

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

nr 19

Sõltumatu väljaanne

Sisujuht

Rasedusaegne hüpertensioon	129
Epidemioloogia ja klassifikatsioon	129
Ravi põhimõtted	130
Kroonilise hüpertensiooni ravi	130
Rasedusaegse hüpertensiooni ja pre-eklampsia ravi	130
Pre-eklampsia profülaktika	131
Krampide profülaktika, eklampsia ravi	132
Ravimid	133
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid - südame- veresoonkonna haigused ja rinnanäärme kasvaja	135

RASEDUSAEGNE HÜPERTENSIOON

Rasedusaegse hüpertensiooni erinevad vormid on arenenud maades naise surma põhjuseks 20% rasedusaegsetest surmajuhtudest (eklampsia 2% juhtudest, pre-eklampsia põhjustab surma sagedusega 0,03%). Hüpertensioon rasedal on 18% loote ja vastsündinu surma põhjuseks. Nende andmete alusel on mõistetav rasedusaegse hüpertensiooni varajase diagnoosimise ja ravi vajadus.

EPIDEMIOLOOGIA

Krooniline hüpertensioon esineb 1...2% rasedatest. Enamusel juhtudest vereringe kohandub rasedusega, kuid umbes 15% kroonilise hüpertensiooniga rasedatest tekib pre-eklampsia.

Rasedusaegset hüpertensiooni esineb 4...5% naistest ja neist viiendikul võib hüpertensioon pärast sünnitust taastekkida.

Pre-eklampsia esineb umbes 2% rasedatest naistest ning enamusel juhtudest esimese raseduse puhul.

KLASSIFIKATSIOON

Krooniline hüpertensioon esineb juhul, kui kõrgeenenud vererõhk avastatakse enne 21-st rasedusnädalat ning vererõhk jääb kõrgeks ka pärast sünnitust. Kui enne 21-st rasedusnädalat esineb ka proteiinuuria, on alust oletada mõne kroonilise neeruhaiguse olemasolu.

Hüpertensiooni või proteiinuuriat, mis tekivad raseduse (tavaliselt pärast 20ndat rasedusnädalat), sünnituse või sünnitusejärgse perioodi ajal ilma

proteiinuuriata eelnevalt normotensiivsetel naistel, klassifitseeritakse järgmiselt:

- Rasedusaegne hüpertensioon (mööduv hüpertensioon) ilma proteiinuuriata.
- Rasedusaegne proteiinuuria ilma hüpertensioonita.

Pre-eklampsia s.o. hüpertensioon ja märkimisväärne proteiinuuria, mis tekivad pärast 20ndat rasedusnädalat. Pre-eklampsia on süsteemne vaskulaarne haigus, mil vasokonstriksioon võib esineda platsentas, neerudes, maksas, kopsudes ja ajus. Vasokonstriksioon põhjustab suurenenud vastupanu verevoolule ning sellega arteriaalse rõhu tõusu. Pre-eklampsia erivorm, millega kaasnevad rasked organkahjustused, on HELLP sündroom (*Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*).

Eklampsia all mõistetakse krampe, mis tekivad raseduse ja sünnituse ajal või sellele järgneva 2 nädala jooksul ning mille tekkepõhjuseks ei ole teised ajufunktsiooni häired, nt epilepsia või ajuhemorraagia.

DIAGNOOS

Vererõhu mõõtmine. Rasedusaegse hüpertensiooni diagnoosi kriteeriumiks on süstoolse vererõhu väärtused ≥ 140 mmHg (või rasedusaegne tõus ≥ 30 mmHg) ja diastoolse vererõhu väärtused ≥ 90 mmHg (või rasedusaegne tõus ≥ 15 mmHg), mida mõõdetakse kahel erineval korral (vähemalt 4-tunnise vahega). Kui süstoolne vererõhk on ≥ 160 mmHg ja/või diastoolne ≥ 110 mmHg, on tegu raske hüpertensiooniga.

Proteinuuria. Uriini valgusisaldus võib raseduse ajal kolmekordistuda (150 mg/l). Tähelepanu ja täiendavaid uuringuid nõuab proteinuuria, kui 24 tunni uriinis on proteiini vähemalt 300 mg/l.

Pre-eklampsia kliinilised sümptomid. Pre-eklampsiale viitavad lisaks hüpertensioonile ja proteinuuriale ka peavalu, nägemishäired, iiveldus, kõhuvalu. Ükskõik milline eelnevalt nimetatud sümptomitest nõuab patsiendi hoolikat läbivaatust ja täiendavat uurimist.

Umbes 80% normotensiivsel rasedal naisel esinevad tursed, mistõttu tursed ei ole pre-eklampsia diagnostiliseks kriteeriumiks. Tähelepanu nõuab kehakaalu kiire suurenemine teise trimestri lõpus ja kolmanda alguses, samuti näoturse, mis võib olla areneva pre-eklampsia tunnusteks.

