

Lisinopriili ööpäevane vererõhku langetav efektiivsus kerge ja keskmise raskusastmega arteriaalse hüpertensiooni patsientidel

Sirje Hansen¹, Tatjana Šipilova², Igor Pšenitšnikov², Maie Puusaag³, Anneli Kalle⁴, Margus Viigimaa⁵ – ¹TÜ Kliinikumi kardioloogiakliinik, ²Eesti Kardioloogia Instituut, ³Pärnu Haigla, ⁴Perearstikeskus Sinu Arst, ⁵PERH kardioloogiakeskus

arteriaalne hüpertensioon, ööpäevane vererõhu monitoorimine, lisinopriil

Kõrgvererõhktõve ravis eelistatakse ravimeid, mille toime kestab terve ööpäeva. Üheks selliseks on lisinopriil, millel on vähe kõrvaltoimeid ja mis ei vaja aktiveerumiseks maksametabolismi. Töös on uuritud lisinopriili vererõhku alandavat toimet ööpäevasele vererõhule kerge ja keskmise raskusega essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel, kasutades ööpäevast vererõhu monitoorimist.

Reniin-angiotensiinsüsteem on essentsiaalse hüpertensiooni patogeneesis üliolulise tähtsusega (1). Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKE inhibiitorid) on efektiivsed ja väheste kõrvaltoimetega vererõhku langetavad ravimid. AKE inhibiitorid on valikravimiteks juhul, kui hüpertensiooniga kaasub südamepuudulikkus või suhkurdiabeet (2, 3).

AKE inhibiitorid on suhteliselt homogeenne ravimirühm nii toime kui ka kõrvaltoimete spektri poolest. Antihüpertensiivse efekti erinevusi preparaatide vahel ei ole kirjeldatud. Erinevusi on mõningal määral preparaatide farmakodünaamikas. Enamik AKE inhibiitoreid vajab toime avaldamiseks metabolismi maksas (v.a kaptopriil ja lisinopriil, mis on aktiivsed juba manustamisel). Lähtuvalt farmakodünaamilistest iseärasustest on lisinopriil eelistatud maksahaiguste korral, sest ei vaja aktiveerumiseks maksametabolismi ning eritub eranditult neerude kaudu. AKE inhibiitorite täielik kliiniline efekt saavutatakse alles 7–10 päeva jooksul, mistõttu ravimi annuse suurendamisega ei ole õige kiirustada (4).

Arteriaalse vererõhu 24 tunni monitooring on tänapäeval muutunud vajalikuks menetluseks meditsiinipraktikas. Viimastel aastatel on laialdaselt kasutusele võetud palju uusi vererõhu ööpäevase jälgimise süsteeme. Seda meetodit nagu ka vere-

rõhu koduse mõõtmise tulemusi kasutatakse täiendava informatsioonina diagnostiliste ja raviotsuste langetamisel (5).

Vererõhu 24 tunni monitooringul on võimalik välistada üks kord mõõdetud vererõhku mõjutavaid tegureid, nagu psühhosensoorne stress, mõõtmiskeskonna mõju, vererõhu mõõtja subjektiivsus. Vererõhu ööpäevase jälgimise süsteeme kasutatakse nii diferentsiaaldiagnostiliste probleemide korral kui ka antihüpertensiivse ravi efektiivsuse kontrolliks. On leitud, et vasaku vatsakese mass ja lõppelundite kahjustus on tugevamas korrelatsioonis vererõhu 24 tunni monitooringul saadud väärtustega (6).

Varasemad uuringud on tõestanud nende ravimite eelist kõrgvererõhktõve ravis, sest nende toime kestab terve ööpäeva. Lisinopriil on kirjanduse andmetel üks paremaid selliseid ravimeid. Siiski on eelnevates lisinopriiliga tehtud uuringutes suhteliselt harva kasutatud ööpäevast vererõhu monitoorimist, mida on kasutatud selles uuringus.

Töö **eesmärgiks** oli uurida lisinopriili toimet ööpäevasele vererõhule ja objektiveerida antihüpertensiivse toime efektiivsust ja püsivust kerge ning keskmise raskusastmega essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel Eesti erinevates ravis-asutustes ja perearstipraktises.

