, et vaid 2% ravi alustavatest hüpertensioonipatsientidest sai kas tiasiidi või seda sisaldavat kombinatsiooni, samuti oli problemaatiliseks diabeedihaigete hüpertensiooniravi alustamine, kus RAAS-i mõjutav ravim määrati vaid pooltele patsientidest. Hüpertensiooni ravi on uuesti analüüsitud tänavu, nii ravimivaliku kui ka ravi majandusliku põhjendatuse aspektist, esmased tulemused selguvad aasta lõpuks. Kõige üllatavam näib olevat madalama soodusmääraga ravimite meditsiiniliselt raskesti põhjendatav määramine hüpertensiooni esimese ravina ning arstiti kordades erinev patsiendi omaosaluse määr.

Kokkuvõte

Eestis ravitakse hüpertensiooni ravimitega intensiivsemalt kui kunagi varem. Kõik peamised ravimirühmad, mida hüpertensiooni raviks tarvis läheb, on Eestis kättesaadavad ja kompenseeritud.

Hüpertensiooniravimite kasutus on 20 aastaga kasvanud 13–18 korda, samal ajal kui kogu ravimikasutuse keskmine suurendamine on olnud vaid 2,5 korda.

Omapärane ja Eestile arenenud riikide hulgas üsna unikaalne trend on harjumus määrata võimalikult kallist ravi. Olukorras, kus kasutusel on hulk erinevate hindadega geneerilisi ravimeid, kasutatakse jätkuvalt enim originaalravimit ja kallimaid geneerikuid.

Eesti Haigekassa andmestik näitab, et Eestis kasutatakse diureetikume endiselt väga mõõdukalt, isegi kui võtta arvesse neid sisaldavate kombinatsioonravimite, ning väga levinud on kaltsiumikanalite blokaatorite määramine – valik, mida on keerule põhjendatud vaid meditsiiniliste või ajalooliste kaalutlustega.

Noliprel^{Arginine}

PERINDOPRIIL 2.5 mg + INDAPAMIID 0.625 mg

Diabeetikutest hüpertoonikutel on kõrgenenud kardioenaalne risk¹

Kardiovaskulaarse suremuse 10 aasta risk (%)

Kaasuva diabeedi puhul on risk vähemalt kahekordne

	Mittesuitsetaja					Suitsetaja					
Süstoolne vererõhk (mmHg)	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	
	2	3	3	4	4	2	5	6	7	8	
	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	
	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	
		Kolesterool (mmol/L)									



Rahvusvahelised soovitused

- 1- Vererõhu kontroll: "... sageli on vajalik kombinatsioonravi"²
- 2- Veresuhkru kontroll: "... end hästi tõestanud baasravimid esindavad endas parimat ja efektiivseimat terapeutilist strateegiat saavutamaks glükeemilisi eesmärke"³

References: 1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al; Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J. 2007;28:2375-2414. 2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2007;28:1462-1536. 3. Nathan D, Buse J, Davidson M, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: an ADA/EASD consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care, vol 31; 12; Dec 2008.

Noliprel, iga poolitusjoonega tablett sisaldab 2,5 mg perindopriili ja 0,625 mg indapamiidi. **Näidustused:** Arteriaalne hüpertensioon. **Annustamine ja manustamisviis:** Suukaudselt manustamiseks. 1 Noliprel'i tablett päevas ühe annusena, eelistatult hommikul enne sööki. Kui vererõhk ei allu sellele annusele, tuleb võtta 2 Noliprel'i tabletti või 1 Noliprel Forte tableti. Eakad patsiendid: ravi võib alustada tavalise annusega, 1 tablett. **Vastunäidustused:** piisava kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei ole Noliprel'i soovitatav kasutada: dialüüsiavatel patsientidel. **Rasedus ja imetamine:** Kuna see kombinatsioon sisaldab ACE inhibiitorit, on raseduse ja rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud.

FARMAKOLOOGILISED OMADUSED: Noliprel on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit, perindopriili ja diureetikumi, indapamiidi kombinatsioon. kahe toimeaine kombineerimisel suureneb antihüpertensiivne toime.

Tootja ja müügiloo hoidja: Les Laboratoires Servier, Prantsusmaa.

Täiendav informatsioon: Toompuiestee 30, Tallinn või www.ravimiamet.ee.

Noliprel on retseptiravim.



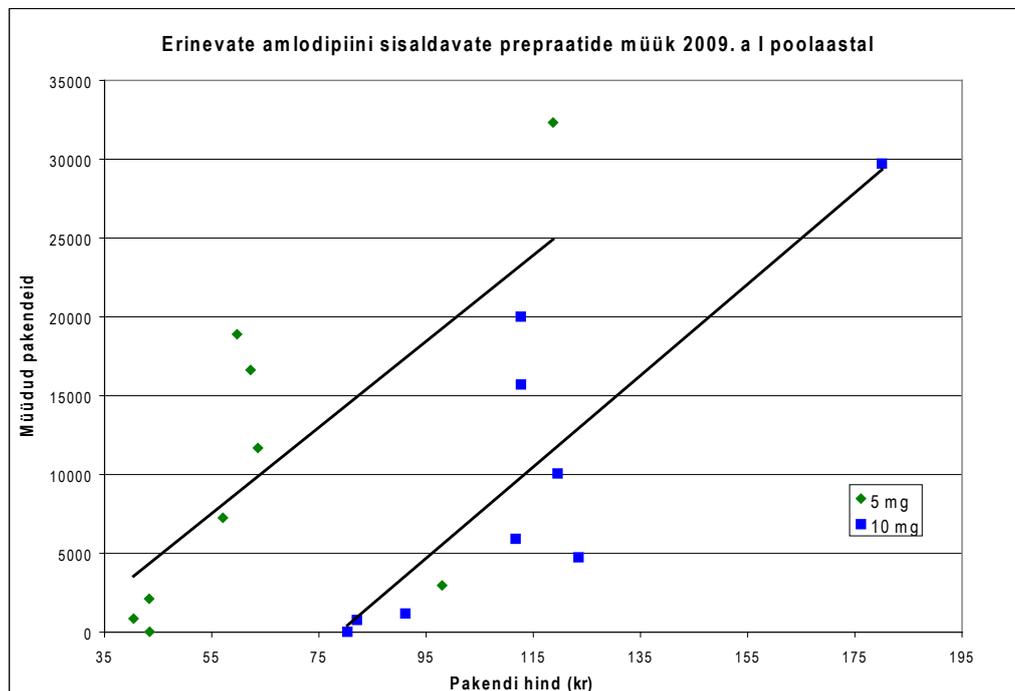
Täpsemad päringud Haigekassa andmestikus viitavad, et ilmselt on võimalik optimeerida kaasuvate haigustega (nt diabeedi ja südamepuudulikkusega) patsientide farmakoteraapiat.

Haigekassa andmed näitavad ka, et suhtelisele ükskõiksusele riikliku ravikindlustuse raha kulutamise suhtes ravimeid valides on lisandunud patsiendi kulutuste tähelepanuta jätmise olukorras, kus saaks

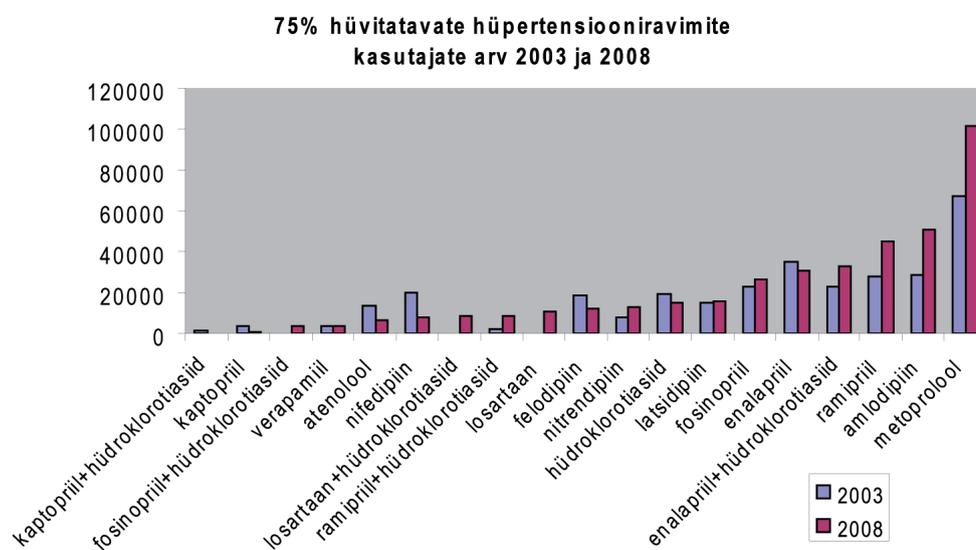
määrata samaväärse, ent kordi odavama ravi. See seab ohtu ravi alustamise ja järjepidevuse ning kahandab head koostööd arsti ja patsiendi vahel.

