

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

VI. STROKOVNI SESTANEK SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

ZBORNİK

Nova Gorica, 19. in 20. september 1997

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

VI. STROKOVNI SESTANEK SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

ZBORNİK

Nova Gorica, 19. in 20. september 1997

SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO
PRI SLOVENSKEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

IZVRŠILNI ODBOR

Predsednik: doc. dr. Rok Accetto, dr. med.
Podpredsednik: prim. Borut Kolšek, dr. med.
Tajnik: mag. Primož Dolenc, dr. med.
Blagajnik: mag. Barbara Salobir, dr. med.
Člani: Ludvik Čepar, dr. med.
Ljubica Gašparac, dr. med.
Daroslav Ivaškovič, dr. med.
Igor Praznik, dr. med.
Ksenija Tušek-Bunc, dr. med.
mag. Leopold Zonik, dr. med.

SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO JE REDNI ČLAN SVETOVNE LIGE ZA
HIPERTENZIJO
(WORLD HYPERTENSION LEAGUE)

ORGANIZACIJSKI ODBOR

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.
mag. Primož Dolenc, dr. med.
mag. Jana Brguljan, dr. med.
mag. Barbara Salobir, dr. med.

UREDNIKA ZBORNIKA

mag. Primož Dolenc, dr. med.
doc. dr. Rok Accetto, dr. med.

SPONZORJI SREČANJA

Apollonia
Belupo
Boehringer Mannheim
Eli Lilly
Glaxo Wellcome
JDC
Knoll AG
Krka
Lek
MSD Idea Inc.
Pliva

TISK

Planprint d.o.o., Ljubljana

Zdravniška zbornica Slovenije bo udeležbo na VI. strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo upoštevala pri podaljševanju licence zdravnikom

VI. STROKOVNI SESTANEK SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

PROGRAM

Petek, 19. september

8.00 – 9.00	<i>Registracija</i>
9.00 – 9.30	<i>Otvoritev</i>
9.30 – 9.50	Zdravljenje arterijske hipertenzije včeraj (B. Cibic)
9.50 – 10.10	Zdravljenje arterijske hipertenzije danes in jutri (J. Dobovišek)
10.10 – 10.30	Osnove zdravljenja s kombinacijami antihipertenzivnih zdravil (R. Accetto)
10.30 – 10.40	Razpravljanje
10.40 – 11.00	<i>Premor</i>
11.00 – 11.20	Kombinacije antihipertenzivnih zdravil z diuretiki (B. Kolšek)
11.20 – 11.40	Kombinacije antihipertenzivnih zdravil z blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (A. Žemva)
11.40 – 12.00	Kombinacije antihipertenzivnih zdravil z blokatorji alfa-1 in centralno delujočimi zdravili (J. Dobovišek)
12.00 – 12.10	Razpravljanje
12.30 – 14.30	<i>Kosilo</i>
13.30 – 14.30	<i>Društveni del</i>
14.30 – 14.45	Zdravljenje arterijske hipertenzije po cerebrovaskularnem infarktu (A. Grad)
14.45 – 15.00	Zdravljenje arterijske hipertenzije po miokardnem infarktu (M. F. Kenda)
15.00 – 15.15	24-urno merjenje krvnega tlaka pri otrocih (A. Gregorič)
15.15 – 15.25	Razpravljanje
15.25 – 15.40	<i>Premor</i>
15.40 – 15.55	Načini merjenja krvnega tlaka (J. Brguljan)
15.55 – 16.10	Analiza pogostnosti arterijske hipertenzije in arterijske hipertenzije bele halje v ambulanti splošne medicine v Ptuj (B. Jerkovič)
16.10 – 16.25	Izsledki ankete zdravnikov o hipertenziji 1997 (P. Dolenc, R. Accetto)
16.25 – 16.35	Razpravljanje
16.35 – 16.50	Aktivnost avtonomnega živčnega sistema in diastolična disfunkcija levega prekata pri mladih bolnikih s hipertenzijo (M. Klemenc, I. Kranjec)
16.50 – 17.05	Možnosti odkrivanja in pomen funkcijskih ter morfoloških sprememb žilne stene pri esencialni arterijski hipertenziji (B. Žižek, P. Poredoš)
17.05 – 17.20	Delovna sposobnost bolnika s hipertenzijo (A. Prijatelj)
17.20 – 17.30	Razpravljanje
19.00	<i>Svečana večerja</i>

Na strokovnem sestanku ne bomo kadili!

VI. STROKOVNI SESTANEK SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

PROGRAM

Sobota, 20. september

9.30 – 9.45	Učinek fluvastatina na koronarno aterosklerozo v raziskavi LCAS (M. Kokalj-Kunovar, Novartis)
9.45 – 10.00	Rezultati antihipertenzivnega zdravljenja s fiksnimi kombinacijami zdravil (B. Barbič-Žagar, Krka)
10.00 – 10.15	Zdravljenje hipertenzije s Kornamom (J. Mrak, Lek)
10.15 – 10.30	Nova skupina antihipertenzivnih zdravil (R. Accetto, MSD)
<i>10.30 – 10.45</i>	<i>Premor</i>
10.45 – 11.00	Zdravljenje hipertenzije z moksonidinom (Cynt) (J. Dobovišek, Eli Lilly)
11.00 – 11.15	Poročilo o udeležbi v poletni šoli o hipertenziji (1996) (E. Sajovic)
11.15 – 11.30	Poročilo o udeležbi v poletni šoli o hipertenziji (1997) (J. Brguljan)
11.30	Zaključek sestanka

Na strokovnem sestanku ne bomo kadili!

ABECEDNI SEZNAM AVTORJEV

- doc. dr. Rok Accetto, dr. med.
Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana
- Breda Barbič-Žagar, dr. med.
Medicinsko-farmaceutski center, Krka, d.d., Novo mesto, Dunajska 65, 1001 Ljubljana
- mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.
Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana
- prim. Boris Cibic, dr. med.
Einspielerjeva 5, 1000 Ljubljana
- prim. doc. dr. Jurij Dobovišek, dr. med.
Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana
- mag. Primož Dolenc, dr. med.
Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana
- doc. dr. Anton Grad, dr. med.
Klinični oddelek za nevrologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- doc. dr. Alojz Gregorič, dr. med.
Klinični oddelek za pediatrijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
- Branko Jerkovič, dr. med.
Zasebna ambulanta splošne medicine, Ormoška 2, 2250 Ptuj
- prof. dr. Miran F. Kenda, dr. med.
Klinični oddelek za kardiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- dr. Matjaž Klemenc, dr. med.
Kardiološki oddelek, Splošna bolnišnica Gorica, 5000 Nova Gorica
- mag. Majda Kokalj-Kunovar, mag. pharm.
Novartis Pharma Services Inc., Dunajska 22, 1511 Ljubljana
- prim. Borut Kolšek, dr. med.
Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana
- prof. dr. Igor Kranjec, dr. med.
Klinični oddelek za kardiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- Jana Mrak, dr. med.
Lek d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana
- prof. Pavel Poredoš, dr. med.
Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana
- prim. doc. dr. Anton Prijatelj, dr. med.
Ledine 9, 5000 Nova Gorica
- prof. dr. Aleš Žemva, dr. med., svetnik
Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana
- mag. Bogomir Žižek, dr. med.
Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