Uurimismaterjal ja -metoodika

Uuringud toimusid 65-l mõlemast soost (naisi 39, mehi 26) 35–70aastastel (keskmine vanus 57,7 a) hüpertoonikutel. Ühtki haiget ei olnud enne antihüpertensioonsete ravimitega ravitud ning neil esines vastavalt Eesti hüpertensioonijuhistele (7, 8) kerge ja keskmise raskusastmega essentsiaalne hüpertensioon (RR 140–179/90–109 mm Hg).

Uuring koosnes 3 visiidist. Ravi efektiivsust ja ohutust uuriti 8nädalase ravi käigus. Uuritavaks ravimiks oli lisinopriil (Diroton). Ravimit manustati annuses 10 mg 1 kord päevas hommikul 4 nädala jooksul. II visiidil (4 nädalat pärast ravi algust) mõõdeti vererõhku ja pulsisagedust. Kui vererõhu ohjamist ei olnud saavutatud (RR üle 140/90 mm Hg), suurendati lisinopriili annust 20 mg-ni 1 kord päevas hommikul.

Kõigil kolmel visiidil mõõdeti juhtival käel vererõhku vastavalt Eesti hüpertensioonijuhistele (7, 8) ja pulsisagedust. Esimesel (enne ravi alustamist) ja kolmandal (pärast 8nädalast raviperioodi) visiidil pandi haigele 24 tunniks peale ööpäevane vererõhu monitor ABPM-O3 (Meditech). Pärast aparadi mahavõtmist mõõdeti monitori mõõtetulemuste veri-

fitseerimiseks vererõhku ja pulsisagedust veel kord. Kõik ravimi kõrvaltoimed dokumenteeriti.

Andmete statistiline analüüs tehti standardsete meetoditega keskmiste ja standardhälbe arvutamiseks. Eri-nevuste olulisust hinnati Studenti t-testi ja χ^2 -ruudu abil. P väärtust <0,05 peeti statistiliselt usaldusväärseks.

Tulemused ja arutelu

Lisinopriil ööpäevases annuses 10 mg langetas oluliselt arteriaalset vererõhku. Süstoolne rõhk langes 4nädalase ravi käigus keskmiselt 14,2 mm Hg ja diastoolne vererõhk 9,4 mm Hg. Arstikabinetis mõõdetud vererõhu ja pulsisageduse tulemused on esitatud tabelis 1.

Vererõhu langust täheldasime kõigil uuringu-patsientidel. Piisavaks (vererõhk alla 140/90 mm Hg) ei osutunud tulemus 41 patsiendil, kellele suurendati lisinopriili annust 20 mg-ni. Pärast 8nädalast ravi oli nii süstoolne kui ka diastoolne vererõhk veelgi alanenud ja vererõhu ohjamise saavutasime 43 patsiendil (66,2%). Vererõhu languse statistiline usaldusväärsus oli nii süstoolse kui ka diastoolse rõhu osas enam väljendunud 8nädalase ravi järel ($p < 0,01$) võrrelduna p väärtusega

Tabel 1. Kabinetis mõõdetud vererõhkude muutumine lisinopriilravi käigus (keskmine \pm SD)

Näitajad	Enne ravi	Pärast 4nädalast ravi	Pärast 8nädalast ravi
Süstoolne arteriaalne vererõhk (mm Hg)	161,3 \pm 13,0	147,1 \pm 14,0*	142,3 \pm 14,9**
Diastoolne arteriaalne vererõhk (mm Hg)	95,7 \pm 9,9	86,3 \pm 7,7*	84,5 \pm 7,1**
Pulsisagedus (l/min)	73,9 \pm 11,4	70,5 \pm 9,0	71,6 \pm 9,4

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Tabel 2. Ööpäevase vererõhu monitooringu näitajate muutumine lisinopriilravi käigus (keskmine \pm SD)

Näitajad	Enne ravi	Pärast 8nädalast ravi
Ööpäevane keskmine süstoolne vererõhk (mm Hg)	140,4 \pm 11,7	130,8 \pm 15,1*
Ööpäevane keskmine diastoolne vererõhk (mm Hg)	82,7 \pm 8,8	74,1 \pm 11,7*
Ööpäevane keskmine pulsisagedus (l/min)	67,7 \pm 14,0	68,3 \pm 8,0
Päevaperioodi keskmine süstoolne vererõhk (mm Hg)	145,2 \pm 11,1	137,0 \pm 14,9*
Päevaperioodi keskmine diastoolne vererõhk (mm Hg)	86,6 \pm 9,9	78,0 \pm 11,5*
Päevaperioodi keskmine pulsisagedus (l/min)	74,0 \pm 9,7	74,5 \pm 9,1
Öine keskmine süstoolne vererõhk (mm Hg)	130,4 \pm 15,9	123,5 \pm 16,1*
Öine keskmine diastoolne vererõhk (mm Hg)	74,1 \pm 9,9	71,0 \pm 13,3
Öine keskmine pulsisagedus (l/min)	64,0 \pm 5,0	64,2 \pm 7,0
Süstoolne DI	10,2 \pm 6,7	10,5 \pm 7,2
Diastoolne DI	14,4 \pm 5,9	14,5 \pm 8,6