Hüpertensiooni ravi Eestis on nüüdisaegne, aga ilmselt võiks ravi olla veelgi parem ning perioodilised põhjalikud farmakoepidemioloogilised ülevaated arstidelt enestelt toetaksid arengut õiges suhis.

Joonis 1.



Joonis 2.



Neer ja hüpertensioon

Merike Luman

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla

dialüüsi ja nefroloogia osakonna juhataja-ülemarst

Hüpertensioon on maailmas neerupuudulikkuse tekkepõhjustest teisel kohal. Ilmselt ei ole statistika väga täpne, kuna neerupuudulikkuse põhjust terminiaalses staadiumis on raske kindlalt diagnoosida – seda enam, et suurem osa neerupuudulikkusega patsientidest on dialüüsi alustades nagunii hüpertensiivsed (1). Eesti nefroloogide seltsi andmetel on 10–15%-l Eestis neeruasendusravil (hemodialüüs, peritoneaaldialüüs ja neerusiirdamine) olevatest haigetest neerupuudulikkuse põhjuseks hüpertensioon. Surma põhjustena on neerupuudulikkusega patsientidel kõige sagedamad kardiaalsed patoloogiad, kuid neerukahjustus on tõsine riskifaktor ka kardiaalse surma põhjuseks. Siit tulenevad tänapäeval diagnoosimisel laialdaselt kasutatavad sündroomid: kardiorenaalne/renokardiaalne sündroom ja aneemia, igipõline “kana vs muna” fenomen.

Kardiovaskulaarse (k/v) riski profiil ja ravi on traditsiooniliselt baseerunud teadaolevatel riskifaktoritel, nagu vanus, suitsetamine, sugu, hüpertensioon, diabeet, kolesterool, kehakaal ja diabeet. Hoolimata ravi arengust on k/v suremus suur, mistõttu on hakatud rohkem tähelepanu pöörama uutele riskiteguritele, mida saaks kasutada ka kui ravieesmärke.

Albuminuuria, neerufunktsiooni häire, glomerulaarfiltratsiooni langus ja aneemia on kindlad k/v riskifaktorid ja esinevad sageli nii tavapopulatsioonis kui ka k/v patoloogiaga patsientidel. Epidemioloogiliste andmete põhjal võib öelda, et 10–11%-l üldpopulatsioonist esineb glomerulaarfiltratsiooni langus, 5–7%-l on tõusnud uriini albumiini ekskretsioon ja 5–10%-l esineb aneemia. Kõik nad on iseseisvad k/v riskifaktorid ning nende ravi võib vähendada k/v suremust ja ka renaalset riski. Teisalt, sellised k/v haigused nagu müokardiinfarkt või südamepuudulikkus suurendavad neerukahjustuse riski ja kiirendavad progressiooni. Seetõttu võib öelda, et ravi peaks olema suunatud renaalse kahjustuse vähendamisele, et vähendada k/v suremust. Selline ravi on eriti oluline multiorgankahjustusega kulgevate haiguste korral, nagu diabeet (2).

Reniin-angiotensiinsüsteemi moduleerimisele suunatud ravi vähendab k/v riski, eriti neerukahjustusega patsientidel, kardiaalse seisundi paranemine vähendab omakorda renaalset riski. Potentsiaalne näitaja sellise ravi tulemuste monitoorimiseks võiks olla albuminuuria (3, 4).

Mikroalbuminuuria ei ole ainult neerukahjustuse näitaja, vaid on seotud endoteeli düsfunktsiooniga ning on kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse suurenenud riskifaktor nii hüpertoonikutel kui ka diabeetikutel, samuti perifeerse vaskulaarse haigestumise riskifaktor. Mikroalbuminuuria tekib 30%-l kerge ja keskmise hüpertensiooniga patsientidel ning albuminuuria sügavus korreleerub hüpertensiooniga, eriti süstoolse rõhu ja pulsirõhuga (1).

Mikroalbuminuuria esineb ka 5–7%-l tervetel ja on seejuures sarnaselt diabeetikutega ning hüpertoonikutega k/v riskifaktor sõltumata teistest riskiteguritest. Albuminuuria langetamine tervetel vähendab samuti k/v riski (5). Endoteeli ja glomerulaarne kahjustus süveneb seoses reniin-angiotensiinsüsteemi aktivatsiooniga, mistõttu selle süsteemi inhibeerimine tagab renoprotektsiooni (3).

On näidatud isegi normoalbuminuuria ja k/v riski tõusu seost (4), mistõttu on väga oluline alustada positiivse mikroalbuminuuria testi korral ravi kas AKE-inhibiitorite või angiotensiini retseptori blokaatoritega (ARB).

Vererõhu normaliseerimine on esmase tähtsusega neerukahjustuse progressiooni preventtsioonis, kuna aga angiotensiini retseptori blokaatorite ja AKE-inhibiitorite toimemehhanism on erinev, võib AKE-inhibiitorite toime aja jooksul nõrgeneda (3).

Peale selle on neerukahjustuse vähendamine seotud AKE-inhibiitori või ARB kasutatud doosiga. IRMA-2 uuringus on näidatud, et irbesartaan 300 mg oli efektiivsem kui 150 mg. Loomkatsete ja kliinilise kogemuse põhjal võib öelda, et edasine doosi tõstmine vähendab veelgi enam proteiinuuriat, kuid ei too kaasa edasist vererõhu langust (6, 7). Ilmselt on see tingitud sellest, et AKE-inhibiitori doos, mis langetab maksimaalselt vererõhku, ei langeta intrarenaalset angiotensiini II kontsentratsiooni piisavalt. Laboratoorseseksperimentides on näidatud, et edasine AKE-

inhibiitori või ARB doosi tõstmine vähendab tõhusalt proteiinuuriat ja aeglustab glomeruloskleroosi progresseerumist (6).

Doosi tõstmise alternatiiviks võiks olla AKE-inhibiitori ja ARB kombinatsioon.

ARB-de ja AKE-inhibiitorite kombinatsioon võib anda lisaefekti nii vererõhu alandamisel kui ka nefroprotektioonis, kuna aga väljendunud neerukahjustusega patsiendid jäävad sageli nende ravimitega tehtud uuringutest välja, siis on selle kinnituseks vajalik oodata lisa-ravimiuuringuid (3, 6). Igapäevases nefroloogilises praktikas oleme sageli kas või ainult vererõhu ohjamiseks sunnitud kasutama kõiki vererõhku langetavaid ravimigruppe koos, s.t ka ARB ja AKE-inhibiitori kombinatsiooni, ja pigem on kogemused positiivsed. Muidugi vajavad need haiged aktiivset jälgimist neerufunktsiooni ja hüperkaleemia seisukohast.

Hüpertensiooni tekkes on oluline ka soola liigne tarvitamine. Intersalt-uuring näitas, et madala soolatarbimisega populatsioonides esineb hüpertensiooni vähem, essentsiaalne hüpertensioon on põhiliselt nende piirkondade probleem, kus soola tarbitakse enam kui 6 g päevas. Mõõdukas soola piiramine tavalise nn lääne dieedi korral annab vererõhu languse 5,3/3,7 mmHg hüpertoonikutel ja 1,9/1,1 mmHg normotoonikutel. Neerukahjustusega patsientide vererõhk on aga soola tarbimise suhtes veelgi tundlikum, sama esineb ka ülekaalulistel patsientidel.

Näidatud on sedagi, et suurenenud soolakasutus süvendab albuminuuriat ning seos on eriti tugev jällegi ülekaalulistel. Neerukahjustuse eksperimentaalsetel mudelitel on näidatud, et soola ülemäärane tarbimine tekitab neerus oksüdatiivset stressi, süvendab proteiinuuriat ja glomeruloskleroosi ning soola vähesem tarbimine aitab seda vältida tõhusamalt kui diureetikumide kasutus. Krikken jt on näidanud, et liigne soola tarbimine halvendab ülekaalulistel renaalset hemodünaamikat ja glomerulaarset permeaabelsust isegi siis, kui neil ei ole varasemat neerukahjustust.

Seetõttu on vaja õhutada patsiente kasutama soola alla 6 g päevas, mis aitab efektiivselt langetada vererõhku ilma organismi kahjustamata, kui just tegemist ei ole kontrollimatu soolakaotusega (9).

Hüpertensioon, metaboolne sündroom, diabeet, neerukahjustus ja k/v kahjustus on omavahel tihedalt seotud ning üksteist negatiivselt täiendavad riskifaktorid ja haigused.

Neerukahjustuse põhilised näitajad – mikroalbuminuuria, glomerulaarfiltratsiooni langus ja aneemia on sõltumatud, kuid üksteise organkahjustavat toimet suurendavad riskifaktorid neeru- ja kardiovaskulaarse haiguse progresseerumisel. Reniini-

angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjuvad ravimid pidurdavad peale vererõhu langetamise ka neerukahjustuse progresiooni ning k/v riski, mistõttu on oluline nende haigete varajane avastamine ja ravi õigeaegne alustamine.