SEZNAM KRATIC

24 KT – 24-urni krvni tlak
AD – analogno-digitalni
AH – arterijska hipertenzija
AHA – ameriško kardiološko združenje
ATTMH – študija The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension
AŽS – aktivnost avtonomnega živčnega sistema
CABG – arterijska koronarna premostitev (coronary artery bypass graft)
cGMP – ciklični guanozin monofosfat
DDLp – diastolična disfunkcija levega prekata
DKT – diastolični krvni tlak
EAH – esencialna arterijska hipertenzija
EDRF – endotelijski dejavnik z vazodilatatornim delovanjem
HDFP – študija The Hypertension Detection and Follow-up Program
HKTZ – hidroklorotiazid
HOT – študija Hypertension Optimal Treatment
IM – intima-medija
ISH – Mednarodno združenje za hipertenzijo
JNC – Ameriški združeni nacionalni komite (Joint National Committee)
KT – krvni tlak
LCAS – študija Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study
MRC – študija The Medical Research Council Trial in Mild Hypertension
MRFIT – študija The Multiple Risk Factor Intervention Trial
NF – nizkofrekvenčno območje
NO – dušikov oksid
NTG – nitroglicerín
OKT – na običajen način izmerjen krvni tlak
PRA – plazemska reninska aktivnost
PTCA – perkutana transluminalna koronarna angioplastika
RAA – renin–angiotenzin –aldosteron
SA – spektralna analiza variabilnosti srčne frekvence
SHEP – študija Systolic Hypertension in the Elderly Program
SKT – sistolični krvni tlak
VF – visokofrekvenčno območje
WHO – Svetovna zdravstvena organizacija
ZNF – zelo nizkofrekvenčno območje

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE VČERAJ

Boris Cibic
Einspielerjeva 5, 1000 Ljubljana

Izvleček. Arterijska hipertenzija spada v skupino bolezni, ki so bile opredeljene šele na začetku tega stoletja. Zato je čas od začetkov njenega zdravljenja do sodobnega izredno kratek.

V prispevku so prikazane metode in oblike zdravljenja, ki so jih izvajali evropski in ameriški raziskovalci vse do konca štiridesetih let, ko se začne doba sodobnega konzervativnega zdravljenja vseh oblik te bolezni.

Kratek pregled zgodovine kardiologije in hipertenziologije

Legendarni oče kitajske medicine Shen Nung, ki je živel okrog 2840 - 2700 pr. n. š. je sestavil prvo knjigo o zdravilstvu na Kitajskem z opisom 365 "zdravil", zvečine rastlinskega izvora. Za njim je Huang Ti (okrog 2700 - 2600 pr. n. š.) opisal akupunkturo, moksibustijo¹ in masažo. Že v tistem času so kitajski zdravniki ugotavljali bolezni s tipanjem pulza. Razločevali so 23 vrst. Vedeli so, da srce regulira vso kri v telesu, in da kri nenehno kroži.

Hippokrates (460 - 370 pr. n. š.), oče evropske medicine je opisal simptome in znake številnih bolezni, nekaterih tako natančno, da se skoraj v celoti skladajo s sodobnimi. Še danes so v rabi eponimi succussio hippocratica, digiti hippocratici, facies hippocratica. V spisih Hippokrata pa je malo podatkov, ki se nanašajo na srce, žile ali pulz.

"Anatom" Herophilos iz Kalcedonije (300 pr. n. š.) je prvi opisal arterije in vene. Menil je, da arterije vsebujejo kri ne pa zrak. Štel je frekvenco pulza s klepsidro (peščeno uro). "Fiziolog" Erasistratos iz Kiosa (290 pr. n. š.) je videl v srcu izvor arterij in ven. Predpostavljal je obstoj kapilarnih anastomoz med arterijami in venami.

Po daljši dobi brez pomembnega napredka v poznavanju anatomije in fiziologije kardiovaskularnega aparata si v novejšem času v razmeroma kratkih presledkih sledijo nova in nova odkritja.

Andrea Cesalpino (1519 - 1603), predhodnik Harveya, si je s svojimi izsledki zaslužil spominsko ploščo na rojstni hiši z naslednjo vsebino: "Qui abito Andrea Cesalpino scopritore della circolazione". Njegove ugotovitve so še zelo pomanjkljive. Natančno pa je opisal krvotok William Harvey (1578 - 1657) leta 1528 v svojem delu "Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus".

Stephen Hales (1677 - 1761) je prvi izmeril krvni tlak (KT). Poskuse je delal na pseh in konjih. Svoje izsledke je priobčil leta 1733 v delu "Haemastatics or an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the Blood and Blood-vessels of Animals".

1871 je Ludwig opravil prve meritve krvnega tlaka pri človeku na nekrvavi način s pomočjo kimografa. 1856 je Faivre prvi izmeril krvni tlak pri človeku na krvavi način ob amputaciji noge. 1871 in 1881 je von Basch priobčil rezultate meritev krvnega tlaka pri človeku z živosrebrnim manometrom in z aneroidom.

1896 je Riva Rocci priobčil svojo metodo nekrvavega merjenja krvnega tlaka, ki je še danes v rabi. Avtor je uporabljal manšeto široko 5 cm. Izkazalo se je, da kaže previsoke vrednosti. 1901 je von Recklinghausen uvedel manšeto široko 12 - 13 cm.

¹ Mokska: gorljiva snov iz listin nekaterih vrst pelina, ki raste na Kitajskem in Japonskem (Artemisia moxa). Substanca, gorečo v obliki stročnic ali cilindra, so kitajski zdravniki postavljali na kožo kot repelent (counter irritant).

1939 sta Komiteja za standardizacijo krvnega tlaka pri Ameriškem kardiološkem društvu (AHA) in pri Kardiološkem društvu Velike Britanije in Irske sprejela pravilnik o merjenju krvnega tlaka, ki velja še danes (gl. JAMA, julij 22, 1939).

Dokler ni prišel v rutinsko rabo sfigmomanometer po Riva-Rocciju, so kliniki ocenjevali višino krvnega tlaka po napetosti pulza in po karakterju pulzne krivulje. Na prisotnost visokega krvnega tlaka so sklepali tudi z ugotavljanjem hipertrofije srca na obdukcijah.