Pre-eklampsia kahtlusel vajalikud laboratoorsed uuringud on hemoglobiini sisalduse, hematokriti, trombotsüütide arvu, seerumi kusihappe ja kreatiniini sisalduse ning maksa transaminaaside aktiivsuse määramine.

RAVI PÕHIMÕTTED

Skandinaavias on viimasel ajal hakatud kasutama vähem antihüpertensiivseid ravimeid. Medikamentooset ravi vajavad kindlasti patsiendid, kellel diastoolne vererõhk on ≥ 100 mmHg.

Ravi eesmärgiks on vähendada hüpertensioonist tingitud komplikatsioonide (ajuhemorraagia, südamepuudulikkus, kopsuturse, püsiv neerukahjustus, koagulatsioonihäired) tekkesagedust.

Kasutatavad ravimid ei paranda platsentaarset tsirkulatsiooni ja ei soodusta seetõttu ka loote kasvu. Lisaks sellele ei väldi antihüpertensiivsed ravimid pre-eklampsia teket ning ei mõjusta juba olemasolevat pre-eklampsiat. Puuduvad tõendid selle kohta, et vastavad ravimid pikendaks raseduse kulgu ning mõjuks lapsele soodsalt.

Ravimite kasutamisel tuleb alati arvestada kõrvaltoimete võimalikkusega nii emal kui lootel.

KROONILISE HÜPERTENSIOONI RAVI

Naised, kellel on hüpertensioon (või haigus, mis võib raseduse ajal põhjustada hüpertensiooni) ja kes soovivad rasestuda, peavad eelnevalt konsulteerima arstiga, arutlema raseduse ajal kasutatavate ravimite ning vajalike loote ja naise jälgimismeetodite üle.

Kuna vererõhk normaalselt raseduse ajal langeb, siis kroonilise hüpertensiooniga naistel, kellel muidu on tervis korras, võib ravimite kasutamise vajadus väheneda või kaduda.

Medikamentoosse ravi vajadus sõltub lisaks vererõhule ka kaasnevate sümptomite olemasolust või puudumisest. Näiteks regulaarsel kontrollil leitud diastoolne vererõhk 100...150 mmHg võib muidu tervetel naistel jääda medikamentoosse ravita. Kuid diastoolne vererõhk 90...95 mmHg eelneva neeruhaiguse või olemasoleva organkahjustusega (nt vasaku vatsakese hüpertroofia, mikroalbuminuuria, reetina muutused) vajab medikamentooset ravi.

Raseduse ajal tuleb lõpetada ravi AKE inhibiitorite või angiotensiin II retseptorite antagonistidega. Beeta-adrenoblokaatoreid (välja arvatud pindolool, labetalool) ei tohi kasutada. Kaltsiumikanalite blokaatoreid ei tohi kasutada raseduse esimesel trimestril.

Kasutatavad ravimid on metüüldopa, pindolool, labetalool, kaltsiumikanalite blokaator, tiasiiddiureetikum või väikestes annustes lingu-diureetikum.

RASEDUSAEGSE HÜPERTENSIOONI JA PRE-EKLAMPSIA RAVI

Rasedusaegse hüpertensiooniga naised, kellel korduvatel mõõtmistel on süstoolne vererõhk ≥ 140 mmHg ja/või diastoolne rõhk ≥ 90 mmHg, peavad olema spetsialisti (günekoloogi) järelevalve all.

Medikamentoosne ravi on näidustatud nendel, kellel süstoolne vererõhk on ≥ 170 mmHg ja või diastoolne rõhk ≥ 110 mmHg või kui vererõhk on madalam, kuid

esineb sümptomaatiline hüpertensioon (palpitatsioonid, peavalud). Sümptomaatilise hüpertensiooni korral peab kahtlustama pre-eklampsiat.

Rasedusaegse hüpertensiooniga naised võivad olla ambulatoorsel ravil.

Pre-eklampsiaga patsiendid tuleb kohe hospitaliseerida sünnitusosakonda, kus on võimalus ema ja loote seisundi monitooringuks. Patsiendid peavad puhkama, kuid voodis lamamine ei anna paremaid ravitulemusi.

Kerge ja keskmise raskusega pre-eklampsia korral on vajalik pidev jälgimine, kuid ravi ei ole tavaliselt vajalik.

Raske pre-eklampsia korral on süstoolne vererõhk ≥ 160 mmHg, diastoolne rõhk ≥ 110 mmHg ja/või esineb proteiinuuria (≥ 3 g/24 tunni uriinis) või kõrgeenenud vererõhk ja proteiinuuria koos organpuudulikkuse nähtudega.

Sünnitus on sel juhul praktiliselt ainsaks ravivõtteks. Sageli taandub hüpertensioon kiirelt pärast platsenta sünnitamist, kuid vererõhu normaliseerumine võib võtta aega ka päevi ja nädalaid. Kuna pärast 34ndat rasedusnädalat on sünnitusega seotud oht lapsele väiksem, võivad halvasti ravile alluva pre-eklampsiaga naised sünnitada.