Kirjandus

1. Clarkson MR, Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney, USA, Elsevier Saunders 2005.
2. De Zeeuw D. Renal disease: a common and a silent killer. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2008; 5, suppl 1: S27–S35.
3. Galle J. Reduction of proteinuria with angiotensin receptor blockers. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2008; 5, suppl 1: s36–s43.
4. Mann FE. What's new in hypertension? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 47–52.
5. Forman JP, Brenner BM. Hypertension and microalbuminuria: The bell tolls for thee. *Kidney International* 2006; 69: 22–28.
6. Ritz E, Dikow R. Hypertension and antihypertensive treatment of diabetic nephropathy. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2: 562–567.
7. Berl T. Maximizing inhibition of the renin-angiotensin system with high doses of converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23: 2443–2447.
8. Steedon S, Ashman N, Chesser A et al. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. UK, Oxford University Press, 2007.
9. Ritz E. Lowering salt intake – an important strategy in the management of renal disease. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007; 3: 360–362.

Kontrastaine nefropaatia ja selle vältimine

Merike Luman

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla

dialüüsi ja nefroloogia osakonna juhataja-ülemarst

Kontrastaine (KA) kasutamine radioloogilises diagnostikas ja raviprotseduuridel on suurenenud viimase 30 aasta jooksul tohutult ja kontrastaine tekitatud nefropaatiast (*Contrast-induced nephropathy – CIN*) on saanud oluline neerukahjustust ja -puudulikkust põhjustav või selle süvenemist soodustav faktor. Euroopas ja Ameerikas on kontrastaine tekitatud äge neerupuudulikkus hospitaliseerimist vajavatest ägeda neerupuudulikkuse juhtudest kolmandal kohal. Joodiga KA on viimastel aastatel kõige sagedamini kasutatavaid meditsiinipreparaate.

KA nefropaatiaks loetakse neerufunktsiooni kahjustust, mis ilmneb 48–72 tunni jooksul pärast KA manustamist ja väljendub seerumikreatiini tõusus vähemalt 44,2 mkmol/l või 25% algväärtusest, kui teised neerufunktsiooni languse põhjused on välistatud.

Kontrastaine nefropaatia tekkes on eriti olulised esimesed 24 tundi pärast kontrastaine manustamist. Uuringuga *Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation* on näidatud, et 80% juhtudest tekkis seerumi kreatiini tõus esimese 24 tunni jooksul pärast kontrastaine manustamist ja niisama kiirelt ilmnis kreatiini tõus haigetel, kellel tekkis

tõsine neerupuudulikkus (vajasid nefroloogi konsultatsiooni või dialüüsi). **Seerumi kreatiini tõus on maksimaalne tavaliselt 3–5 päeva pärast kontrastaine manustamist ja langeb algväärtuseni või selle lähedale 1–3 nädalaga.**

Kontrastaine nefropaatia esinemissagedus tavapopulatsioonis on 0,6–2,3% (6), kuid paljude haiguste, eriti kardiovaskulaarse patoloogia korral on see märksa suurem. Kardioloogilistel haigetel keskmiselt on see 15% ning ägeda müokardi infarkti uuringute ja raviprotseduuride puhul tõuseb KA nefropaatia tekke risk kuni 19%-ni.

Varasem krooniline neerupuudulikkus on kõige suurem riskitegur kontrastaine nefropaatia tekkeks esinemissagedusega 14,8–55%, kusjuures risk tõuseb seerumi kreatiini tõusuga. On näidatud, et seerumi kreatiiniiga <1,2 mg/dl (106 mkmol/l) on risk ainult 2%, kreatiini tõusu korral 1,4–1,9 mg/dl tõuseb risk viis korda (10,4%) ja kreatiini väärtuse juures >2,0 mg/dl (176 mkmol/l) tõuseb kontrastaine nefropaatia tekke risk 62%-ni.

Neerufunktsiooni täpsemaks määramiseks tuleb määrata kreatiini kliirens kas Cockcroft-Gaulti või MDRD (Modification of Diet Renal Disease) valemi järgi:

Kreatiini kliirens:

$$(\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = \frac{(140 - \text{vanus}) \times \text{kaal (kg)} \times (x 0,85 \text{ naistel})}{0,810 \times \text{seerumikreatiin} (\mu\text{mol}/\text{l})}$$

(Cockcroft-Gaulti järgi)

$$\text{GFR (ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = 186 \times \text{seerumikreatiin}^{-1,154} (\mu\text{mol}/\text{l}) \times \text{vanus}^{-0,203} \times (x 0,742 \text{ naistel})$$

(Modifitseeritud MDRD järgi)



TURVALINE LANGEMINE

LACIPIL latsidipiin 4 mg/6 mg



09/75 v02

LACIPIL latsidipiin 4 mg/ 6 mg N28/ N56. Toimeaine: latsidipiin. Näidustus: Arteriaalne hüpertensioon.
LACIPIL latsidipiin on retseptiravim. Müügiloa hoidja: LACIPIL latsidipiin 4 mg: Glaxo Wellcome Operations, Greenford Road, Greenford, Middlesex UB6 OHE, Ühendkuningriik. LACIPIL latsidipiin 6 mg: GlaxoSmithKline S.p.A., Via Alessandro Fleming, 2, Verona, Itaalia. Täiendav informatsioon ja Müügiloa hoidja esindaja Eestis: GlaxoSmithKline Eesti OÜ, Lõotsa 2, TALLINN 11415, Tel. 667 6900. www.gsk.com



Tabel 1. KA nefropaatia riskitegurid.

Fikseeritud (mittemõjutatavad)

Vanem iga
Diabeet
Varasem neerupuudulikkus
Südamepuudulikkus
Madal vasaku vatsakese väljutusfraktsioon
Madal seerumialbumiin (<35 mg/l)
Äge müokardi infarkt
Kardiogeenne šokk

Mõjutatavad riskitegurid riskitegurid

Kontrastaine kogus
Hüpotensioon
Aneemia ja verekaotus
Dehüdratatsioon
Nefrotoksilised antibiootikumid
AKE-inhibiitorid
Diureetikumid

Glomerulaarfiltratsiooni (GFR) kalkulaatoreid leiab ka internetist, k.a Eesti nefroloogide seltsi koduleheküljel www.nefro.ee.

Mitme uuringuga on näidatud, et **KA nefropaatia esinemissagedus tõuseb oluliselt alates GFR langusest alla 60ml/min/1,73m², millele vastab seerumi kreatiniin >114,9 mkmol/l meestel ja >88,4 mkmol/l naistel.**

Uheks oluliseks **KA nefropaatia teket soodustavaks faktoriks on kontrastaine kogus, mistõttu on soovitatav mitte ületada <100 ml KA protseduuri käigus.** Kõrge riskiga patsientidel võib ka väike doos kutsuda esile KA nefropaatia tekke.

KA nefropaatia vältimise nurgakivi on peetakse piisavat hüdratatsiooni!

Paljude uuringutega on näidatud, et vedeliku suukaudse ja intravenoosse (i/v) manustamisega saab ära hoida KA nefropaatia teket madala ja mõõduka riskiga patsientidel. **Isotoonilise 0,9% NaCl infusiooni peaks alustama 12 tundi enne kontrastaine kasutust eeldavat protseduuri kiirusega 1 ml kehakaalu 1 kg kohta tunnis ja jätkata 6–24 tunni jooksul pärast protseduuri.** Vedeliku infusiooni korral vajavad südamepuudulikkusega patsiendid jälgimist kopsuturse ohu tõttu, kuid madal infusiooni kiirus vähendab seda ohtu tunduvalt. Võimalusel tuleks hoiduda kasutamast diureetikume diureesi forsseerimiseks, sest see soodustab KA nefropaatia teket.

Soovitatav on juua suurel hulgal kas teed või mineraalvett, kui haige üldseisund lubab. Arvestades, et füsioloogilise lahuse infusioon on odav ja lihtne kasutada, on see näidustatud kõigil haigetel, kellel tehakse intravenoosse või intraarteriaalse kontrastainega protseduure, eriti aga riskiteguritega patsientidel. Pikk infusiooni-aeg on probleemiks **erakorraliste haigete puhul.** On näidatud, et füsioloogilise lahuse infusioon boolusena – 300 ml

protseduuri ajal või 250 ml 20 min enne protseduuri on vähem efektiivne kui pikaajaline infusioon, kui aga lisada 300 ml boolusele 30–60 min enne protseduuri suukaudne vedeliku tarvitamine ning jätkata infusiooni 6 tunni jooksul pärast kontrastaine kasutamist, on tulemused peaaegu niisama head kui 24 tunni infusiooni korral.

Uha rohkem soovitakse ka Na-bikarboonaadi infusiooni, kuid kindla soovitusena andmine eeldab lisauuringuid.

