

# Kliiniline farmakoloogia

## Kliinilise farmakoloogia suvekool 2013\*

4.–6. juulil 2013 toimus Edinburghis Euroopa Kliinilise Farmakoloogia Assotsiatsiooni (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, EACPT, <http://www.eacpt.org/>) suvekool, milles osales 30 lektorit Euroopa riikidest ning 120 kursanti viielt mandrilt. EACPT on juhtiv Euroopa kliiniliste farmakoloogide ühendus, mis pakub haridus- ja teadusinfot ning igal aastal koolitusi rohkem kui 4000 huvilisele kliinilise farmakoloogia teemal. Seekordset suvekooli toetasid Briti Farmakoloogiaselts (*British Pharmacological Society, BPS*) ja Edinburghi Kuninglik Arstide Kolleegium (*Royal College of Physicians of Edinburgh*). Ürituse programmi seadsid kokku professorid David Webb ja Simon Maxwell, kellest viimane esines ka Eestis konverentsil „Kliinik 2012“ ettekandega kliiniliste farmakoloogide väljaõppest Ühendkuningriigis. Suvekooli programm sisaldas ettekandeid ja seminare kliinilise farmakoloogia eri aspektide kohta suvekooli esinema kutsutud ekspertidelt. Lisaks olid olulisel kohal ka osalejate stendiettekanded ning omavaheliste uute kontaktide loomine. Konverentsi läbivaks teemaks oli baasfarmakoloogia ja toksikoloogia sidumine kliinilise meditsiiniga ehk siirdefarmakoloogia (*translational pharmacology*).

Suvekooli esimesel päeval keskenduti ravimiarenduse uutele arengusuundadele. Räägiti ka genoomikast ja individuaalsest farmakoteraapiast. Teise päeva teemadeks olid ravimite käitlemise sotsiaalne regulatsioon, kliiniline toksikoloogia ja südame-vereringehaiguste ravi. Ürituse viimasel päeval tutvustati uusi meetodeid arteriaalse hüpertensiooni, insuldi ja

pulmonaalhüpertensiooni ravis ning esitati uusi huvitavaid seisukohti ja uuringuid n-ö rohelise käsitluse kohta südame- ja vereringehaiguste ravis ning preventtsioonis.

### Uued suunad arteriaalse hüpertensiooni diagnostikas

Cambridge'i ülikooli professori Morris J. Browni teemaks olid uued suunad hüpertensiooni diagnostikas ja ravis. Aldosteron on neerupealiste kooses, *zona glomerulosa* piirkonna rakkude produtseeritav mineralokortikoid, mis suurendab neerudes naatriumi ja vee reabsorptsiooni ning kaaliumi eritumist. Neerupealise adenoomi, mis sekreteerib aldosterooni (tuntud ka kui Conni tuumor), kirjeldati esmalt 1950. aastatel ning nad on harvad hüpertensiooni põhjustajad (diagnoositakse vähem kui 1%-l juhtudest). Paradoksaalselt asub Conni tuumor aga hoopis *zona fasciculata* piirkonnas ning sarnaneb histoloogiliselt kortisooli sekreteerivate rakkudega. Neerupealiste tuumorid on piisavalt suured ning seega hästi diagnoositavad KT-uuringuga.

Kliinilised farmakoloogid Ühendkuningriigi Cambridge'i ülikoolist ja Addenbrooke'i haiglast on teinud hulga uuringuid, mille käigus on leitud neerupealistes *zona glomerulosa* piirkonnas väikseid (läbimõõt alla 1 cm) aldosterooni produtseerivad adenoomid (APA), mis põhjustavad hüpertensiooni, kuid samas ei ole nad oma väiksuse tõttu nähtavad tavalisel KT-uuringul. Arvatakse, et adenoomid võivad olla hüpertensiooni põhjustajaks 5%-l rahvastikust (1). Teadlased näitasid, et 90%-l APA sõlmedest esinevad geenide ATP1A1 ja CACNA1D mutatsioonid, mis suurendavad vastavalt Na<sup>+</sup> ja Ca<sup>2+</sup> liikumist neerupealiste rakkudesse ning stimuleerivad sellega aldosterooni sekretsiooni. ATP1A1 reguleerib NaK-ATPaasi

ja CACNA1D L-tüüpi Ca<sup>2+</sup> ionkanalite tööd. ATP1A1 ja CACNA1D mutatsioonid on leitud vaid *zona glomerulosa* piirkonna rakkudes ning mutatsioonid ise APAd kasvu ei mõjuta. Arvatakse, et adenoomide kasvu soodustavad aldosteroonist sõltumatud geenimutatsioonid (1).