Leta 1816 je Laennec izumil stetoskop. Imenoval ga je "pectoriloque". Leta 1819 ga je v svojem delu "Traité de l'auscultation médiante et des maladies des poumons et du coeur" preimenoval v "stetoskop". Pripomoček je v naslednjih letih doživel nekaj modifikacij, je pa ostal "rigidna monoavralna priprava". 1852 je Cammann (1804 - 1863) izumil "biavralni fleksibilni stetoskop z zvoncem". 1894 je Bianchi predstavil stetoskop z diafragmo in ga imenoval "fonendoskop". Sledili so še novi modeli, med zadnjimi in najboljšimi model po Littmannu, po Aubrey Leathamu (za pediatrične namene) in po Harvey-Cephaly-u fonendoskop s tremi glavami.

Za študijske namene so v rabi fonendoskopi z več slušalkami, fonendoskopi z ojačevalniki, itd.

Bright (1789 - 1858) je leta 1827 objavil delo "Report of medical cases" v katerem je predstavil bolnike z obolelimi ledvicami, vodenico in albuminurijo. Bolezenska slika je dobila kmalu eponim "Brightova bolezen". Kmalu za tem so številni raziskovalci ugotovili, da bolezen ponavadi spremlja visok krvni tlak, in da mnogokrat kompletni sliki predhodi doba s samo zvišanim krvnim tlakom. Ugotavljali so tudi, da obstajajo bolezenske slike pri katerih je v ospredju visok krvni tlak s pozno prizadetostjo žil srca, ledvic, možganov. Prvi med njimi je bil Mahomed (1871), ki iz spoštovanja do Brighta ni dal tej ugotovitvi nove oznake. Leta 1889 je za taka stanja Huchard uvedel izraz "Preskleroza", von Basch (1890) "Latentna arterioskleroza", Allbutt (1895) "Senilna pletora", Frank (1911) "Esencialna hipertenzija", Janeway (1913) "Hipertenzivna kardiovaskularna bolezen", Volhard in Fahr (1914) "Benigna in maligna hipertenzija", Allbutt (1915) "Hyperpiesis", Brugsch (1942) "Genuina ali idiopatska arterialna hipertenzija".

Mnenja raziskovalcev o esencialni hipertenziji in o njenem zdravljenju

Dolgoletni, asimptomatski potek esencialne arterijske hipertenzije (AH) pri velikem odstotku bolnikov je v prvih treh desetletjih tega stoletja botroval široko sprejetemu lagodnemu pristopu k zdravljenju te bolezni v njeni asimptomatski fazi, delno tudi zato, ker niso zdravniki razpolagali z zdravili, ki bi bila učinkovita in varna. Nemajhno oviro pri širjenju koncepta nujnosti preventivnega zdravljenja bolnikov s hipertenzijo, so predstavljali splošni zdravniki, ki so v večini imeli odklonilno stališče do pomena zasledovanja vrednosti krvnega tlaka pri posameznih bolnikih. Zdravniki so bili slabi poznavalci bolezni in so zelo neradi merili krvni tlak.

Pri ocenjevanju stopnje bolezni so raziskovalci v prvih desetletjih tega stoletja vedno bolj enotno opredeljevali štiri stopnje bolezni, od prve, v katero so prištevali povsem asimptomatske bolnike z rahlo zvišanim krvnim tlakom (KT), do četrte v katero so uvrščali bolnike s hipertenzivnimi krizami, hipertenzivno encefaloptijo in maligno hipertenzijo ter drugimi najhujšimi zapleti (pljučni edem, možganska kap, srčni infarkt, odpoved ledvic). Pri določanju stopnje bolezni pa je večina raziskovalcev po letu 1939 začela upoštevati klasifikacijo po Keith - Wagener - Barkerju, ki temelji na spremembah na očesnem ozadju.

V tej dobi je farmacevtska industrija doživljala svoj prvi vzpon in brez predaha začela ponujati zdravnikom nova in nova zdravila, od katerih so se mnoga kmalu pokazala kot malo koristna ali nekoristna oziroma celo škodljiva.

Principi zdravljenja so bili naslednji:

- splošni ukrepi,
- medikamentno zdravljenje,

- kirurško zdravljenje,
- fizioterapevtski postopki in termalno zdravljenje,
- zdravljenje z obsevanjem.

Zelo ilustrativen je v pogledu zdravljenja srčnožilnih bolezni podatek iz knjige "H.E. Richter: Grundriss der Inneren Klinik, 2. Auflage, Verlag von Leopold Rost, Leipzig, ki je bila objavljena leta 1853. V knjigi so posvečena obširna poglavja boleznim srca, arterij, ven in kapilar. Avtor pripisuje velik pomen tipanju pulza. Iz pulza sklepa na višino stolpca krvi ter na velikost in hitrost valovanja, ki ga povzroča srce. Pri zdravljenju srčnožilnih bolezni navaja nitroglicerina (NTG), kalomel, repelentna draženja kože, kalijev jodid, svinčev acetat in venepunkcije. Meni, da je digitalis dobro zdravilo, vendar svari pred njegovo široko rabo zaradi njegovega toksičnega delovanja.

Pri splošnih ukrepih zdravljenja od konca prejšnjega stoletja naprej raziskovalci ne skoparijo z navodili za zdrav slog življenja. Velik pomen pripisujejo psihoterapiji. Med ostalim, v večini, odsvetujejo vznemirjati bolnike s točnimi številkami vrednosti krvnega tlaka. Vsi ugotavljajo zelo škodljiv vpliv prekomernih telesnih in duševnih obremenitev. Bolnikom priporočajo dolge nočne počitke, en dan v tednu počitek v ugodnem okolju, redne zmerne fizične obremenitve (sleherni dan lahko hojo - 3 km, zmerno športno dejavnost), v hrani omejitev uživanja maščob in soli, pri debelih hipokalorično hrano, bogato s sadjem in zelenjavo, z veliko omejitvijo soli (manj kot 3 g na dan) in uživanje zmernih količin kave in alkoholnih pijač. Do kajenja so precej tolerantni. Pri navodilih za prehrano je najbolj stroga riževa dieta po Kempnerju, v kateri je manj kot pol grama soli na dan. Ob Kempnerjevi dieti nastopi signifikanten padec krvnega tlaka, vendar ima dieta preveč slabih strani. Bolniki se je hitro naveličajo in dieta ima mnogo hudih stranskih učinkov, kot so astenija, bradikardija, omotice, krči v nogah, mentalna konfuznost, porast dušikovih retentov (pri nefropatih), deficit železa in kalcija. V to poglavje na koncu sodijo še navodila za zdravljenje z domačimi zdravili, med katerimi so česen, semena lubenice, bela omela, baldrijan, vrba, glog, idr.

Medikamentno zdravljenje

Zaradi mnenja, da si hipertenzija in arterioskleroza druga drugo podajata roko in zaradi nejasnosti pri teh dveh boleznih, kar zadeva vzrok in posledico, priporočila za zdravljenje pogostoma zajemajo zdravila proti eni in drugi bolezni.