Vedeliku kasutamise kõrval on KA nefropaatia profülaktikas leitud olevat kasu antioksidantidest, nagu **atsetüültsüsteiin (ACC)** ja askorbiinhape. ACC nefroprotektiivne toime võib avalduda neeru hemodünaamika paranemises ja otsese osküdatiivse koekahjustuse vähenemises, kusjuures on leitud, et antioksidatiivne toime sõltub doosist (13). Soovitatakse kasutada **2 korda 1200 mg päev enne protseduuri ja 2 korda 1200 mg protseduuri päeval.** Võrreldes vedeliku koormust ainuüksi infusiooni korral ja ACC ning infusiooni korral, on saadud paremad tulemused neil juhtudel, kui peale vedeliku infusiooni kasutati ka ACC i/v infusiooni.

Kontrastaine toksiline toime neerule ilmneb mõni minut pärast KA sattumist neeruparenhüümi, kusjuures glomerulaarfiltratsioon langeb otsekohe ja tubulaarepiteeli kahjustuse markerid ilmuvad uriini tundide jooksul.

Kõigi kõrge riskiga patsientide (eGFR <60ml/min) puhul tuleb meeles pidada järgmist.

Määrata seerumi kreatiniin 24 tundi pärast KA-ga uuringut või protseduuri. Tõus >25% on KA nefropaatia tekke näitaja, mis eeldab patsiendi jälgimist, kuni seerumikreatiniin saavutab uuringueelse taseme. Sel ajal on vajalik vältida teisi neerufunktsiooni halvendavaid tegevusi, nagu korduvad KA-ga uuringud, üldanesteesias operatsioonid ja nefrotoksiliste ravimite kasutus.

Samuti on soovitatav vältida ravimeid, mis mõjutavad glomerulaarfiltratsiooni: ACE-inhibiitorid ja angiotensiinretseptorite blokaatorid (ARB) ning ravimid, mis ekskriteeritakse glomerulaarfiltratsiooni kaudu (näiteks metformiin).

KA uuringuid kasutatakse üha enam ka ambulatoorselt ja erakorralise meditsiini osakonnas, kust patsient läheb hiljem koju. See eeldab **tähelepanu perearstidelt**, et kutsuda kõrge riskiga patsient pärast uuringut **neerufunktsiooni hindamiseks** (kreatiniin, GFR) vastuvõtule.

KA nefropaatia vältimiseks on kõige olulisem see, et

kõik kontrastainet saavad patsiendid oleksid optimaalses vedeliku tasakaalus.

Kõigil (ka riskigrupi mitte kuuluvatel) patsientidel peab soovitama rohkelt juua päev enne ja pärast kontrastainega uurinut või protseduuri.

to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.

10. Solomon R, Barrett B. Follow-up of patients with contrast-induced nephropathy. *Kidney Int* 2006, 69: S46–S50.
11. Salomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: Practical Recommendations. *Kidney Int* 2006, 69: S51–S53.

Kirjandus

1. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 2006; 69: S11–S15.
2. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney Int* 2006; 69: S53–57.
3. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: The pathophysiology. *Kidney Int* 2006; 69: S8–S10.
4. Guitterez NV, Diaz A, Timmis GC *et al.* Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol* 2002; 15: 349–354.
5. McCullough PA, Adam A, Becker CR *et al.* Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: S5K–S13K.
6. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int* 2006; 69: S16–S19.
7. Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int* 2006; 69: S30–S38.
8. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R *et al.* The prognostic implications of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542–1548.
9. McCollough P, Wolyn R, Rocher LL *et al.* Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship

Beeta-blokaatorite kasutamine arteriaalse hüpertensiooni ravis uute ravijuhiste valguses

Jüri Kaik

Tallinna tehnikaülikooli Tehnomeedikumi kardioloogiakeskus

Beeta-adrenoblokaatoreid (BB) kasutatakse laialdaselt kõrgevererõhutõve, stenokardia, südame rütmihäirete, kroonilise südamepuudulikkuse, põetud müokardiinfarkti, mitraalklapi prolapsi, hüpertroofilise kardiomiopaatia ja mitme muu haiguse korral. Arteriaalne hüpertensioon (AH) on olnud BB kasutamise põhiline näidustus mitme aastakümne jooksul ning neid ja diureetikume on peetud kõrgevererõhutõve ravis nii-öelda esimese järjekorra preparaatideks. Aastatega on hakanud aga kogunema andmed BB mitesoodsast toimest teatud AH-haigete rühmades, ennekõike alanenud insuliintundlikkusega, diabeedi- ja metaboolse sündroomiga patsientidel. Samuti on nende seisundite uute juhtude teke BB-ravil sagedam kui teiste hüpotensiivsete ravimite rakendamisel. Seetõttu ei tulnud erilise üllatusena, et 2007. aastal Euroopa hüpertensiooniühingu ja Euroopa kardioloogide seltsi vastu võetud hüpertensioonijuhiste (1) põhilisi uuendusi on soovitus mitte kasutada BB-d rutiinselt ülalnimetatud AH-kontingendi raviks, eriti koos tiasiiddiureetikumidega. Samas on eraldi välja toodud kaks III põlvkonna vasodilateeriva toimega BB-d: nebivolool ja karvedilool, mille kasutamisele selliseid piiranguid ei seata.

Nebivolool on perspektiivne kardioloogiline ravim mitme eri toimemehhanismiga. Uhest küljest on ta ülimalt beeta-1 selektiivne (>290) lipofiilne BB, kliiniliselt veelgi olulisem on aga selle veresoonte sililihaskiudude toonust reguleeriv toime, mis tagatakse endoteelirakkudes sünteesisitaval NO-l baseeruva mehhanismi modifitseerimisega, mida peetakse ravimi perifeerset vastupanu alandava toime aluseks ning mis annab rohkem kui poole preparaadi hüpotensiivsest toimest. Erinevalt enamikust teistest BB-dest ei mõjuta nebivolool lipiidide ainevahetust, mõnedel juhtudel

kaasneb nebivoloolraviga lipiidide vahekorra paranemine (2). **Karvedilool** on mitte-selektiivne BB, mille vasodilatiivse efekti aluseks on endoteelis asuvate beeta-1, beeta-2 ja alfa-1 retseptorite üheaegne blokeerimine ja mis tagab parema endoteelsõltuva vasodilatatsiooni kui II põlvkonna selektiivsete BB-de kasutus.

Kuna mõlemad ravimid, nii nebivolool (3) kui ka karvedilool (4) kuuluvad kehtivate ravijuhiste (5) põhjal kroonilise südamepuudulikkuse raviks soovitatava nelja BB hulka, on valiku tegemine enamikule eri südamehaigustega patsientidele sobiva BB leidmiseks oluliselt lihtsustunud.

Kokkuvõtteks võib öelda, et sümpaatilise närvisüsteemi (ja osaliselt ka RAASI) kõrge aktiivsus paistab olevat ühendav lüli arteriaalse hüpertensiooni, vasaku vatsakese hüpertroofia, vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja südame potentsiaalselt eluohtlike rütmihäirete vahel, mistõttu III põlvkonna BB-d peaksid kuuluma suure osa AH-patsientide raviskeemi.

Kirjandus

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A *et al.* 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007; 16: 135–232.
2. Dhakam Z, Yasmin L, McEniery CM *et al.* A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008, 26: 351–356.
3. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS *et al.* On behalf of the SENIORS Investigators Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular

Mesar

Olmesartaan

- **Tugevatoimeline ARB** ^①
- **Tõhus ja ühtlane vererõhu langus 24 tunniks** ^①
- **Märgatav efekt juba 2 nädala pärast** ^①



**Optimaalne
annus 20 mg
ööpäevas**

1. Ravimi omaduste kokkuvõte
www.ravimiamet.ee

Näidustus:
Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.
Retseptiravim.

Mesar Plus
Olmesartaan
Hüdroklorotiasiid

- VEELGI EFEKTIIVSEM



Näidustused:

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

Müügiloa hoidja:

Menarini International Operations
Luxembourg S.A.1, Avenue de la Gare, L-1611, Luksemburg

Täiendav teave müügiloa hoidja Eesti esindusest:

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Paldiski mnt. 27/29 Tallinn 10612



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005, 26: 215–225.

4. Packer M, Coats AJ, Fowler MB *et al.* Carvedilol prospective randomised cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 344: 1651–1658.
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005, 26: 1115–1140.

Athena – uuring, mis muutis mõttemaailma

Anu Hedman

Ida-Tallinna keskhaigla südamekeskus

ATHENA – *A placebo controlled, double blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation/flutter.*

Kodade virvendus (AF) on kõige sagedam arütmia, mille ravivõimalused on seniini olnud üsna tagasihoidlikud. Kliinilisse kasutusse pole uusi ravimeid juba pikemat aega lisandunud ning olemasolevatel antiarütmikumidel on hoolimata efektiivsusest ka olulised kõrvaltoimed. Varem on näidatud, et antiarütmikumid on tõhusad AF-i kupeerijad, kuid ükski antiarütmikum ei ole seniini tõestanud hospitaliseerimist vähendavat, elulemust parandavat ega insulti vähendavat toimet.