* $p < 0,05$

DI – selgitus tekstis

4nädalase ravi järel ($p < 0,05$). Pulsisagedus ravi käigus oluliselt ei muutunud.

Arteriaalse hüpertensiooni raviefektiivsuse määramisel kasutatakse üha enam ööpäevast vererõhu monitooringut (9, 10). Mitmes uuringus on näidatud, et ööpäevane vererõhk korreleerub kabineti-mõõtmiste tulemustest enam elundikahjustuste ja tüsistuste riskiga (11, 12). Vererõhu hommikune kiire tõus on paljudel juhtudel ajuinsuldi ja südameinfarkti vallandavaks teguriks (13). Tänapäevane efektiivne vererõhuravim peab toimima vähemalt 24 tundi.

Lisinopriil on üks ühtlasema toime ja pikema toimekestusega AKE inhibiitoreid. Meie uuring kinnitas selle ravimi ühtlast ja püsivat ööpäevast antihüpertensiivset toimet. Tulemused on esitatud tabelis 2.

Nii ravieelne kui ka päevane keskmine rõhk (145/87 mm Hg) ületas normi (<135/85 mm Hg) ligilähedaselt niisama palju kui ööperioodi keskmine vererõhk (130/74 mm Hg; norm <120/70 mm Hg). Ööpäevane keskmine süstoolne rõhk langes 8nädalase lisinopriilravi käigus keskmiselt 9,6 mm Hg ja diastoolne rõhk 6,6 mm Hg. Mõlemad vererõhulangused olid statistiliselt usaldusväärsed ($p < 0,05$). Oluliselt langesid nii päevane kui ka öine süstoolne rõhk, kusjuures pisut enam väljendunud oli päevaperioodi süstoolse rõhu langus (8,2 mm Hg). Ka diastoolne rõhu langus oli päeval väljendunud kui öösel. Meie uuringud kinnitavad eelnevate publikatsioonide andmeid, mille kohaselt on lisinopriilil hea antihüpertensiivne toime, kusjuures ööpäevane toime on olnud püsivam kui näiteks enalapriilil või kaks korda päevas kasutatud kaptopriilil (14, 15).

Üheks kõige olulisemaks ööpäevase vererõhu monitooringu parameetrikis diagnoosimise aspektist on öine vererõhu langus, mida väljendatakse vastava indeksiga DI (*diurnal index*). $DI = \text{keskmine päevane RR} - \text{keskmine öine RR} / \text{keskmine päevane RR} \times 100\%$. Eriti oluline on see sekundaarse (eriti renaalse) hüpertensiooni diferentsiaaldiagnostikas, mida iseloomustab vähene või puuduv öine vererõhu langus. Antihüpertensiivse ravi efektiivsuse hindamisel tundub DI olevat vähem informatiivne.

Meie uuringu andmetel ei mõjutanud lisinopriil ei süstoolse ega diastoolse DI väärtuseid. Võimalik, et põhjuseks oli uuritud patsientidel keskmise uuringueelse DI normaalne väärtus (norm 10–20%), mis ei kehti igapäevases kliinilises praktikas kaugelgi ka kõigi essentsiaalse hüpertensiooniga haigete kohta.

Ööpäevase ambulatoorse vererõhu uuringud näitasid ka, et vaatamata ulatuslikule vererõhu langusele lisinopriili toimel säilib normaalne vererõhu tsirkaadne dünaamika. Eelnevates ööpäevast monitooringut kasutanud uuringutes erinevate ravimitega on leitud antihüpertensiivse toime olulist vähenemist ööpäeva teisel poolel (16). Ravi foonil esinev hommikune vererõhu tõus, mis on seotud ärkamise ja päevatoimetusteks mobiliseerimisega, oli selles uuringus tunduvalt vähem väljendunud kui enne ravi tehtud monitooringul. See näitab ilmekalt antihüpertensiivse toime püsimist ka enne järgmise päeva lisinopriilitableti võtmist.