Kui rasedus on väiksem (st alla 34nda rasedusnädala), peab loote ja ema seisundit jälgima. Raske pre-eklampsia korral võib sünnitus osutada vajalikuks ka enne 34ndat rasedusnädalat. See on sünnitusarsti ja pediatriline otsustada. Sellises situatsioonis tuleb enne sünnitust manustada glükokortikosteroide, et kiirendada loote kospude arengut. Sünnituse edasilükkamiseks ei saa antihüpertensiivset ravi pikaajaliselt rakendada.

Rasedusaegse hüpertensiooni ja pre-eklampsia ravi on sarnased.

Antihüpertensiivse ravi eesmärgiks on vähendada emal aju hemorraagia tekkeohtu.

Raviga tuleb alustada, kui süstoolne vererõhk on 170 mmHg ja/või diastoolne vererõhk ≥ 110 mmHg ning teised kliinilised sümptomid puuduvad. Kuid ravi tuleks alustada kindlasti nendel naistel, kellel vererõhk on madalam, kuid kaasnevad peavalu, nägemishäired, epigastrilised valud või trombotsütopeenia ja laboratoorsete näitajate alusel dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK).

Vererõhu väga kiiret langetamist tuleb vältida, sest see võib kahjustada loodet.

Ravi eesmärgiks on saavutada diastoolne vererõhk umbes 100 mmHg. Madalama diastoolse vererõhu

korral on oht platsentaarse tsirkulatsiooni halvenemiseks.

Kasutatavad ravimid, mis olemasolevate andmete ja kliinilise kogemuse põhjal ei põhjusta lootel ja emal olulisi kõrvaltoimeid on:

- metüüldopa,
- pindolool,
- labetalool (esmaabiks võib manustada ka veeni),
- kaltsiumikanalite blokaatorid (isradipiin, nifedipiin): tuleks eelistada tablette kapslite asemel, sest kapslitest vabaneb ning imendub toimeaine kiiremini ja võib põhjustada vererõhu järsku langust. Nifedipiini kapsleid võib kasutada esmaabiks. Tuleb meeles pidada, et kombineeritud ravi magneesiumsulfaadiga võib põhjustada vererõhu väga järsku langust,
- kombineeritud ravi beeta-adrenoblokaatorite ja kaltsiumikanalite blokaatoritega,
- dihüdralasiin (esmaabiks veeni).

Vererõhk normaliseerub tavaliselt 6 kuu jooksul pärast sünnitust. Kuid hüpertensiooni risk edasises elus säilib ning neid naisi tuleb hoiatada, et nad edaspidi kontrolliksid oma vererõhku vähemalt kord iga 2 aasta järel.

PRE-EKLAMPسيا PROFÜLAKTIKA

Aspiriin. Pre-eklampsia korral puudub tasakaal tugeva vasokonstriktor tromboksaan A II ja vasodilataator prostatsükliini vahel. Seda peetakse üheks põhjuseks, miks tekib vasokonstriksioon ja trombotsüütide agregatsioon. Väikestes annustes (60...75 mg päevas) aspiriini manustamine pärsib tromboksaan A II sünteesi rohkem kui prostatsükliini sünteesi. Vähesed uuringud on näidanud, et aspiriin vähendab pre-eklampsia ja loote emakasisesse kasvu pidurdumise esinemissagedust. Kuid seda toimet ei ole kontrollitud uuringutega tõestatud. Siiski on andmeid, et aspiriin vähendab varakult tekkiva raske pre-eklampsia esinemissagedust. Seetõttu võib aspiriini profülaktilisest manustamisest olla abi naistel, kellel on anamneesis varane raske pre-eklampsia, süsteemne erütematoosne luupus, antifosfolipiidsündroom ja krooniline neeruhaigus. Nendel juhtudel tuleks ravi alustada varakult – enne raseduse 20ndat nädalat.

Kuigi aspiriini kasutamist raseduse lõpus pikaajaliselt ja suurtes annustes (500...1000 mg päevas) ei soovitata, sest seda on seostatud arterioosjuha enneaegse sulgumisega lootel, verejooksu ohuga lootel või vastsündinul ja emal, ei ole väikestes

annustes kasutamisel neid kõrvaltoimeid ilmnenud, vähesel määral võib suurenda vereülekanne vajadus emale pärast sünnitust.

Kaltsium. Uuringud hüpertensiooniga rasedatel kaltsiumi kasutamisest on näidanud vererõhku langetavat toimet ja pre-eklampsia esinemis-sageduse vähenemist. Toimet loote emakasisese kasvu pidurdumisele ei ole. Kasutatud annused olid vahemikus 1,5...2 g päevas suukaudselt.