Poglavje je zelo obsežno. Razdelimo ga lahko na več podpoglavij:

- pomirjevala, uspavala, zdravila proti visceralnim krčem in somatskim bolečinam: barbiturati (Luminalette večkrat na dan 0,015 do 0,05. Phenobarbital 2×0,3 mixtura nervina), papaverin atropin, kloralhidrat, benzilbenzoat,
- vazodilatatorji in hipotenzivi. Natrijev tiocianat. Derivati rženih rožičkov v naraščajočih in padajočih odmerkih po shemah (npr. 3×5 kapljic v naraščajočih odmerkih do 3×30 kapljic na dan in nato navzdol). Zdravilo je tudi v obliki lingvalet, tablet in injekcij. Bromati. Derivati nitroglicerina (nitriti, nitrati) in acetilholina. Ksantinske baze: aminofilin, teofilin, evfilin, teobromin. Benzodioxan. Rutin. Ekstrakti Veratrum viride. Nikotinska kislina,
- sredstva predvsem proti aterosklerozi. Kalijev jodat,
- tkivni ekstrakti (opoterapija). Ekstrakti pankreasa: Angioxyl, Padutin, Vagotonin. Ekstrakti spolnih žlez: estrogeni (Progynon) in androgeni. Ekstrakti ledvic. Razne pirogene substance,
- postopki za zmanjšanje krvnega volumna. Flebotomije, ki morajo biti izdatne, da lahko koristijo (500 - 800 ml), so pa lahko zelo škodljive. Punkcija kožnih edemov s trokarom po Sonesheyu, ali Curschmannovo iglo na zunanji strani goleni. Laksansi, klizme, živosrebrni diuretiki, teobromin, aminofilin. Dnevi posta. V to poglavje spadajo še epistakse,
- zdravila še na preizkušanju (Tirozinaza, Kinoni, Vitamin A, Vitamin E, Metilensko plavilo. Akonitin, inhibitorji monoaminooksidaze), Liquemin (Heparin). Bism. subnitricum. Smole - izmenjalci kationov,
- zdravljenje zapletov:
 - pljučni edem: strofatnin, kisik, evfilin, venepunkcija, morfin,
 - srčna dekompenzacija: živosrebrni diuretik, digitalis,

- ledvična insuficienca: postni dnevi, omejitev živalskih beljakovin, sadje - zelenjava,
 - debelost: flebotomije po 200 - 300 ml večkrat ali ventuze, kure posta, odvajala,
 - hipertenzivne krize: hipnotiki, vazodilatatorji (NTG, Padutin), analgetiki, (kombinirani praški), nitriti (predvsem proti glavobolu),
 - hipertenzivna encefalopatija: lumbalna punkcija (odvzem 10 - 15 ml likvorja), ki so jo po potrebi ponovili po 24 urah, 40 - 50% raztopina glukoze 200 ml, 10% MgSO₄ i.v. (pri roki Ca-glukonat, če pride do depresije dihanja), venesekcije, natrijev pentotal, paraldehyd 2 - 3 cc i.v.,
 - pulzatilni glavoboli pri maligni hipertenziji: plejada ukrepov od dajanja kombiniranih praškov do lumbalne punkcije,
- zdravljenje spremljajočih bolezni.

Kirurško zdravljenje

Veliko razočaranje nad slabimi uspehi zdravljenja visokega krvnega tlaka s splošnimi ukrepi in z medikamenti kljub temu, da jih je bilo na voljo nad 30 vrst je mnoge raziskovalce vzpodbudilo k iskanju novih metod. Zato je prišla prav internistom in kirurgom laboratorijska ugotovitev velikega vpliva simpatičnega živčevja in ledvic na višino krvnega tlaka. Kirurško zdravljenje s simpatikotomijami je najbolj izpopolnil Smithwick. Pri teh posegih kirurg prekine sub- in/ali supradiafragmalne simpatične niti na eni ali na obeh straneh, zvečine v dveh seansah v razdalji 10 dni. Operaterji niso nikakor mogli priti do enotnega stališča, kateri bolniki bi bili primerni za take operacije, katerih bolnikov nikakor ne bi smeli operirati in kako bi omilili stranske učinke po operaciji. Zaradi velikih razlik v uspehih takega zdravljenja ter duševno in telesno zelo travmatizirajočega postopka so simpatikotomije kmalu šle v zaton. Podobno usodo so doživeli parcialne adenektomije in nefromentopeksije. Nefrektomije pa niso sodile v ta program. Nekateri raziskovalci so poskušali zdraviti tudi z novokainizacijo ali alkoholizacijo splanhnikusa, z levkotomijami in z arterio-venskimi fistulami.

Termalno zdravljenje in fizioterapija

Zanesljivo in signifikantno znižanje krvnega tlaka, ki ga pri bolniku dosežemo z relaksacijo in mirnim življenjem so spretno izkoristile termalne ustanove. Dodatno so dokazovali velik vpliv termalnih vod na krvni tlak. Ob neobstojanju učinkovitih zdravil za znižanje krvnega tlaka je gotovo imelo tako zdravljenje strokovno opravičilo.

Med fizioterapevtskimi ukrepi so bile zelo cenjene dihalne vaje, diatermija, darsonalizacija, "svetlobne" kopeli (Lichtbaeder).

Zdravljenje hipertenzije z obsevanjem

Delachaux (1939) je uvedel rentgensko obsevanje karotidnega sinusa, vendar se metoda ni obnesla. Prav tako se ni obneslo zdravljenje z obsevanjem hipofize.

Druga svetovna vojna, ki se je bližala hitrih korakov, je zatekla hipertenziologijo v polnem razmahu diagnostike in terapije. Nastal je nekajletni zastoj. Kmalu po vojni zasledimo v beležnici splošnega zdravnika pri navodilih za zdravljenje AH naslednja zdravila: Hydergin, Apresolin, Ecolid in na koncu seznama opazko "obsoletna".

Ali smo čez noč ovrgli vse kar so nas naučili naši učitelji? Nikakor. Mnogih navodil za zdrav način življenja čas ni povozil. V pozabo je pošla vsa "materia medica", ki je dan za dnem potrjevala, da je medicina bolj umetnost kot znanost.

In katera zdravila so v sodobni medicini kot prva prispevala, da so stara šla v pozabo? Menda so bili ganglijski blokatorji prvi učinkoviti antihipertenzivi s predvidljivim učinkom, žal tudi s hudimi stranskimi učinki. Od teh je danes v rabi samo še trimetafan (Arfonad). Skoraj istočasno z njimi so prišli v klinično rabo simpatikolitiki, npr. guanetidini (Ismelin), periferni direktni vazodilatatorji, npr. hidralazin (Apresolin), alkaloidi Rauwolfie in tiazidni diuretiki. Teh zdravil pa pri "zdravljenju hipertenzije včeraj" nismo predpisovali.