APAsid on võimalik radioloogiliselt visualiseerida kombineeritud positronemissioontomograafia ja kompuutertomograafia (PET-KT) abil. Nende kasvajate standardne diagnoosimine on raske, kuid meetod, mis kombineerib geneetilised uuringud ja PET-KT, võimaldaks kiiresti jõuda arusaamisele, kas patsiendi kõrgeenenud vererõhk võib olla tingitud neerupealistes leiduvatest adenoomidest. Ravi valikmeetod on praegu APAd kirurgiline eemaldamine, mille järel võivad patsiendid täielikult paraneda.

### Uued trombolüütilised ravimid insuldi ravis

Insult on sage invaliidsust põhjustav või surmaga lõppev haigus. Rohkem kui 80%-l juhtudest on tegu isheemilise insuldiga, mis vajab kiiret verevoolu taastamist sulgunud veresoone varustuselal. Prof Gary Ford Newcastle'i ülikoolist tutvustas uusi võimalusi insuldi ravis. Rekombinantset koe plasminogeeni aktivaatorit (rt-PA, nt alteplaas, Actilyse®) on kasutatud alates 1995. aastast, kuid sageli ebaõnnestub trombolüüs ravimi vähese reperfusioonivõime ning kaasneva suure veritsusriski tõttu. rt-PA kasutamise korral on kirjeldatud ka neurotoksilisust, mida seostatakse ravimi mõjuga N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptoritele. Praegu on alteplaas ainuke registreeritud trombolüütikum isheemilise insuldi ravis, kuid käimas on uuringud, et kasutusele võtta uued ja ohutumad ravimid.

Tenekteplaas (rt-PA-TNK, Metalyse®) on alternatiivne ravim

trombolüüsi korral ning senised uuringud on näidanud rt-PA-TNK suuremat spetsiifilisust fibriini suhtes ja paremat reperfusioonivõimet võrreldes rt-PA-ga. Praegu on käimas 3. faasi uuringud, kus võrreldakse tenekteplaasi (rt-PA-TNK) ja rt-PA efektiivsust trombolüüsil insuldi korral. Praegu on tenekteplaasil registreeritud näidustusi vaid müokardiinfarktiga haigete trombolüütilises ravis.

Kõige suuremat spetsiifilisust fibriini suhtes on kirjeldatud aga desmoteplaasil, millega toimuvad samuti 3. faasi uuringud raviefektiivsuse hindamiseks insuldi ravis. Uuritakse desmoteplaasi manustamist, kui sümptomite tekkest on möödas 3–9 tundi ja kui haigus on põhjustatud veresoone oklusioonist või kõrge astme stenoosist. Nii desmoteplaasi kui ka tenekteplaasi efektiivsust insuldi ravis on kirjeldatud esimest korda 2005. aastal, kuid kumbagi ravimit pole sellel eesmärgil kasutusele võetud, sest seni pole piisavalt uuringuid tehtud ning tehtud uuringute maht on olnud on liiga väike, et anda suure usaldusväärsusega ravisoovitusi. Tenekteplaasi ja desmoteplaasi kasutusele võtmine lubaks esmaste andmete alusel trombolüüsi teha isegi siis, kui sümptomite tekkest on möödas 6–9 tundi (rt-PA-d kasutatakse trombolüüsiks, kui sümptomite tekkimisest on möödnud alla 4,5 tunni) (2).