KRAMPIDE PROFÜLAKTIKA, EKLAMPISIA RAVI JA KORDUVATE KRAMPIDE PROFÜLAKTIKA

Siiani puuduvad kindlad kriteeriumid, mis aitaksid välja selgitada naiste kontingendi, kellel pre-eklampsia areneb eklampsia. Krampide profülaktikaks kasutatakse diasepaami või magneesiumsulfaati. Magneesiumsulfaati tuleks eelistada fenütoiinile. Magneesiumsulfaadi annused on profülaktilise kasutamise korral samad mis eklampsia korral (vt allpool). Diasepaami ja magneesiumsulfaadi võrdlevaid uuringuid eklampsia korral ei ole tehtud.

Eklampsia puhul on medikamentoosne ravi vajalik vererõhu langetamiseks, krampide kupeerimiseks ja vältimiseks, analgeesiaks ja mõnikord anesteesiaks. Epiduraal- ja spinaalanalgeesia rakendamisel vaginaalseks sünnituseks või keisrilõikeks langeb tihti ka vererõhk, mistõttu teiste antihüpertensiivsete ravimite annuseid peaks vajadusel kiirelt vähendama. Üldanesteesia korral võib vererõhk tõusta (eriti induksiooni ja endotrahheaalse intubatsiooni ajal). Üldanesteesia vajadusel tuleb lihaskõõlastite (süksametonium, pankuroonium, vekuroonium, atrakuurium) annuseid vähendada.

Krampide kupeerimiseks kasutatakse üldjuhul diasepaami, fenütoiini ja/või magneesiumsulfaati (viimast peamiselt Rootsis, USA-s ja Inglismaal). Laiaulatuslikus kontrollitud randomiseeritud uuringus eklampsiaga patsientidel, kus magneesiumsulfaati võrreldi diasepaami või fenütoiiniga, ilmsid magneesiumsulfaadi eelised viimaste ees (võrreldes teistega vähenes enam krampide taastekke oht, vähenes emade suremus ning võrreldes fenütoiiniga loote haigestumus).

Magneesiumsulfaati on eklampsia raviks kasutatud edukalt USA-s üle poole sajandi, kuid alles 1995 a. tõestati kontrollitud uuringutega, et magneesiumsulfaadi kasutamisel on korduvate krampide tekkesagedus tunduvalt väiksem kui

diasepaami või fenütoiini kasutamisel.

Soomes kasutatakse siiski peamiselt diasepaami ja fenütoiini.

Eklamptiliste krampide tekkimisel manustatakse diasepaami veeni. Sellele järgneb magneesiumsulfaadi infusioon. Magneesiumsulfaadi eeliseks on see, et ravim ei pääri teadvust. Ravi võimaldab stabiliseerida ema homöostaasi ja valmistada sünnituseks, ning sageli osutub võimalikuks vaginaalne sünnitus.

Järgnevalt on toodud Rootsis kasutatav raviskeem eklampsia korral:

1. Krambid: 10 mg diasepaami veeni, samal ajal alustades magneesiumsulfaadi infusiooni. Kui diasepaami ei saa manustada veeni võib kasutada klüsmi.

2. Krampide kordumise profülaktika: boolussüstiks lahjendada 20 ml magneesiumsulfaadi lahust (Rootsis registreeritud *Addex Magnesium* 10 ml/2,46 g = 10 mmol) lahjendada 20 ml 0,9% naatriumkloriidi lahusega ($MgSO_4$ kontsentratsioon valmislahuses 0,5 mmol/ml). Sellest 35 ml (17,5 mmol = 4,3 g $MgSO_4$) manustada aeglase (5...10...15 min) veenisüstina.

Sellele järgneb magneesiumsulfaadi pidevinfusioon, milleks 50 ml magneesiumsulfaadi lahust (50 mmol) lahjendatakse 5% glükoosilahusega kuni 500 ml-ni ($MgSO_4$ kontsentratsioon valmislahuses 0,1 mmol/ml = 0,025 mg/ml). Infusiooni kiirus on 40 ml/tunnis = 4 mmol/tunnis = 1 g $MgSO_4$ /tunnis. Infundeerimist jätkatakse tavaliselt 24 tundi pärast viimast krambihooget ja vähemalt 24 tundi pärast sünnitust. Uus lahus tuleb valmistada iga 12 tunni järel.

3. Krampide taasteke: kui magneesiumsulfaadi infusiooni ajal tekivad krambid, manustada magneesiumsulfaat uuesti boolussüstina (punkt. 2 kirjeldatud meetodil 5...15 min jooksul).