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE DANES IN JUTRI

Jurij Dobovišek

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Izleček - Terapevtski pristop k esencialni arterijski hipertenziji danes obsega ukrepe primarne preventive pri ogroženih skupinah prebivalstva, izboljšanje življenjskega stila in zdravljenje z zdravili. Razvoj zdravljenja z zdravili gre v tri smeri: nova zdravila iz obstoječih farmakoloških skupin, zdravila iz novih farmakoloških skupin in sestavljanje novih fiksnih kombinacij dopolnjujočih se zdravil.

Uvod

Kadar govorimo o zdravljenju arterijske hipertenzije (AH), imamo navadno v mislih simptomatsko zdravljenje esencialne hipertenzije, ki jo ima okoli 90% bolnikov z zvišanim krvnim tlakom. Z njim želimo ne samo znižati krvni tlak, ampak predvsem zmanjšati obolenost in umrljivost zaradi kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih in ledvičnih posledic. Zdravljenje sekundarnih oblik hipertenzije, ki so večinoma hujše, je bolj specifično in včasih vzročno ter zato v pogledu ozdravitve nedvomno uspešnejše. Zdravljenje esencialne hipertenzije mora trajati tako dolgo, dokler obstaja zvečano tveganje za prej omenjene zaplete, to pa je zelo pogosto do konca življenja. Korist antihipertenzivnega zdravljenja je namreč pri vseh kategorijah hipertenzivnih bolnikov do starosti 85 let preverjena.

V današnji terapevtski pristop k esencialni hipertenziji štejemo ukrepe primarne preventive, pravilen življenjski stil in zdravljenje z antihipertenzivnimi in drugimi zdravili. Hipertenzivnega bolnika obravnavamo kot celovit organizem, zato pristop ni usmerjen izolirano v zvišan krvni tlak.

Primarna preventiva AH

S primarno preventivo naj bi preprečevali nastanek bolezni. Kar zadeva AH, je pojem nastal v ZDA, kjer so ugotovili, da se hipertenzija v nekaterih skupinah prebivalstva pojavlja pogosteje kot v drugih. Te skupine so (1):

- tisti z visoko normalnim krvnim tlakom po merilih JNC V (2): 130-139 / 85-89 mm Hg,
- tisti s pozitivno družinsko obremenitvijo z AH,
- Američani afriškega porekla,
- tisti s preveliko telesno težo,
- tisti, ki uživajo preveč soli,
- tisti, ki uživajo preveč alkohola,
- fizično neaktivni.

Pri teh skupinah prebivalstva, od katerih so pri nas zastopane vse razen tretje, so priporočljivi ukrepi primarne preventive. Preverjeno učinkoviti ukrepi so le štirje:

- **omejitev soli v prehrani na 5-6 g na dan,**
- **omejitev uživanja etanola na največ 20-30 g na dan,**
- **normalizacija telesne teže,**
- **zvečanje fizične aktivnosti.**

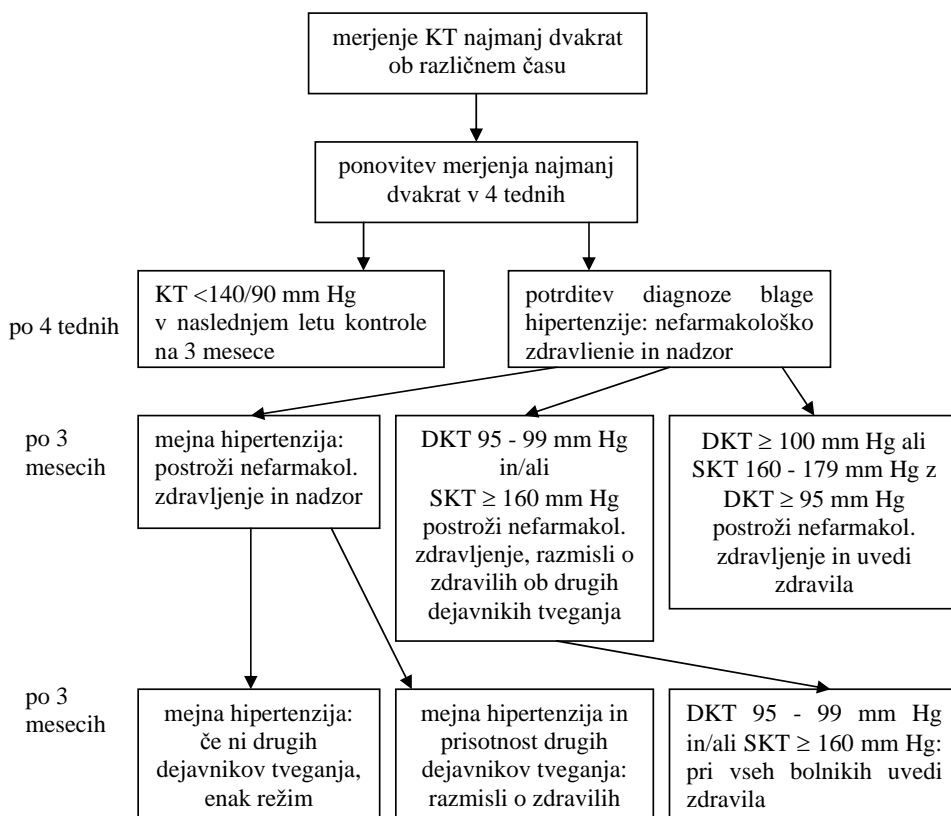
Pravilen življenjski stil

Nefarmakološki ukrepi oz. pravilen življenjski stil je in bo temelj zdravljenja AH. Posebej je poudarjen njegov pomen pri blagi AH (tabela 1), ker te oblike AH po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) in Mednarodnega združenja za hipertenzijo (ISH), v kolikor ni jasnih znakov okvare tarčnih organov in prisotnosti drugih dejavnikov tveganja za aterosklerozo, ne začnemo zdraviti z zdravili (3). Priporočilo WHO/ISH je prikazano na sliki 1. V klinični praksi poizkušamo pri mlajših bolnikih dalj časa vztrajati na dolgoročnem izboljšanju življenjskega stila. Pri starejših

Tabela 1. Razvrstitev hipertenzije po WHO/ISH glede na krvni tlak.

opredelitev hipertenzije	sistolni krvni tlak (mm Hg)		diastolni krvni tlak (mm Hg)
normotenzija	< 140	in	< 90
blaga hipertenzija	140 - 179	in/ali	90 - 104
podskupina mejna hipertenzija	140 - 159	in/ali	90 - 94
zmerna in huda hipertenzija	≥180	in/ali	≥105
izolirana sistolična hipertenzija	≥140	in	< 90
podskupina mejna hipertenzija	140 - 159	in	< 90

Definicija: 140 - 179 in/ali 90 - 104 mm Hg



Opozorilo: prej se je treba odločiti za zdravljenje z zdravili pri bolnikih z večjim tveganjem za kardiovaskularne zaplete ali z že obstoječimi zapleti in pri tistih s krvnim tlakom nad blagim območjem.