Tänavu veebruaris avaldati 4628 AF-patsiendil tehtud **ATHENA-uuringu** tulemused. Uuringus manustati randomiseeritud patsientidele kas dronedarooni 400 mg kaks korda päevas või platseebot ning esmasse tulemusnäitajaks oli hospitaliseeri-

mine kardiovaskulaarsetel (KV) põhjustel või suremus. Kogu jälgimisperioodi pikkus oli 12–30 kuud, keskmiselt 21 kuud. Uuringusse kaasatud patsiendid olid paroksüsmaalse või persistentse AF-iga, peale selle pidi neil olema ka vähemalt üks järgmistest riskifaktoritest: kas vanus üle 70 aasta, hüpertensioon (ohjatud), diabeet, varasem insult või TIA, vasaku vatsakese läbimõõt ≥ 50 mm, vasaku vatsakese väljufraktsioon $\leq 40\%$. Vääril märkimist, et ligi 90% uuritutest olid hüpertoonikud.

Tulemused: esmane tulemusnäitaja (KV hospitaliseerimiste arv, suremus) esines 31,9% dronedarooni grupis ja 39,4% platseebogrupis ($p < 0,001$). Seega vähendas dronedaroon suhtelist KV hospitaliseerimis- ja suremusriski võrreldes platseebogrupiga 24%, kusjuures sündmuste kõverad hakkasid lahknema suhteliselt vara (vt joonis). Üldsuresus kahe grupi puhul statistiliselt oluliselt ei erinenud, kuid KV-suresus oli dronedaroonigrupis väiksem ($p = 0,03$). Akksurma risk vähenes dronedarooni grupis 45% võrreldes platseebogrupiga ($p = 0,01$). Seega võib

Põhjalik AF käsitus peaks mõjutama erinevaid haigusest tingitud tagajärgi

- Ligikaudu 7 miljonit inimest Euroopa Liidus ja USA-s on kodade virvendusarütmia (AF) diagnoosiga¹⁻²

Suure tõenäosusega AF patsiendid hospitaliseeritakse

- 1/3 arütmia tõttu hospitaliseeritud patsientidest on AF diagnoosiga²
- Viimastel aastatel on AF tõttu hospitaliseeritud patsientide arv suurenenud 2-3 korda³
- 70% aastasest AF kuludest on seotud hospitaliseerimiste ja interventsionaalsete protseduuridega⁴

Insuldiriskile lisaks suurendab AF kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust

Haigestumus

- AF suurendab insuldi tekke riski ligikaudu 5 korda⁵
- AF suurendab südamepuudulikkuse tekke riski 3.4 korda⁶
- AF halvendab kaasuvate haigustega patsientide prognoosi⁷⁻⁹

Suremus

- AF kahekordistab enneaegse suremuse riski¹⁰
- AF on iseseisev riskifaktor äkksurma tekkeks¹¹

Lisaks insuldi preventsoonile ja AF haigestumise vähendamisele on oluline, et **edukas AF ravi** vähendab kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust^{5,12-15}

**Trombo-
emboolia
preventsioon**

**AF episoodide
vähendamine**

- ↑ elukvaliteet
- ↓ sümptomid

**KV* haigus-
juhtude ning
hospitalisee-
rimise vähen-
damine**

**Suremuse
vähendamine**

AF-atrial fibrillation (ingl.k.) ehk kodade virvendusarütmia
*KV-kardiovaskulaarne

Viited:

1. Lloyd-Jones DM et al. *Circulation*. 2004;110:1042-1046
2. Fuster V et al. ACC/AHA/ESC Guidelines. *European Heart Journal*. 2006;27:1979-2030
3. Wattigney WA. *Circulation*. 2003;108:711-716
4. Ringborg et al. *Europace*. 2008;10:403-411
5. Wolf et al. *Stroke*. 1991;22:983-988
6. Stewart S et al. *Am J Med*. 2002;113:359-364
7. Wachtell K et al. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712-719
8. Wang et al. *Circulation*. 2003;107:2920-2925
9. Pizzetti F et al. *Heart*. 2001;86:527-532

10. Benjamin EJ et al. *Circulation*. 1998;98:946-952
11. Pedersen DD et al. *EHJ*. 2006;27:290-295
12. Singh SN et al. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:721-730
13. Prystowsky EN. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(suppl 2):S7-S10
14. Hohnloser S et al. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:69-73
15. Camm AJ, Reiffel JA. *European Heart Journal Supplements*. 2008;10(SH):H55-H78

väita, et standardravile lisatud dronedaroon vähendas paroksüsmaalse või persistentse AF-iga patsientidel KV põhjustest tingitud hospitaliseerimiste ja surmade arvu. Esimest korda on AF-i ravi ajalukku kirjutatud fakt, et AF-i ravi antiarütmikumiga vähendab KV hospitaliseerimiste arvu ja suremust.

Mõned kuud hiljem avaldati ajakirjas *Circulation* ATHENA-uuringu **post hoc analüüs**, mis näitas, et dronedarooniga ravitud patsientidel vähenes nii isheemilise kui ka hemorraagilise insuldi tekke suhteline risk platseebogrupiga võrreldes 34% ($p = 0,027$). On teada, et ligi kolmandik ajuinfarktides on põhjustatud AF-ist, mistõttu vajab patsient sageli insuldi preventsooniks antikoagulantravi. Siiani pole aga ükski antiarütmikum tõestanud, et suudab vähendada insuldi tekke riski. Tulemus dronedaroonigrupis oli sarnane nii adekvaatset antikoagulantravi saavate patsientide grupis kui ka antikoagulantravi vajaduseta patsientide grupis.

Erinevalt amiodaroonist puudub dronedaroonis joodi molekul, see on asendatud sulfoonamiidgrupiga, mistõttu on dronedaroon kõrvaltoimete profiililt turvaline anti-

arütmikum. Sagedamad dronedarooni kõrvaltoimed ATHENA-uuringus olid iiveldus ning kõhulahtisus, bradükardia, nahasügelus ja QT aja pikenemine.

ATHENA-uuringu tähtsus AF-i ravi jaoks seisneb esmakordses tõestuses, et isegi adekvaatse antikoagulantravi foonil saab arütmia episoodide esinemise korral AF-iga patsientidel standardravile dronedarooni lisades vähendada KV hospitaliseerimist ja suremust. ATHENA-uuringus hoiti dronedarooni grupis ära 415 patsiendi hospitaliseerimine või südamesurm.

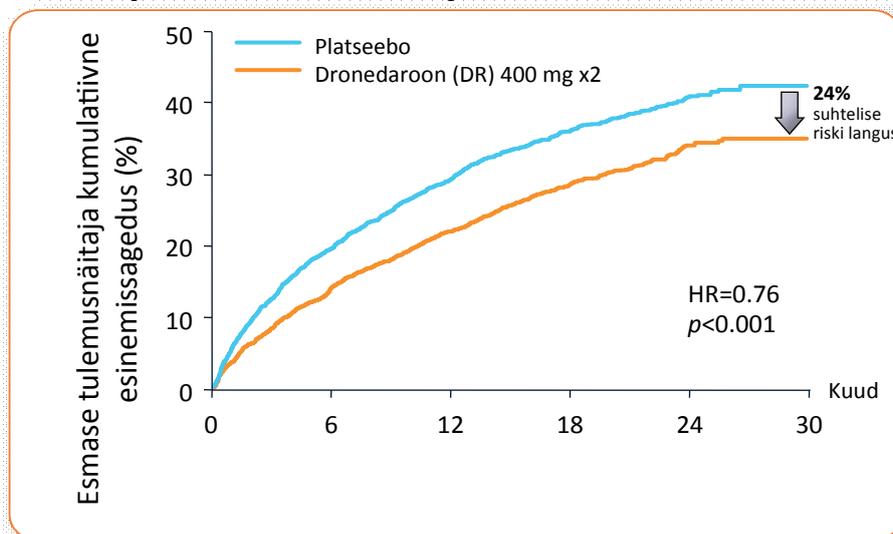
AF-i antiarütmilises ravis on kindlasti keeratud uus lehekülj.

Kirjandus

1. Hohnloser S *et al.* Effect of Dronedaron on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *NEJM* 2009; 360: 668–678.
2. Connolly S *et al.* Analyses of Stroke in ATHENA. *Circulation* 2009; 120: 1174–1180.

Dronedaroon vähendas suhtelist KV hospitaliseerimise- ja suremusriski 24%

ATHENA



Arteriaalne hüpertensioon ja rasedus

Anne Kirss

Tartu ülikooli naistekliinik

Kirjanduse andmetel on arteriaalse hüpertensiooni esinemissagedus raseduse ajal 12–15% (1).