4. Patsiendi jälgimine: jälgimine on vajalik magneesiumsulfaadi toksiliste kõrvaltoimete tekkeohu tõttu (patellaarrefleksi puudumine, hingamise pärssimine, uriinierituse vähenemine). Patellaarrefleksi puudumine ja hingamissagedust tuleb kontrollida esimesel 2 tunnil vähemalt iga 10 minuti järel, hiljem iga 15...60 min järel. Uriini eritumist mõõdetakse tunnis korra.

a) kui patellaarrefleks kaob, tuleb magneesiumsulfaadi manustamine lõpetada. Jälgida hingamisfunktsiooni. Kui patellaarrefleks taastub, võib magneesiumsulfaadi manustamist jätkata, kuid samal ajal tuleb jälgida, et ei esineks hingamise pärssimise nähtusid.

b) kui hingamissagedus on alla 16 korra minutis, peab magneesiumsulfaadi infusiooni peatama. Hingamise toetamiseks anda juurde maskiga hapnikku. Kindlustada vabad hingamisteed. Kui hingamise pärssimine süveneb, manustada antidooti (vt punkt 5). Kui tekib hingamise seiskumine, tuleb intubeerida ja alustada kustliku ventilatsiooniga ning manustada antidooti (vt punkt 5).

c) kui uriinieritus väheneb alla 25 ml/tunnis, kuid magneesiumi toksilisuse nähud puuduvad, tuleb infusiooni kiirust vähendada kuni 0,5 g/tunnis (2 mmol/tunnis). Määrata vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu ning verekaotuse näitajaid.

d) Vajadusel tuleb kontrollida magneesiumi sisaldust seerumis. Magneesiumi terapeutiline sisaldus seerumis on 2...4 mmol/l.

5. Antidoot: Kaltsiumglubionaat 10 ml (9 mg/ml) peab olema alati saadaval. Seda manustatakse aeglase veenisüstina magneesiumsulfaadist põhjustatud hingamispuudulikkuse tekkimisel.

RAVIMID

Metüüldopa. Metüüldopa on tsentraalselt toimiv antihüpertensiivne ravim (tsentraalne alfa-adrenoretseptorite stimulant), mis üle perifeerse vasodilatsiooni langetab vererõhku. Metüüldopal ei ole ilmnenud teratogeenset toimet. Lootel aeglustub mõõduvalt südame löögisagedus ja langeb vererõhk. Vastsündinutel on kirjeldatud hüpotensiooni. Uuringud 7-aastaste lastega, kelle emad said raseduse ajal metüüldopat, ei näidanud mingeid negatiivseid toimeid pikkusele, kehakaalule ja neuroloogilisele arengule. Naisel võivad kõrvaltoimetena tekkida väsimus, pearinglus, suukuivus, posturaalne hüpotensioon. Harvem võivad tekkida kolestaatiline ikterus, hemolüütiline aneemia. Metüüldopat ei tohiks manustada depressiivsete kaebuste anamneesiga naistele, sest meeoleolu langus on üks metüüldopa kõrvaltoimeid. Ravi algul võib metüüldopat manustada 250 mg 3 korda päevas, vajadusel suurendada annust järkjärgult kuni 1 g 3 korda päevas.

Beeta-adrenoblokaatorid. *Selektiivsed beeta-1-adrenoblokaatorid* (metoprolol, atenolol) mõjutavad südame löögisagedust ja südame väljutusmahtu. Teratogeenset toimet ei ole ilmnenud. Atenolooli jt selektiivseid beeta-1-adrenoblokaatoreid, samuti propranolooli on seostatud verevoolu vähenemisega nabaarteris ning sellega seotud pidurdunud loote kasvuga. Seetõttu tuleks vältida

pikaajalist kasutamist ning neid ei tohiks määrata juhul kui kahtlustatakse loote kasvu pidurdumist, mis on tavaline pre-eklampsia korral, sest siis on vähenenud südame löögimaht ning beeta-adrenoblokaatorid vähendavad südame väljutusmahtu ning tulemusena väheneb feto-platsentaarne tsirkulatsioon.

Mitte-selektiivsed beeta-adrenoblokaatorid (propranolol, pindolool, labetalool). Teratogeenset toimet ei ole täheldatud. Pindolool ja labetalool, erinevalt selektiivsetest beeta-1-adrenoblokaatoritest, ei oma olemasolevate andmete põhjal toimet feto-platsentaarsele tsirkulatsioonile.

Labetalooli tavaline annus on 300...600 mg päevas. Labetalooli väiksemat annust saab kasutada koos kaltsiumikanalite blokaatoriga manustamisel.

Kaltsiumikanalite blokaatorid. Dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanalite blokaatoreid on rasedusaegse hüpertensiooni raviks hakatud viimastel aastastel rohkem kasutama. Hüpotensiivne toime seisneb perifeerses vasodilatsioonis. Teoreetiliselt võib kaltsiumikanalite blokaatoritest olla kasu pre-eklampsia puhuse vasokonstriksiooni korral. Kaltsiumikanalite blokaatoreid ei tohi manustada raseduse esimesel trimestril, sest mõnede loomkatsete andmetel võivad nad põhjustada arenguhäireid. Teratogeenset toimet inimestel ei ole ilmnenud. Tavalised kõrvaltoimed emal on ravi alustamisel peavalu ja naha õhetus.