Slika 1. Priporočila za zdravljenje blage hipertenzije (WHO/ISH).

bolnikih, ki so neposredneje ogroženi s kardiovaskularnimi in cerebrovaskularnimi zapleti, se za zdravila odločimo prej.

Izboljšanje življenjskega stila obsega **že omenjene ukrepe primarne preventve** in naslednje ukrepe:

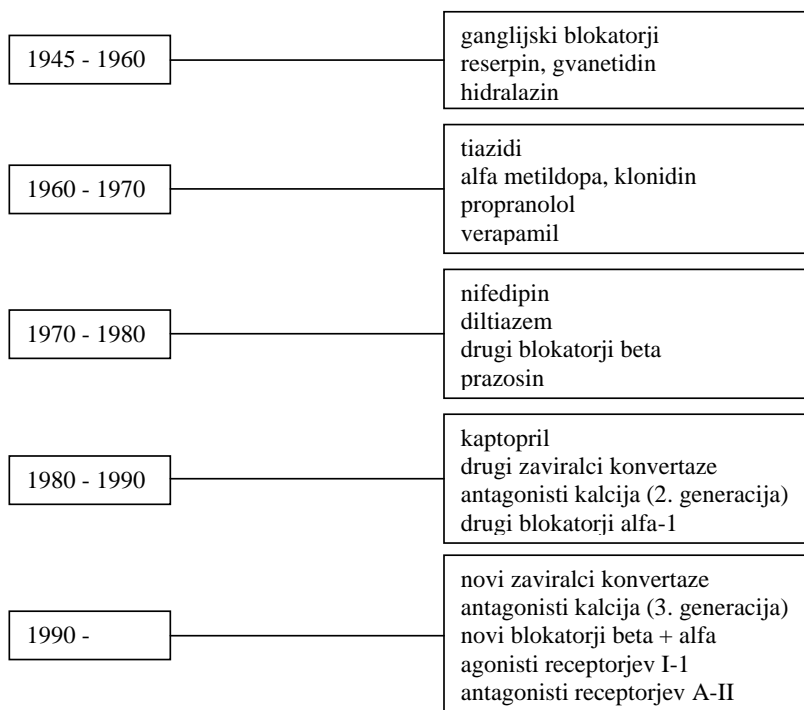
- prenehanje kajenja,
- izogibanje stresu,
- odstranjevanje oziroma zdravljenje presnovnih motenj, ki veljajo za dejavnik tveganja.

Zdravljenje AH z zdravili

Temeljno načelo zdravljenja AH z zdravili je, da je pristop k bolniku strogo **individualen**. Izogibamo se togih shem. Pri izbiri najprikladnejšega zdravila oz. zdravil upoštevamo:

- **etiologijo in stopnjo bolezni (višino krvnega tlaka)**
- **starost in raso bolnika,**
- **prisotnost kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih in ledvičnih zapletov,**
- **prisotnost drugih bolezni, ki utegnejo vplivati na izbiro,**
- **prisotnost drugih dejavnikov tveganja,**
- **pripravljenost bolnika k sodelovanju,**
- **razmerje med koristjo in stroški dolgotrajnega zdravljenja.**

Zdravljenje AH z zdravili poznamo zadnjih 50 let. Naredilo je ogromen napredek. Za razvoj farmakoterapije AH je značilno stalno izboljševanje razmerja med učinkovitostjo in neželenimi učinki v korist prve. Učinkovitost prvih zdravil n.pr. ganglijskih blokatorjev, reserpina, gvanetidina ali hidralazina, ki so danes večinoma opuščeni, ni bila manjša kot je učinkovitost današnjih sodobnih zdravil, neželeni učinki pa so bili pri prvih bistveno pogostejši in hujši. Na tem mestu velja omeniti, da so včasih, kot v primeru opuščanja reserpina prevladala tudi načela marketinga, modnega predpisovanja zdravil in napak v presoji (4). Časovni prerez pojavljanja antihipertenzivnih zdravil je prikazan na sliki 2.



Slika 2. Razvoj antihipertenzivnih zdravil.

Resnični **novosti** devetdesetih let sta dve: ob že prej znanih in malo uporabljanih gvanabenzu in rilmenidinu **uveljavitev agonistov imidazolinjskih receptorjev z moksonidinom** na začetku in **antagonisti angiotenzinskih receptorjev** sredi tega desetletja. Prvi spadajo med centralno delujoča

zdravila, vendar ima moksonidin, ki je zaslužen za to novost, v racionalnih odmerkih bistveno manj neželenih učinkov kot druga centralno delujoča zdravila, če izvzamemo reserpin, ki pa ima poleg centralnih tudi periferne adrenolitične učinke. Še večjo novost predstavljajo antagonisti angiotenzinskih receptorjev (AT 1), ki so z losartanom letos prišli na naše tržišče zdravil. Od njih si ne obetamo le nadomestitve zaviralcev konvertaze v primeru kašlja, ampak postopno tudi vstop med zdravila prve izbire.

V Sloveniji veljajo po veljavnih priporočilih ISH za zdravila prve izbire, t. j. tista, s katerimi začnemo zdraviti AH in jih uporabljamo tudi v monoterapiji, zdravila iz naslednjih petih farmakoloških skupin (5):

- **diuretiki,**
- **blokatorji receptorjev beta,**
- **antagonisti kalcijevih kanalov,**
- **zaviralci angiotenzinske konvertaze,**
- **postsinaptični blokatorji receptorjev alfa-1.**

Drugi antihipertenzivnih zdravil praviloma ne uporabljamo kot prvo zdravilo. Nekatera za to niso primerna, ker jih dajemo samo v kombinacijah n.pr. minoksidil, hidralazin, reserpin. Drugi imajo preveč neželenih učinkov n.pr. klonidin in alfa-metildopa. Vendar tudi tu ni togih pravil. Včasih bomo posegli po fiksni kombinaciji reserpina z diuretikom že na začetku zdravljenja, ali pa v monoterapiji zdravili z moksonidinom ali losartanom, če bolnik slabo prenaša večino zdravil prve izbire.

Vendar v klinični praksi zdravljenje AH že zdaleč ne poteka idealno. Različne epidemiološke raziskave poročajo, da zelo veliko bolnikov opušča zdravljenje že v prvem letu zaradi neželenih učinkov ali neučinkovitosti. Ta delež presega tudi 50%. Nasprotno temu so prekinitve sicer krajših kontroliranih kliničnih raziskav precej redkejše in običajno ne presegajo 10% vključenih bolnikov. Klinična »resnica« v vsakdanji praksi je verjetno nekje vmes med epidemiologijo in raziskavo. Kljub vsemu se zdi, da imajo zdravila, ki jih rutinsko uporabljamo v zdravljenju AH še vedno preveč neželenih učinkov zlasti v večjih vendar še dopustnih odmerkih.