### Anorgaanilised nitraadid südame- ja vereringehaiguste ravis

Professor Amrita Ahluwalia William Harvey Instituudist rääkis rohelisest käsitlusest südame-vereringehaiguste ravis. Rohelised lehed (nt

spinat, brokoli, kapsas, lehtsalat jt) sisaldavad suures koguses anorgaanilisi nitraate ( $\text{NO}_3^-$ ). Punapeedimahl on üks rikkamaid anorgaanilise nitraadi allikaid, mis sisaldab  $22,4 \pm 3,8$  mmol/l nitraate, kuid üksnes alla 50 nmol/l nitriteid. 25% nitraatidest osaleb enterosalivaarsetes tsirkulatsioonides, mille käigus muudetakse nitraadid suuõõnes anaeroobsete bakterite (peamiselt gramnegatiivsete *Veillonella spp.* ja grampositiivsete *Actinomyces spp.*) toimel nitrititeks ( $\text{NO}_2^-$ ).

Organismi hüpoksiaseisund ja atsidoos stimuleerivad nitrititest NO produktsiooni. NO on aga tugev vasodilataator ning toimib trombotsüütide agregatsiooni pärssivalt, aidates omakorda langetada vererõhku ja kaitstes organismi kardiovaskulaarsete haiguste eest. Hiljutised uuringud näitasid, et 5,5 mmol nitraatide tarbimisel langeb süstoolne vererõhk maksimaalselt  $5,4 \pm 1,5$  mm Hg, samas ei esinenud märkimisväärset diastoolse vererõhu langust. Vererõhu langus sõltub annusest, s.t suuremas koguses anorgaaniliste nitraatide tarbimine langetab vererõhku enam (3). Trombotsüütide agregatsiooni pärssimine on seotud trombotsüütide P-selektiini ekspressiooni vähenemisega ja cGMP taseme suurenemisega. Trombotsüütide reaktiivsuse muutusi on täheldatud tervetel meestel, kuid mitte naistel (4).

Suuõõne baktereid on sageli seostatud pigem negatiivse mõjuga tervisele: bakterid põhjustavad halitoosi ja kaariese teket, periodontiiti või soodustavad isegi südame- ja vereringehaiguste teket. Märksa vähem on räägitud aga suuõõne bakterite positiivsest mõjust. Prof Ahluwalia näitas uuringutega, et antibakte-

riaalse suuvee kasutamine hävitab suus baktereid ning sellega väheneb nitritite teke kuni 90% ( $p < 0,001$ ) ja plasma nitritite kontsentratsioon 25% ( $p = 0,001$ ). Suuvee kasutamisel märgati süstoolse vererõhu tõusu 2–3,5 mm Hg. Kuigi vererõhu tõus tundub väike, suurendab süstoolse vererõhu tõus 2 mm Hg hinnanguliselt suuremat isheemilisse südamehaigusesse ja insulti 7–10%. Oluline on nitrititerohke sülje allaneelamine ja mitte väljasülitamine (5). Praegu on pooleli mitmed uuringud, et selgitada, kas soovitada patsientidele süüa rohkem rohelisi lehti või juua iga päev 250 ml punapeedi mahla, et vähendada haigestumist kardiovaskulaarsetesse haigustesse.

### KIRJANDUS

1. Azizan EAB, Poulsen H, Tuluc P, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nature Genetics* 2013;45:1055–60.
2. Röther J, Ford GA, Thijs VNS. Thrombolytics in acute ischaemic stroke: historical perspective and future opportunities. *Cerebrovascular Disease* 2013;35:313–9.
3. Kamil V, Milsom AB, Okorie M, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans. *Hypertension* 2010;56:274–81.
4. Velmurugan S, Kamil V, Ghosh SM, et al. Antiplatelet effects of dietary nitrate in healthy volunteers: Involvement of cGMP and influence of sex. *Free Radical Biology and Medicine* 2013. pii: S0891-5849(13)00312-2.
5. Kamil V, Haydar SMA, Pearl V, et al. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radical Biology and Medicine* 2013;55(C):93–100.



**Madli Pintson** – TÜ Kliinikumi sisekliinik, TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut  
madli.pintson@gmail.com

\* Artikli autori osavõttu üritusest toetas Eesti Nooremarstide Ühendus oma koostööstipendiumiga.