Nifedipiin omab ka tokolüütilist toimet. Nifedipiini kasutamisel võib diabeedihaigetel raseduse ajal suurendada insuliini vajadus. Nifedipiini ja magneesiumsulfaadi kooskasutamine võib olla vajalik eklampsia raviks (uuringute põhjal väheneb krampide, aspiratsiooni-pneumoonia ja järsu hüpotoonia esinemissagedus).

Hüdralasiin. Hüdralasiini toime põhineb perifeersel vasodilatsioonil, mis sümpaatilise närvisüsteemi reflektorse stimulatsiooni tõttu suurendab südame löögisagedust.

Hüdralasiin avaldab veeni manustamisel tugevat hüpotensiivset toimet, mis võib avaldada negatiivset toimet feto-platsentaarsele tsirkulatsioonile. Platsentaarse puudulikkuse korral on vajalik eriline tähelepanu. Kuna hüdralasiini toime saabub kiiresti, kasutatakse teda põhiliselt ägeda hüpertensiooni raviks enne teiste pikema toimealgusega ravimite toime ilmnamist.

Diureetikumid. Pre-eklampsiaga kaasneb sageli

hüpvoleemia, mistõttu diureetikumide kasutamine võib seisundit halvendada. Teratogeenset toimet ei ole kirjeldatud, toimet feto-platsentaarsele vereringele ei ole kirjeldatud. Alternatiivsete ravimite

olemasolu tõttu osutuvad diureetikumid harva vajalikuks näiteks hüpvoleemia ja kopsuturse korral.

Rasedusaegse hüpertensiooni ravis kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite eelised ja puudused

Ravim	Eelised	Puudused (kõrvaltoimed)
Metüüldopa	Lootele ohutu	Emal uimasus, letargia, väsimus, depressioon, harva psühhootilised reaktsioonid, ninakinnisus, positiivne Coombsi test (harva hemolüüs), ikterus
Beeta-adrenoblokaatorid (atenolool, labetalool, metoprolol, pindolool)	Kolmandal trimestril kasutamisel lootele ohutud	Pikaajalisel kasutamisel, eriti raseduse algul, võivad pidurdada loote emakasisest kasvu; emal hingamisteede obstruktsioon, külmad jäsemed, treemor, posturaalne hüpotensioon (labetalool)
Kaltsiumikanalite blokaatorid (nifedipiin, isradipiin)	Efektiivsed	Ei tohi kasutada esimesel trimestril; emal naha õhetus, peavalu, tahhükardia, valu rindkeres, jalgade tursed
Hüdralasiin	Lootele ohutu	Emal naha õhetus, peavalu, tahhükardia
Diureetikumid (tiasiidid)	Lootele ohutud	Suurte annuste kasutamisel hüperurikeemia

AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite antagonistid on vastunäidustatud. Selle rühma ravimid võivad põhjustada lootel neerukahjustusi ja vereloomehäireid.

Magneesiumsulfaat. Magneesiumsulfaat (Eestis registreeritud MAGNESIUM-DIASPORAL FORTE, 320 mg/ml ehk 20 mmol/10 ml, tootja Protina) ei ole antihüpertensiivne ravim, kuid teda kasutatakse eklampsia ravis. Üheks hüpoteesiks on, et magneesiumsulfaat väldib korduvate krampide teket, vähendades neuronaalset ja vaskulaarset kahjustust ja väldib isheemiast tingitud intratsellulaarset kaltsiumi kumulatsiooni. Magneesiumsulfaadi üleannustamisel võib rasedal tekkida hingamise ja südame seiskus. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei mõjusta magneesiumsulfaat patsiendi teadvust. Magneesiumsulfaat eritub neerude kaudu ning tema kontsentratsioon plasmas sõltub neerufunktsiooni seisundist.

Magneesiumsulfaadi infusiooni ajal tunneb patsient tavaliselt soojatunnet ja mõnikord ka ebameeldivat tunnet kurgus. Magneesiumsulfaadi manustamisel võib nii emal kui lapsel tekkida magneesiumi intoksikatsioon (hüpotensioon, hingamise pärssimine kuni hingamise seiskus, südame seiskus). Antidoodina kasutatakse süstitavat kaltsiumipreparaati (nt kaltsiumglubionaat).

Diasepaam. Bensodiasepiine kasutatakse krampide kupeerimiseks eklampsia ja raske pre-eklampsia

ravis. Diasepaam annustes üle 30 mg vähendab vastsündinu adaptatsioonivõimet (hingamise algamise hilinemine, apnoe, hüpotensioon, madal kehatemperatuur, imemisvõime langus). Diasepaam eritub rinnapiima. Eklampsia korral soovitakse ravi alustada diasepaamiga ja seejärel minna üle magneesiumsulfaadi manustamisele. Viimasel ajal on hakatud eelistama magneesiumsulfaati, kuigi kõrvaltoimete esinemissagedus emal ei ole diasepaamist oluliselt väiksem. Diasepaami saanud emade grupis on rohkem lapsi madalamate Apgari näitudega kui magneesiumsulfaati saanud emade grupis.