Zdravljenje AH jutri

Obstajajo tri glavne smeri razvoja antihipertenzivnega zdravljenja:

- **sinteza novih, učinkovitejših, varnejših in dolgo delujočih zdravil iz obstoječih farmakoloških skupin,**
- **iznajdbe novih zdravil z drugačnim farmakološkim učinkom, kot ga imajo sedaj uveljavljena zdravila,**
- **nove fiksne kombinacije racionalnih odmerkov učinkovitih in dopolnjujočih se zdravil.**

Odkar so na trg prišli blokatorji receptorjev beta, antagonisti kalcijevih kanalov in zaviralci konvertaze, se paleta ter zdravil nenehno širi. Razvoj gre v smeri zdravil, ki jih odmerjamo enkrat na dan. Pri blokatorjih beta gre za zdravila z istočasnimi alfablokatorskimi lastnostmi, ki so varnejša kot čisti blokatorji beta. Pri kalcijevih antagonistih so to dihidropiridini tretje generacije in antagonisti kanalov T. Hkrati smo priča sintezi vedno novih zaviralcev konvertaze, ki pa ohranjajo neželene učinke značilne zanje. Zato nadaljnji razvoj v tej smeri pri zaviralcih konvertaze verjetno ne bo prinesel pomembnih izboljšav. Ustreznější pot se zdijo novi antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Druga pot je napredna in draga. V tem desetletju so jo začeli antagonisti angiotenzinskih receptorjev. Zaviralci renina so »in vitro« in v poskusih na živalih precej obetali, vendar se v klinični medicini doslej niso obnesli (6). Zaviralci nevtralne endopeptidaze so bili preizkušani že tudi na hipertenzivnih bolnikih, vendar na majhnem številu. Skromni rezultati niso še dovolj prepričljivi in nakazujejo, da bodo morda učinkoviti pri volumsko pogojeni hipertenziji in pri bolnikih z nizko aktivnostjo renina podobno kot diuretiki, vendar ne spodbujajo izločanja renina niti ne povzročajo hipokaliemije in hiperurikemije (6). Agonisti in antagonisti endotelina niso prešli faze poskusov na živalih. Nekateri se ogrevajo za medulipin, snov iz sredice ledvic, ki menda v poskusih veliko obeta.

Najracionalnejša in najcenejša pot so nove fiksne kombinacije racionalnih odmerkov že znanih zdravil. Zelo so primerne za zdravljenje tedaj, ko monoterapija ne zadošča. Imajo več prednosti kot pomanjkljivosti. Pri nas jih je žal premalo, vse pa vsebujejo diuretik. Na razpolago imamo dobro, staro kombinacijo reserpina z diuretikom in ergot alkaloidom, diuretika in alfa-metildope, pindolola in diuretika ter različne kombinacije enalapрила z diuretikom. Pogrešamo fiksne kombinacije blokatorjev beta z dihidropiridini in zaviralcev konvertaze z antagonistami kalcijevih kanalov.

Težko se je odločiti, katera smer je boljša. Potrebne so vse tri. Novosti na vseh treh področjih prihajajo izključno iz velikih multinacionalnih družb. Domača industrija se usmerja v generična zdravila, kar nekateri zagovarjajo iz ekonomskih razlogov, ni pa to smer, ki bi bila strokovno perspektivna.

Sklep

Razmišljanje o zdravljenju AH danes in jutri naj sklenem s prepričanjem, da imamo danes na razpolago pravzaprav veliko različnih antihipertenzivnih zdravil, ki so bolj ali manj učinkovita in varna. Da doživljamo še vedno toliko, čeprav manj kot nekdanje, neuspehov pri zdravljenju hipertenzivnih bolnikov, je vzrok ne v premajhni ponudbi zdravil, ampak v našem preslabem poznavanju klinične farmakologije antihipertenzivnih zdravil in premalo natančni in potrpežljivi obravnavi bolnikov. Novosti so dobrodošle, vendar se uveljavljajo dosti težje kot nekdanje.

Literatura

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National high blood pressure education program working group report on primary prevention of hypertension. Arch Intern Med 1993; 153: 186-203.
2. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153: 152-83.
3. Guidelines Sub-Committee of the WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum from a WHO/ISH meeting. J Hypertens 1993; 11: 905-18.
4. Fraser HS. Reserpine: a tragic victim of myths, marketing, and fashionable prescribing. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 368-73.
5. Žemva A, Accetto R. Esencialna arterijska hipertenzija. In: Keber D, ed. Zdravljenje notranjih bolezni: algoritmi odločanja in ukrepanja. Ljubljana: Med Razgl 1993: 4-3-8.
6. Burnier M, Waeber B, Brunner HR. Renin inhibitors, angiotensin II antagonists and neutral endopeptidase inhibitors. In: Swales JD, ed. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1994: 1128-41.

OSNOVE ZDRAVLJENJA S KOMBINACIJAMI ANTIHIPERTENZIVNIH ZDRAVIL

Rok Accetto

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Izleček - Z uspešnim zdravljenjem esencialne arterijske hipertenzije zmanjšamo umrljivost zaradi kardiovaskularnih in cerebrovaskularnih zapletov. Zato je potrebno poleg znižanja krvnega tlaka potrebno ugodno vplivati tudi na druge dejavnike tveganja za arteriosklerozo. Zdravljenje je doživljenjsko, zato je nujno pri izbiri zdravila upoštevati vpliv zdravila na kakovost življenja, ki ga ima zaradi morebitnih stranskih učinkov. Iz teh razlogov je zdravljenje blage hipertenzije s kombinacijo dveh ali več zdravil v ustrezno manjših odmerkih posameznega zdravila smiselno.

Uvod

Osnovni cilj zdravljenja bolnikov z visokim krvnim tlakom je znižanje krvnega tlaka, saj bomo s tem zmanjšali okvare tarčnih organov, preživetje bo daljše in tudi kakovost življenja bo boljša. Boljše rezultate pričakujemo, če bo krvni tlak uravnan (znižan) preko celega dne vendar ne bo prihajalo do epizod hipotenzije - prenizkega krvnega tlaka. Odgovor na vprašanje, kakšno je torej optimalno zdravljenje hipertenzije poskuša podati raziskava HOT (Hypertension Optimal Treatment). Osnovnemu zdravilu, ki je kalcijev antagonist dodajajo inhibitor konvertaze ali pa blokator beta. Želijo ugotoviti, ali je optimalna vrednost diastoličnega krvnega tlaka res 90 mm Hg, ali je morda manj (85 ali celo 80 mm Hg) (1).