Kõrgenenud vererõhu diagnostiliseks kriteeriumiks raseduse ajal peetakse diastoolset vererõhku ≥ 90 mmHg. Mõnede riikide hüpertensiooniühingud arvestavad ka süstoolset vererõhku (≥ 140 mmHg). Kergeks ja mõõdukaks hüpertensiooniks loetakse diastoolse vererõhu väärtusi 90–109 mmHg. Raske hüpertensiooni definitsiooniks on süstoolne vererõhk ≥ 170 mmHg ja/või diastoolne vererõhk ≥ 110 mmHg.

Peale raskusastmete jaotatakse rasedusaegset hüpertensiooni veel nelja klassi:

- krooniline hüpertensioon (sekundaarne või essentsiaalne hüpertensioon, mis on diagnoositud enne rasedust või enne 20. rasedusnädalat);
- rasedushüpertensioon (proteinuuriata hüpertensioon, mis on diagnoositud pärast 20. rasedusnädalat);
- preeklampsia (pärast 20. rasedusnädalat diagnoositud hüpertensioon protei-nuuriaga);
- kroonilisele hüpertensioonile lisandunud preeklampsia.

Vererõhu normaalne regulatsioon raseduse ajal

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

Valge kitli sündroom

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

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

Hüpertensioon rasedal

Rasedusaegne hüpertensioon tõstab nii emade kui ka perinataalset haigestumist ning suremust. Kuigi see situatsioon on suhteliselt kergesti ravimitega korrigeeritav, tuleb arvestada, et kõik antihüpertensiivsed ravimid läbivad platsenta ning võivad seetõttu mõjutada loote arengut. See on ka põhjuseks, miks kerge ja mõõduka hüpertensiooniga rasedatele peetakse voodirežiimi ning hoolikat jälgimist piisavaks ravimeetmeks. Platsenta ei reguleeri verevoolu mahtu, seega kõrgema vererõhu korral võib eeldada, et uteroplatsentaarne perfusioon, loote kasv ja seetõttu ka loote heaolu on parem. Põhinedes kontrollitud

randomiseeritud uuringute metaanalüüsidel võib leida vererõhu vähem rangele kontrollile (lubab kõrgemat vererõhu väärtust) nii poolt- kui ka vastuargumente. Vererõhu leebe kontroll võib vähendada loote kasvu mahajäämuse riski, kuid samal ajal võib suurendada raske hüpertensiooni, rasedusaegse hospitaliseerimise ning proteinuuria tekke riski emal. Olemasolevate uuringute heterogeensuse tõttu ei ole kliiniliste otsuste tegemiseks praegu siiski teadmised piisavad. Kliinilised juhised baseeruvad eksperdiarvamusel (4, 5, 6).

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

Mitme uuringuga on tõestatud, et kerge ja mõõdukas tüsistumata hüpertensioon raseduse ajal lisariski ei anna, mistõttu medikamentoosne ravi kasu ei too. Rasedusaegse hüpertensiooni puhul on riskideks preeklampsia lisandumine ja platsenta irdumine. Samas, antihüpertensiivse raviga ei vähene preeklampsia lisandumise ega ka platsenta irdumise risk. Kindlasti vajavad need patsiendid aga sagedamat jälgimist, et õigel ajal avastada preeklampsia (1, 4, 5, 6).

Arteriaalse hüpertensiooni ravi raseduse ajal

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

Valikravimiteks on enamikus riikides metüüldopa ja labetalool. Reservpreparaatidena kasutatakse β -blokaatoreid (välja arvatud atenolooli) ja nifedipiini.

Labetalooli, nifedipiini ja metüüldopa üsisisest loote kasvupeetust tekitav toime on mõõdukas (1, 6). (Metüüldopa Eestis registreeritud ei ole.)

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

Teiste β -blokaatorite (metoprolool, pindolool, nebivolool jt) kohta pole veel piisavalt uuringuid, mis lubaksid kinnitada nende ohutust lootele. Esialgsete andmete kohaselt tundub, et nende preparaatide üsisisest loote kasvupeetust tekitav toime on väiksem kui atenoloolil (5, 6).

Tabelis on toodud antihüpertensiivsete valikravimite soovitatavad annused kasutamiseks raseduse ajal.

Raseduse ajal vastunäidustatud preparaadid

Kuigi diureetikumid on efektiivsed, kasutatakse neid rasedatel harva, kuna ema plasma mahtu langetades halvendavad need platsentaarset verevarustust ning tekitavad elektrolüütide tasakaalu häireid.

ACE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid kasutatuna raseduse II ja III trimestril on fetotoksilised. Nende preparaatide kasutamisel täheldatakse loote üsisisest kasvupeetust, neeru- puudulikkust, respiratoorset distress-sündroomi ja üsisisest hukkumist. Arvatakse, et ACE-inhibiitorid kutsuvad esile loote neerude tubulaarse düsgeneesi, mille tulemusena väheneb verevool loote neerudes, langeb glomerulaarfiltratsioon ning selle tagajärjel kujuneb emal oligohüdrarnioon. Oluline on, et vastsündinu anuurilises staadiumis on ACE-inhibiitoril eriti pikk poolestusaeg ning vastsündinu võib vajada esimestel elupäevadel peritoneaal- või hemodialüüsi (1, 8, 11).

Tabel 1. Antihüpertensiivsete valikravimite soovitatavad annused kasutamiseks raseduse ajal.

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

Preeklampsia ja eklampsia

Preeklampsia kui rasedusspetsiifilisest hüpertensiooni vormist on saanud oluline tervishoiu ja perinataalmeditsiini probleem kogu maailmas. Preeklampsiat esineb 2–5% rasedatest, kuid see on nii emade kui ka neonataalse haigestumise ja surma sagedamaid põhjusi (12). Haiguse ravi valikmeetodiks on raseduse lõpetamine/sünnitus. Oht loote ja vastsündinu surmaks on ema raske preeklampsia korral viis korda kõrgem kui tervetel naistel. Sageli on neonataalne suremus seotud just iatrogenese enneaegsusega. Umbes kümnendikul juhtudest manifesteerub preeklampsia enne 34. rasedusnädalat, olles enneaegse sünnituse põhjuseks 15% juhtudest (14).

Preeklampsia definitsioon

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

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

HELLP-sündroomi diagnoosi kriteeriumideks on hemolüüs – *hemolysis* (bilirubiin $\geq 1,2$ mg/dL või LDH ≥ 600 IU/L), maksa ensüümide taseme tõus – *elevated liver enzymes* (AST $\geq 2x$ normist, ALT tõus) ja trombotsütopeenia – *low platelets* (<100 000) (17). Oluline on märkida, et kliiniliselt võib HELLP-sündroomi korral proteiinuuriat puududa või olla ebaoluline ning 20–30% juhtudest ei esine vererõhu kõrgenemist üle 140/90 mmHg (18).

Eklampsiat defineeritakse kui raseda üliraskest preeklampsia põhjustatud *grand mal* tüüpi krampe, mille korral järgnevad toonilisele krambile kloonilised tõmbused ja vähem või kauem kestev

komatoosne seisund (15). Nii ema kui ka lapse elu ja tervise prognoosi seisukohast peetakse oluliseks krampide kordumist, seoses kõrgeenenud ohuga aju hemorraagiaks, platsenta enneaegseks irdumiseks, loote distressiks või antenataalseks hukkamiseks (12, 18).

Raske preeklampsia kriteeriumid

Raske preeklampsiana käsitatakse juhte, mille korral esineb üks või mitu järgmistest kriteeriumidest (12, 13, 18):

- süstoolne rõhk ≥ 160 mmHg või diastoolne rõhk ≥ 110 mmHg kahel mõõtmisel vähemalt kuuetunnise vahega patsiendi voodirežiimi korral;
- proteiinuuria $\geq 5g$ 24 tunni uriinis, või 3+ ja enam kahes uriini portsjonis kogutuna nelja tunni järel;
- oliguuria ≤ 500 ml 24 tunni jooksul;
- tserebraalsed või visuaalsed häired;
- kopsaturse või tsüanoos;
- epigastriaal- või ülakõhuvalu paremal;
- maksa funktsiooni häire;
- trombotsütopeenia;
- loote kasvu peetus.

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

Preeklampsia epidemioloogia ja riskitegurid

Preeklampsia tõeline esinemissagedus pole täpselt määratletav erinevuste tõttu definitsioonides ja käsitlustes. Preeklampsia esinemises täheldatakse olulisi geograafilisi (vähem Skandinaavia maades), rassilisi (sagedam afroameeriklastel) ning sesoonseid erinevusi (haiguse sagenemine sügis-kevadisel perioodil) jne (12). Preeklampsia riskiteguritest on teada mitmikrasedus, trofoblasti haigused, preeklampsia eelmise raseduse ajal, krooniline hüpertensioon, nefropaatia, diabeet, vaskulaarsed ja sidekoehaigused, antifosfolipiid-antikehade sündroom, rasvumine, vanus üle 35 aasta (12, 13). Essentsiaalset preeklampsiat täheldatakse sagedamini naistel, kellel raseduse ajal esineb kroonilist psühhomotsionaalset stressi, eriti raseduse esimesel trimestril (19).