Diasepaami manustatakse tavaliselt 10 mg korraga veenisüstina, kokku ei tohi manustada üle 30 mg (kõrvaltoimete oht vastsündinul).

Fenütoiin. Fenütoiini kasutatakse epileptilise staatuse ja korduvate krampide korral. Ühekordsel kasutamisel ei põhjusta fenütoiin lootel ja emal olulisi kõrvaltoimeid.

Fenütoiini manustatakse tavaliselt 250...500 mg veeni, seejärel 100 mg-ste annustena, kokku mitte üle 1 g.

KOKKUVÕTE

1. Rasedusaegse hüpertensiooni erinevad vormid on arenenud maades naise surma põhjuseks 1/5 rasedusaegsetest surmajuhtudest.

2. Rasedusaegse hüpertensiooni diagnoosi kriteeriumiks on süstoolse vererõhu väärtused ≥ 140 mmHg (või rasedusaegne tõus ≥ 30 mmHg) ja diastoolse vererõhu väärtused ≥ 90 mmHg (või

rasedusaegne tõus ≥ 15 mmHg).

3. Ravi eesmärgiks on vähendada hüpertensioonist tingitud komplikatsioonide (ajuhemorraagia, südamepuudulikkus, kopsuturse, püsiv neerukahjustus, koagulatsioonihäired) tekkesagedust.

4. Antihüpertensiivsed ravimid ei paranda platsentaarset tsirkulatsiooni ja ei soodusta seetõttu ka loote kasvu. Lisaks selle ei väldi kasutatavad ravimid pre-eklampsia teket ning ei mõjusta juba olemasolevat pre-eklampsiat. Puuduvad tõendid selle kohta, et vastavad ravimid pikendaks raseduse kulgu ning mõjuks lapsele soodsalt.

5. AKE inhibiitorid on raseduse ajal

vastunäidustatud.

6. Krampide kupeerimiseks ja vältimiseks soovatakse kasutada magneesiumsulfaati, millel on eelised diasepaami ja fenütoiini ees (ei põhjusta teadvus hägustumist). Magneesiumsulfaadi toksilised annused võivad põhjustada hingamise ja südame seiskust.

7. Pre-eklampsia korral on põhimõtteliselt ainsaks ravivõtteks sünnitus. Sageli taandub hüpertensioon kiirelt pärast platsenta sünnitamist, kuid vererõhu normaliseerumine võib võtta aega ka päevi ja nädalaid.

Kasutatud kirjandus:

1. Treatment of Hypertension in Pregnancy, Workshop. Drug Information Committee, National Board of Health and Welfare, Sweden, Uppsala; 1997, 1
2. *Avery's Drug Treatment*, 4th Edition, Ed. Trevor M. Speight; Churchill Livingstone, Edinburgh, 1997: 690-694
3. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1998; 35: 415
4. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 6th edition, Ed. Young LY, Koda-Kimble MA, Applied Therapeutics, Inc., Vancouver, USA. 1995: 44/12-44/20
5. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *The Lancet* 1994; 343: 619-27

SUUKAUDSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID - SÜDAME-VERESOOKONNA HAIGUSED JA RINNANÄÄRMEKASVAJA

Kontratseptiivsete meetodite hindamiskriteeriumiks on efektiivsus, sobivus ja kõrvaltoimete vähesus. Hormonaalne kontratseptsioon on kõige efektiivsem rasestumisvastane meetod, millel on siiski teatud juhtudel olulisi kõrvaltoimed. Järgnevalt on analüüsitud mitmeid uuringuid, mis käsitlevad kombineeritud hormonaalsete ja ainult progestageeni sisaldavate rasestumisvastaste preparaatide pikaajalise kasutamisega seotud kõrvaltoimed.

SÜDAME-VERESOOKONNA HAIGUSED

Südame-veresoonkonna haiguste ohtu hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisel on teatud juba üle 30 aasta. Selle aja jooksul on püütud ka vähendada kõrvaltoimete esinemissagedust vähendades hormoonisisaldust tablettides ja luues uusi kombinatsioone.

Kuigi paljudes riikides on tehtud kliinilisi ja epidemioloogilisi uuringuid suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite kahjulike kõrvaltoimete kohta, ei saa siiski alahinnata naise enda tervisliku seisundi ja harjumuste osakaalu juba enne preparaadi tarvitamist, mis koos ravimi kõrvaltoimetega võib kaasa tuua tervisehäireid. Kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole praeguseks veel lõplikult selge.