Kaks patsienti kaebas ravimi kõrvaltoimena kõha teket. Üks neist katkestas ravi, sest kõha hakkas igapäevast elu segama. Teine kõha kaevanud patsient saavutas väga hea vererõhukontrolli ja enesetunde ega soovinud ravimi võtmist lõpetada. Muid olulisi kõrvaltoimeid lisinopriili saanud patsientidel 8 nädala jooksul ei ilmnenud. Seega on tegemist ohutu ja väheste kõrvaltoimetega vererõhuravimiga.

Kokkuvõte

1. Vererõhu langust täheldasime kõigil uuringupatsientidel. Pärast 8nädalast ravi oli vererõhu ohjamine saavutatud 43 patsiendil (66,2%).
2. Ööpäevane keskmine süstoolne rõhk langes 8nädalase lisinopriilravi käigus keskmiselt 9,6 mm Hg ja diastoolne rõhk 6,6 mm Hg. Oluliselt langesid nii päevane kui ka öine süstoolne rõhk, kusjuures pisut enam väljendunud oli päevaperioodi süstoolse rõhu langus (8,2 mm Hg). Ka diastoolse rõhu langus oli päeval väljendunud kui öösel.
3. Öine vererõhu langus (DI) ei muutunud lisinopriili toimel oluliselt.
4. Kaks patsienti kaebas ravimi kõrvaltoimena kõha teket. Muid olulisi kõrvaltoimeid lisinopriili saanud patsientidel 8 nädala jooksul ei ilmnenud.

Kirjandus

1. Allikmets K, Parik T, Viigimaa M. The renin-angiotensin system in essential hypertension: association with cardiovascular risk. *Blood Pressure* 1999;8(2):70–8.
2. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004;30(6):487–96.
3. Leckie BJ. Targeting the renin-angiotensin system: what's new? *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005;3(1):23–32.
4. Wong J, Patel RA, Kowey PR. The clinical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47(2):116–30.
5. Zawadzka A, Bird R, Casadei B, Conway J. Audit of ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension in practice. *J Hum Hypertens* 1998;12:249–52.
6. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844–51.
7. 2003 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–53.
8. Eesti Hüpertensiooni Ühingu ja Eesti Kardioloogide Seltsi arteriaalse hüpertensiooni juhised. *Vererõhk* 2004;1:12–59.
9. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2003;8(5):181–5.
10. Parati P. Too much of a good thing? A critique of overemphasis on the use of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *J Hypertens* 2002; 20:1917–23.
11. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000;36:894–900.
12. Mancia G, Giannattasio C, Failla M, Sega R, Parati G. Systolic blood pressure and pulse pressure: role of 24-h mean values and variability in the determination of organ damage. *J Hypertens* 1999;17(Suppl):S55–S61.
13. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinay M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401–6.
14. Diamant M, Vincent HH. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 1999;13(6):405–12.
15. Martell N, Gill B, Marin R, Suarez C. Trough to peak ratio of once-daily lisinopril and twice-daily captopril in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12(1):69–72.
16. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC, Pirrelli A. Management of antihypertensive treatment with Lisinopril: a chronotherapeutic approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3(6):269–75.

Summary

The effect of lisinopril on twenty-four hour blood pressure lowering in patients with mild to moderate hypertension.

Background. ACE inhibitors are one of the leading class of drugs recommended for monotherapy or combined treatment of arterial hypertension. According to pharmacodynamic properties, lisinopril does not need liver metabolism for becoming an effective drug and it has an advantage in treatment of hypertensive patients with liver function impairment. Lisinopril has also been demonstrated to have a long term action. However, in most previous studies with lisinopril, 24-hour blood pressure monitoring as the best method to evaluate 24-hour antihypertensive effect was not used. The aim of the study was to evaluate the 24-hour antihypertensive efficacy of lisinopril (Diroton).

Methods. We studied 65 previously untreated patients (39 female and 26 male, mean age 57.7

years) with mild to moderate essential hypertension for 8 weeks in different hospitals in Estonia. Lisinopril (Diroton) was administered 10 mg once daily during 4 weeks. In patients with uncontrolled blood pressure, 20 mg of lisinopril was used for 4 more weeks. Patients with controlled blood pressure received 10 mg of lisinopril throughout the study. Outpatient 24-hour blood pressure monitoring with the use of ABPM-03 monitor (Meditech) was performed before and after 8-week treatment with lisinopril.