Preeklampsiat esineb esmasrasedatel kaks korda sagedamini, samal ajal tõuseb haigestumise risk ka korduvrasedatel partneri vahetuse korral. Samuti on preeklampsia tõenäosus suurem naistel, kes kannavad doonor-munarakust viljastatud loodet.

Arvesse tuleb haiguse pärandumine isa poolt. Viimased asjaolud tõestavad isapoolse päritoluga fetaalsete tegurite osa preeklampsia etiopatogeneesis (20). On tõenäoline, et mõned preeklampsia vormid on geneetiliselt determineeritud (21).

Preeklampsia manifesteerumise ilmingud

Preeklampsiat käsitatakse kui rasedusega seotud immuno-geneetilist adaptatsiooni häiret, mille põhjuseks on loote/platsenta olemasolu ema organismis. Preeklampsia patofüsioloogilised mehhanismid vallanduvad emaka ja lootemuna (loote) vahelise konflikti käigus, väljendudes universaalses veresoonte seinte põletikulises ja sklerootilises kahjustuses, generaliseerunud vasospasmsis, tromboosides ja lokaalses koehüpoksias.

Ema haigestumine on sekundaarne ja väljendab vaid haiguse manifesteerumist. Morfoloogilised ja histokeemilised muutused algavad platsentas juba 18.–20. nädalal. Protsess võib emal manifesteeruda märksa hiljem, raskematel juhtudel 28.–32. nädalal.

Laboratoorsed uuringud

1. **Veri.** Hematokriit, elektrolüüdid, BUN ja kreatiniin, kusihape, maksa funktsiooni testid (AST, ALT, LDH) ja koagulatsioonitestid (PT, PTT, fibrinogeeni degradatsiooniproduktid).
2. **Uriin.** Diurees, 24 tunni uriin proteiini- ja kreatiniini kliirens.
3. **HELLP sündroom.** Hemolüüs, maksa funktsionaalsete testide tõus, trombotsütopeenia.

4. **Võimalikud anormaalsed laboratoorsed testid.** Kusihape ($>5,5$ ng/dl) võib olla tõusnud enne teisi preeklampsia sümptomeid, kõrgeenenud või normaalne hemoglobiini tase, kreatiniin $>1,0$ ng/dl, BUN >10 ng/dl, trombotsüütide arvu langus, hüpoalbumineemia, LDH või AST tõus, trombotsüütide arvu alanemine, pikenenud PT/PTT.

Preeklampsia ravi

Ambulatoorne ravi. Rasedushüpertensiooni korral, kui puudub oluline proteinuuria, võib rakendada ambulatoorset ravi ja jälgimist. Ravitaktika eeldab säästvat režiimi. Ambulatoorse jälgimise korral on vajalik koduse vererõhmonitooringu võimalus, kaaluübe ja vedelikubilansi kontroll ning proteinuuria määramine. Loote seisundi hindamine: kardiotokograafia kaks korda nädalas, ultraheli Doppler-uuring kord nädalas. Patsient peab olema igakülgset informeeritud võimalikust seisundi halvenemisest, selle sümptomitest ja prognoosist nii enda kui loote tervisele. Patsient peab kindlasti teadma, kuhu ja kelle poole seisundi muutudes pöörduda.

Statsionaarne ravi. Kasutatakse patsientide puhul, kellel on tekkinud rasedushüpertensioon ja proteinuuria (1 g/l või rohkem ühel korral), samuti patsientidel, kelle suhtes puudub koduse adekvaatse jälgimise võimalus.

Haiglaravis kasutatakse vererõhu langetamiseks eespool nimetatud ravimeid. Peale selle rakendatakse preeklampsia korral krampiprofülaktilikat magneesiumsulfaadi veenisisesest manustamisega, ning kui raseduse suurus on väiksem kui 35 nädalat, siis loote kopsude ettevalmistust beetametasooniga. Ema ning loodet jälgitakse ööpäev läbi ning seisundi halvenedes rasedus lõpetatakse.

Tabel 2. Hemoreoloogilised muutused

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

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

Kirjandus

1. Tolstrup K. Cardiovascular Disease in Pregnancy. Current Diagnosis & Treatment: Cardiology 3rd Ed. 2009.
2. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Verdecchia P *et al.* Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999; 282(15): 1447–1452.
3. Rocville, MD. Management of Chronic Hypertension During Pregnancy. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 14. AHRQ publication No. 00-E010, August 2000.
4. Magee LA, Hannah ME *et al.* The Control of Hypertension In Pregnancy Study pilot trial. *BJOG* 2007, 114: 770–e20.
5. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355(9198): 87–92.
6. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and Fetal Growth in Pregnancies Complicated by Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12(6): 541–547.
7. Tomlinson AJ, Campell J, Walker JJ, Morgan C. Malignant Primary Hypertension in Pregnancy Treated With Lisinopril. *Ann Pharmacother* 2000; 34(2): 180–182.
8. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. *BJOG* 2000; 107(6): 759–765.
9. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensivedrugs on the unbornchild. What is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2(6): 419–436.
10. Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *DrugSafety* 2001; 24(6): 457–474.
11. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daikha-Dahmane F. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 357(9253): 363.
12. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. No 33, 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–167.
13. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ *et al.* Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The calcium for preeclampsia prevention (CPEP) study group. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1003–1010.
14. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl Med* 1998; 339: 313–320.
15. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1–22.
16. Brown MA, Wang ML *et al.* Albumine excretory rate in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci (Colch)* 1994; 86: 251–255.
17. ACOG. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No 29, 2001. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 177–185.
18. Nisell H, Palm K, Wolff K. Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 19–23.
19. Mulder EJJ, Robles de Medina PG, Huizik AC, Van den Bergh BRH, Buitelaar JK, Visser GHA. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development* 2002; 70: 3–14.
20. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260–1265.
21. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of preeclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. *Int J Gynec Obstet* 1998; 60: 23–27.
22. Sibai BM. Cutting the legal risks of hypertension in pregnancy. *OBG Management* 2003; 15(1): 1–17.

MICROALBUMINURIA IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Josep Redon, Fernando Martinez, Hypertension Clinic, Internal Medicine, Hospital Clínico, University of Valencia, Valencia; Jose M. Pascual, Hypertension Clinic, Internal Medicine, Hospital of Sagunto, Sagunto, CIBER of Obesity and Nutrition, Carlos III Institute of Health, Spain

Introduction

The detection of small amounts of urinary albumin excretion (UAE), a condition known as microalbuminuria, by using sensitive immunological methods was initially used in the evaluation and management of renal damage in diabetes. In the last few years, however, it has received increased attention as a prognostic marker for cardiovascular and/or renal risk in non-diabetic subjects [1–11]. Consequently, microalbuminuria assessment is now recommended in a risk stratification strategy for hypertension management [12], since its presence indicates early organ damage and, rarely, a clustering of cardiovascular risk factors. As the ESH/ESC guidelines indicate, microalbuminuria is a reliable prognostic marker, which is widely available and at low cost [12]. Moreover, some preliminary data indicates that microalbuminuria is potentially an intermediate endpoint during antihypertensive treatment [11, 13].

Definition and prevalence

Microalbuminuria has been defined as an UAE higher than the threshold value obtained from studies assessing the risk for developing nephropathy in diabetes (UAE \geq 30–300 mg/24 h or \geq 20–200 μ g/min). The albumin/creatinine ratio from spot urine, preferably that first voided in the morning (\geq 3–30 mg/g or \geq 30–300 μ g/mmol), is equivalent to the values during a 24-hour urine collection [14]. On the basis of this threshold the prevalence of microalbuminuria in hypertension depends on the characteristics of the patients included, the lowest in Primary Care settings (around 10–12%) and the highest in referral Hypertension Clinics (up to 30%).

At the time of assessing UAE two aspects need to be considered, reproducibility and circadian variability. Since a large intra-individual variability exists, at least two UAE assessments need to be collected. If discrepancies between the UAE values exist, a third sample should be requested. There is frequently a reduction of UAE at night to around 20% of that excreted during daytime activity. Consequently, the first voided urine analysed shows the UAE values at their lowest.

Recently the information collected from prognostic studies (see below) has challenged the concept of using microalbuminuria as a qualitative parameter and indicated that quantitative values should be considered [14].

Mechanisms of microalbuminuria

Microalbuminuria in essential hypertensive patients is the consequence of an increased transglomerular passage of albumin rather than the result of a decrease in the proximal tubule reabsorption of albumin. It may result from haemodynamic-mediated mechanisms and/or functional or structural impairment of the glomerular barrier [15]. As regards the haemodynamics, hyperfiltration, with the consequent increment in glomerular pressure, is of particular importance. It is probably mediated by abnormal transmission of systemic hypertension to the glomerulus through a disturbance in glomerular autoregulation and/or from progressive loss of functioning nephrons. Of the non-haemodynamics, functional abnormalities of the glomerular basal membrane have been claimed, although some evidence has been against this in hypertension. More widely accepted, however, is that microalbuminuria reflects the kidney expression of a more generalised state of endothelial dysfunction.