Kõige väiksem on oht hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamisel

haigestuda südame ja veresoonkonna haigustesse neil naistel, kes on nooremad kui 35 aastat, ei suitseta, kellel ei ole anamneesis südame pärgarterite haigusi ega kõrgenenud vererõhku. Risk haigestuda suureneb tunduvalt üle 35-aastastel naistel ja neil, kes suitsetavad üle 10 sigareti päevas.

Tähtis on ka preparaadi hormoonisisaldus, näiteks etinüülöstradiooli sisaldus vähem kui 50 µg vähendab ka insuldi riski. Süvaveenide tromboosi oht võib suurenedada kolmanda põlvkonna kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide (progestageeni sisaldavad desogestreeeli või gestodeeni) kasutamisel.

Ainult progestageeni sisaldavate rasestumisvastaste preparaatide kasutamise ja südame või tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete seose kohta on informatsiooni vähe, esineb oht süvaveenide tromboosi tekkeks.

Enne uue hormonaalse suukaudse rasestumisvastase ravimi väljakirjutamist piisab tavaliselt naise füüsilisest läbivaatusest, lihtsamate laboratoorsete analüüside läbiviimisest ja anamneesist, et välja selgitada võimalikud vastunäidustused (arteriaalne hüpertensioon, südame või aju veresoonte haigused, süvaveenide tromboos, hüperkolesteroleemia (üle 3 g/l; 7,8 mmol/l), või hüpertriglütserideemia (üle 3 g/l; 3,4 mmol/l), pikaajaline immobilisatsioon, ebataoliselt tugev peavalu kombineeritud hormonaalse rasestumisvastase preparaadi kasutamisel. Suhtelised vastunäidustused on vanus üle 40 aasta, diabeet, vaskulaarsed peavalud, sapiteede düskinees, varikoossed veenilaiendid ja südamerike.

Uuringud on näidanud, et kui katkestada tablettide võtmine, siis haigestumiste sagedus langeb peagi samale tasemele nende naistega, kes ei ole kunagi neid tarvitanud.

RINNANÄÄRMEKASVAJA

Igal naisel on oht haigestuda rinnanäärme kasvajasse ning vanuse kasvades see oht suureneb. 1996 aastal avaldatud meta-analüüs (54 epidemioloogilist uuringut) näitab, et teatud määral suureneb oht haigestuda hormoonsõltuvasse rinnanäärme kasvajasse nende naiste seas, kes tarvitavad või on tarvitanud kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate. Uuring hõlmab väga suuri gruppe pika aja jooksul ja koosneb andmetest naiste kohta, kes tarvitavad kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate või on neid kasutanud viimase 10 aasta jooksul ning naiste kohta, kes ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kunagi kasutanud. Uuring hõlmab rohkem esimese (noretisteroon) ja teise (levonorgestrel) põlvkonna kontratseptiive, kuna kolmanda (gestodeen, desogestrel) põlvkonna hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide

kohta puuduvad veel tagasiulatuva andmed.

Uuringud ainult progestageeni sisaldavate rasestumisvastaste preparaatide kohta baseeruvad väiksemal populatsioonil, mistõttu on ka järeltõttu vähem kui kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamise kohta. Samuti on vähem andmeid süstitava progestageeni kohta, kuid oht peaks tõenäoliselt olema sama kui ainult progestageeni sisaldavate rasestumisvastaste suukaudsete preparaatide kasutamisel.

Läbiuuritud haigusjuhtumitest võib teha järgmisi järeldusi: uuriti 10 000 naist, kes olid kasutanud kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate 5 aastat ning katkestanud 20ndates eluaastates. 10 aasta pärast oli selles grupis üks rinnanäärme kasvaja juht rohkem kui grupis (sama suur), kus neid preparaate ei kasutatud. Kui aga naine oli lõpetanud kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamise 40ndates aastates, tõusis kontrollrühmas haigestunute arv 10 juhuni rohkem, kui naiste hulgas kes ei olnud neid kasutanud.

Kui naine lõpetas hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamise, siis umbes 10 aastat hiljem oli nende naiste statistilised näitajad rinnanäärme kasvaja suhtes sarnased nende naistega, kes ei olnud hormonaalseid suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid tarvitanud.

Kokkuvõtteks võib öelda, et nii oluline ei olegi see, kui kaua on hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutanud, vaid see millal on ravi katkestatud või lõpetatud (st naise vanus sellel ajal). Kasvaja esinemissageduse vähest suurenemist võiks seletada ka sellega, et naised, kes kasutavad hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate, käivad ka sagedamini günekoloogi juures ning varajases staadiumis kasvaja avastamine on seega lihtsam.

Kasutatud kirjandus:

1. *Prescrire International* 1998; **7**: 118-124
2. *British National Formulary*, 1998; **35**: 350-357
3. *Current problems in Pharmacovigilance*. 1998; **24**: 2-3
4. Cynthia L. Williams and George M. Stancel, Estrogens and Progestins. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. Eds Gilman AG, Hardman JG, 1996; 1431-1437
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; **347**: 1713-1727