Results. Blood pressure decreased from 161.3/95.7 mm Hg to 142.3/84.5 mm Hg ($p < 0.01$). Blood pressure control was achieved in 43 patients (66.2%). There was no significant change in heart rate during the study. Outpatient blood pressure monitoring demonstrated a

decrease in 24-hour systolic blood pressure by 9.6 mm Hg ($p < 0.05$) and in diastolic blood pressure by 6.6 mm Hg ($p < 0.05$). Despite the pronounced blood pressure lowering with lisinopril, normal diurnal variability was sustained. Diurnal index was unchanged after the 8-week treatment with lisinopril. Two patients reported cough. In one of them this side effect was severe and

lisinopril was discontinued. No other significant side effects were reported.

Conclusions. Lisinopril (Diroton) treatment in patients with mild to moderate hypertension has pronounced 24-hour efficacy providing full 24-hour coverage. Lisinopril 10mg to 20 mg once daily was well tolerated. Very few side effects were recorded.

sirje.hansen@kliinikum.ee

Isheemilise insuldi sekundaarne profülaktika

Läbitehtud eluesmane insult tähendab haiguse korduva ataki suurt riski ka siis, kui see on kulgenud kergelt ja haigusnähud on olulisemas osas möödunud. Seetõttu on haiguse sekundaarse profülaktika rakendamine alati põhjendatud. Ainult vähestel juhtudel õnnestub insuldi kordumise riski vähendada kirurgiliste või teiste invasiivsete meetoditega. Seetõttu tuleb rakendada medikamente, mille valik on pidevalt suurenenud ja mille kliinilise efektiivsuse kohta on piisavalt tõendeid. Probleemi on ka eesti meditsiinkirjanduses korduvalt käsitletud (1–4). Hiljuti avaldati ülevaade, kus on kajastatud Saksamaal aktsepteeritud ravijuhiseid ja rõhutatud, et igal isheemilise insuldiga haigel on vaja adekvaatselt hinnata tema kardiovaskulaarsüsteemi seisundit ja sellest tulenevat korduva haigestumise riski (5). Trombotsüütide agregatsioonivalmiduse inhibeerimine on näidustatud enamikul juhtudel, eriti kui oletatakse isheemia arterioogeenset lähet.

Kuigi erinevad kliinilised uuringud on tõestanud tiklopidiini, klopidogreeli ja dipüridamooli efektiivsust, on aspiriin (atsetüülsalitsüülhape) jäänud enim kasutatavaks vahendiks. Antikoagulate (varfariin) kasutatakse kardialse lähtega korduvate embolite profülaktikaks isikutel, kel on tegemist kodade virvendusest tingitud absoluutse arütmiaaga. Pikaajalised uuringud on siiski näidanud nendest tingitud hemorraagiliste tüsistuste ohtu, eriti väga vanadel isikutel. Kõigi antitrombootiliste vahendite tõhusus oleneb eelkõige sellest, kas patsiendid täidavad järjekindlalt ravijuhiseid (*compliance*). Väga oluline on ka suurimate kardiovaskulaarsüsteemi seisundist tingitud riskitegurite (arteriaalse hüpertensiooni) ning ainevahetuslike mõjurite (diabeet, hüperkolesteroleemia) adekvaatne käsitlemine. Hiljutised kliinilised uuringud on toonud esile statiinide positiivse toime isheemilise insuldi sekundaarses profülaktikas (5).

Kirjandus

1. Kõrv J, Roose M, Lüüs S-M, Haldre S, Kreis A. Insuldi käsitlemisjuhend. Eesti Arst 2001;80:546–53.
2. Kõrv J, Roose M. Isheemiline insult. Lege Artis 2001;4:5–8.
3. Kõrv J, Roose M. Aspiriin ja isheemilise insuldi sekundaarne preventioon. Eesti Arst 2003;82:501–6.
4. Kaasik A-E. Ajuinsult – tõsine meditsiiniline ja sotsiaalne probleem. Eesti Arst 2004;83:569–72.
5. Koennecke HC. Secondary prevention of stroke: a practical guide to drug treatment. CNS Drugs 2004;18:221–41.