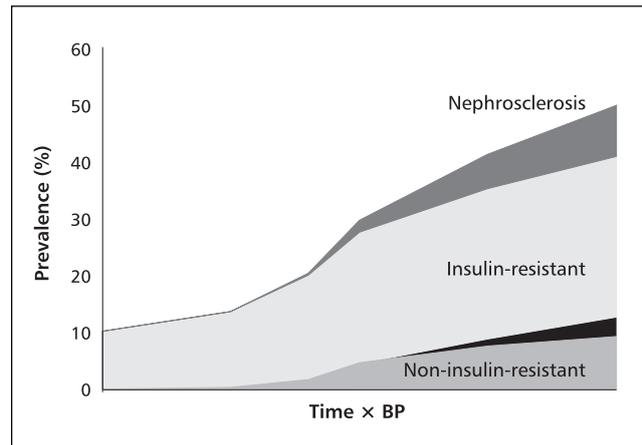


Figure 1. Diagram showing factors related to the prevalence of microalbuminuria in essential hypertension. Microalbuminuria may be the consequence of a double product, which is time of hypertension per blood pressure (BP) values. If the patient has insulin-resistance, microalbuminuria can be present even when the double product of time and pressure is small. By contrast, subjects without insulin-resistance need a length of time and/or high blood pressure values to develop microalbuminuria. Over and above these scenarios, the development of nephrosclerosis, less prevalent in non-insulin resistance, adds a new component to the risk of having microalbuminuria

Factors related to microalbuminuria

Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension have been analysed in cross-sectional as well as in a few prospective studies (reviewed in [16]). From these studies it seems that the significance of microalbuminuria in essential hypertension is much broader than expected, and several factors may influence the presence of microalbuminuria. Both cross-sectional and follow-up studies have indicated that both BP values and hyperinsulinaemia are the main factors associated with the risk (Figure 1).

In *cross-sectional* studies, microalbuminuria has been related to BP values and to hyperinsulinaemia as an expression of insulin resistance. The importance of BP values and alterations in the carbohydrate metabolism has been corroborated by a small number of follow-up studies. Blood pressure values achieved over time and changes in fasting glucose were the most important factors, not only for developing new onset microalbuminuria but also in reducing urinary albumin excretion during antihypertensive treatment.

The influence of glomerular filtration rate (GFR) on the microalbuminuria of hypertension merits a comment. The prevalence of microalbuminuria increases as the GFR decreases, although not always in parallel. Moreover, when GFR is $<$ 60 ml/min/1.73 m², the probability of UAE normalisation during antihypertensive treatment is clearly reduced [17].

Other potential factors associated with the presence of microalbuminuria are salt-sensitivity, overactivity of the renin-angiotensin system, inflammation, genetics, obesity, and smoking.

Prognostic value

The potential prognostic value of microalbuminuria to cardiovascular disease has been assessed among diabetics and non-diabet-

ics in the general population, postmenopausal women, and high cardiovascular risk patients. In all of these the highest UAE values observed at the beginning of each study were followed by an increase in morbidity and mortality cardiovascular risk. The UAE threshold value pointing to an increment of risk was largely below the UAE value of 30 mg/24 hours, regardless of the population studied, and the relationship between UAE and risk was continuous at below 30 mg/24 hours.

A key point in considering UAE as an intermediate objective arises from the demonstration that a reduction in urinary proteins is followed by a significant reduction in cardiovascular and/or renal events. Until now only two studies have been published [18]. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) has amply demonstrated that the rate of the primary composite cardiovascular endpoint of cardiovascular death, fatal or non-fatal stroke, and fatal or non-fatal myocardial infarction, increases 4-fold to 5-fold from the lowest to the highest decile of the albumin/creatinine ratio. Schrader et al. [13] observed that normalisation of UAE during treatment was associated with a trend towards fewer cardiovascular events as compared with persisting microalbuminuria. Conversely, newly developed proteinuria was associated with a trend towards increasing events. Together, these two studies bring forth information that in-treatment levels of albumin are closely related to the risk of a subsequent cardiovascular event. Future studies with appropriate design and analysis are required to give credence to microalbuminuria as an intermediate objective [19].

Recommendation for UAE assessment

Microalbuminuria assessment is now recommended at the initial evaluation of a patient with hypertension. Two first-morning voided urine samples should be tested for the albumin/creatinine ratio. No recommendation exists, however, concerning when UAE measurement should be repeated if it is considered as an intermediate objective. If so, the proposed algorithm is presented in Figure 2.

Treatment of hypertension with microalbuminuria

Blood pressure reduction is the most important determinant of diminishing UAE during antihypertensive treatment. Renin-angiotensin system blockers are superior to other antihypertensive agents in reducing UAE in subjects, mainly those in the high range

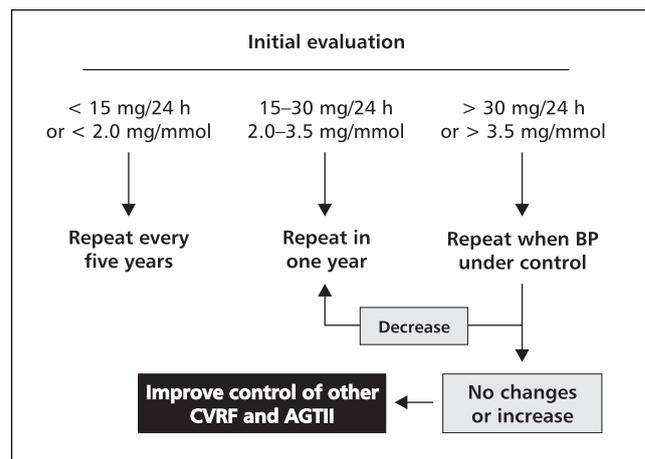


Figure 2. Algorithm for the assessment of urinary albumin excretion (expressed in mg/24 h or albumin/creatinine ratio) in hypertensives according to the initial values; BP — blood pressure; CVRF — cardiovascular risk factors; AGTII — angiotensin II

of BP. If such treatment reduces BP enough to achieve BP goals, differences in the UAE reduction among antihypertensive classes become smaller, or no differences are observed at all [20, 21].

The role of additional interventions for BP reduction needs to be considered. Statins (agents with ancillary properties beyond their lipid-lowering capabilities) have demonstrated that they ameliorate the course of renal function in type 2 diabetic patients. Furthermore, in hypercholesterolaemic subjects the lowering of LDL-cholesterol with atorvastatin may favourably affect microalbuminuria [22]. It remains to be seen whether this effect can be attributed to lipid lowering alone, improving endothelial function or lowering patterns of LDL oxidation. If in hypertension the UAE reduction with statins is still significant on top of antihypertensive therapy, this needs to be assessed in carefully designed studies. The role of insulin-sensitisers, glitazones, and anti-obesity drugs, including rimonabant, requires further studies. A multiple therapeutic approach to hypertensives with microalbuminuria may contribute to a better reduction on UAE due to the frequent clustering of cardiovascular risk factors.

References

- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356–360.
- Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington diabetes survey*. *Lancet* 1988; 2: 530–533.
- Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990; 300: 297–300.
- Haffner SM, Stern MP, Kozlowski MK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Microalbuminuria: a potential marker for increased cardiovascular factors in non-diabetic subjects? *Atherosclerosis* 1990; 10: 727–731.
- Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325–1333.
- Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992–1997.
- Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617–624.
- Roest M, Banga JD, Janssen WM, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 3057–3061.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al.; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
- Romunstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals. Does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003; 108: 2783–2789.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901–906.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al.; for the MARPLE Study Group. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE-Study). *J Hypertens* 2006; 24: 541–548.
- Redon J. Urinary albumin excretion: lowering the threshold of risk in hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 19–20.
- Mountokalakis TD. The renal consequences of hypertension. *Kidney Int* 1997; 51: 1639–1653.
- Redon J, Pascual JM. Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 171–177.
- Pascual JM, Rodilla E, Miralles A, Gonzalez C, Redon J. Determinants of urinary albumin excretion reduction in essential hypertension: a long-term follow-up study. *J Hypertens* 2006; 24: 2277–2284.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: a LIFE study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.
- Redon J. Antihypertensive treatment: should it be titrated to blood pressure reduction or to target organ damage regression? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 448–452.
- Redon J, Ruilope LM. Microalbuminuria as an intermediate endpoint in hypertension. Evidence is coming. *J Hypertens* 2004; 22: 1689–1691.
- Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E, Rodicio JL. Long-term influences of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994; 45 (suppl 45): s171–s173.
- Sinzinger H, Kritiz H, Furberg CD. Atorvastatin reduces microalbuminuria in patients with familial hypercholesterolemia and normal glucose tolerance. *Med Sci Monit* 2003; 9: P188–P192.