Znižanje krvnega tlaka je torej bistvenega pomena, kar priznavajo po celem svetu. Napotki za izbiro zdravila pa se v različnih okoljih razlikujejo. Kanadsko združenje za hipertenzijo priporoča začeti zdravljenje s 25 mg hidroklorotiazida. (2). V Združenih državah priporočajo 12,5 do 50 mg hidroklorotiazida ali pa blokator beta adrenergičnih receptorjev kot prvi antihipertenzivni zdravili (3). V Evropi pa se strinjamo z Mednarodnim združenjem za hipertenzijo in Svetovno zdravstveno organizacijo, ki v svojih priporočilih dovoljmeta večjo svobodo pri izbiri začetnih antihipertenzivov na osnovi presoje bolnika in presoje zdravila. (4).

Ob tem nas poleg presoje učinkovitosti zdravila vodi tudi možnost stranskih učinkov, ki so največkrat v tesni povezavi z odmerkom zdravila. Največkrat niso le moteči za bolnika, lahko so tudi škodljivi. Tako na primer ustreznega znižanja krvnega tlaka ne bomo dosegli z diuretiki, ne da bi tvegali metabolnih stranskih učinkov. S kombinacijami antihipertenzivov v manjših odmerkih pa dosežemo željeno znižanje krvnega tlaka, možnosti metabolnih stranskih učinkov pa praktično ni (tabela 1).

Vzroki za ugoden učinek kombinacije zdravil

Zdravljenje hipertenzije ni vzročno, saj vzroka esencialne hipertenzije ne poznamo. Pri različnih skupinah bolnikov je učinkovitost zdravil različna - pri nekaterih je npr. kalcijev antagonist bolj učinkovit kot inhibitor konvertaze in obratno. Verjetnost, da bo zdravljenje uspešno z uporabo večjih antihipertenzivnih zdravil, ki imajo različna prijemališča delovanja, je zato večja. Seveda si želimo vedeti, katera skupina bolnikov z arterijsko hipertenzijo bo uspešno zdravljena z določenim antihipertenzivnim zdravilom. Veliko raziskav, ki bi nam dale zanesljive podatke, žal še ni. Še tiste, ki so, pa v glavnem proučujejo le selekcionirane moške (5). Vedeti bi morali, kakšna je učinkovitost zdravljenja z monoterapijo v populaciji, pri posameznih skupinah bolnikov in tudi kakšna je učinkovitost kombinacije ob neuspehu monoterapije. Z raziskavami poskušajo odkriti najustreznejšo kombinacijo (5), vendar na osnovi sedanjih rezultatov lahko rečemo le, da s kombinacijo antihipertenzivov bolj verjetno uspemo znižati krvni tlak pri večjem številu bolnikov kot pri monoterapiji. Na vprašanje, katera kombinacija je najboljša, pa odgovora še ni.

Tabela 1. Kombinacije antihipertenzivnih zdravil.

zdravilo	znižanje KT	Vpliv na metabolizem	Vpliv na lipide	CVI	koronarna bolezen	HLP	ledvica
D	+/-	-	-	+	+/-	?	GFR zn.
BB	+	/	-	+	-	+	?
D + BB	++	-	-	+	-	?+	?
D + ACE	++	/	/	?	?	?+	+
CaC + ACE	++	/	/	?	?	+++	+
CaC + BB	++	/	/	?	?	++	?
BA +	++	/	poz	?	?poz	?+	?

D: diuretiki, BB: blokatorji beta, ACE: inhibitorji konvertaze, CaC: antagonisti kalcijevih kanalov, BA +: kombinacije blokatorjev alfa, CVI - cerebrovaskularni inzult, HLP - hipertrofija levega prekata, GFR - glomerulna filtracija. +: pozitivni učinek, -: negativni učinek, /: indiferentno.

Pogostost stranskih učinkov zdravil je v korelaciji z odmerkom zdravila. Stranski učinki pa so različni pri zdravljenju različnih skupin. Zato pričakujemo, da bo ob istem znižanju krvnega tlaka kot pri zdravljenju z monoterapijo, s kombinacijo dveh zdravil v ustrezno manjšem odmerku posameznega zdravila, manj stranskih učinkov. Npr. metaboličnih neugodnih učinkov diuretikov se lahko izognemo s kombinacijo majhnih odmerkov diuretikov in inhibitorjev konvertaze ali blokatorjev beta.

Različna zdravila imajo različne hemodinamske učinke, in so ob kombinaciji zdravil lahko aditivni. S kombinacijami zdravil izkoriščamo komplementarne lastnosti posameznih zdravil. Diuretiki npr. stimulirajo renin–angiotenzin–aldosteron (RAA) sistem, zato je kombinacija z inhibitorji konvertaze in novejšimi blokatorji angiotenzinskih receptorjev učinkovita. Tudi kombinacija z blokatorji beta je učinkovita, saj inhibirajo sproščanje renina (ne učinkov renina). Kalcijevi antagonisti (dihidropiridini) povečujejo koncentracijo cirkulirajočih kateholaminov in delno aktivirajo RAA os. Zato je kombinacija z inhibitorji konvertaze smiselna.

Zdravila imajo lahko komplementaren učinek na posamezne organe. Kalcijevi antagonisti npr. zmanjšujejo tonus aferentne arteriole, inhibitorji konvertaze pa delujejo v glavnem na eferentno arteriolo. Zato intraglomerulni tlak uspešneje kot z enim samim zdravilom znižamo s kombinacijo obeh zdravil. Zato je razumljivo, da je učinek na mikroalbuminurijo pri diabetični nefropatiji bistveno ugodnejši pri zdravljenju s kombinacijo kalcijevega antagonista in inhibitorja konvertaze kot pri posameznem zdravilu v monoterapiji (6).

Glavni argument proti zdravljenju hipertenzije s kombinacijami več zdravil pa je število tablet, ki jih mora bolnik zaužiti. Morda je tudi to eden od razlogov za slabše sodelovanje (komplianso) bolnikov. Temu se lahko izognemo z uporabo fiksnih kombinacij zdravil. Druga nevarnost pa je hipotenzija, ki je verjetnejša ob večjih odmerkih posameznih zdravil.

Zaključek

Razmišljanje o smotnosti zdravljenja arterijske hipertenzije s kombinacijami antihipertenzivnih zdravil tudi pri blagih oblikah arterijske hipertenzije lahko strnem v trditev:

Dva argumenta govorita v prid uporabi kombinacij dveh ali celo več antihipertenzivnih zdravil:

- *ob zdravljenju z dvema zdraviloma hkrati delujeta sinergistično in/ali aditivno,*
- *stranski pojavi posameznih zdravil se ob zdravljenju s kombinacijami manjših odmerkov zdravil ne izrazijo, oz. so manj izraženi.*

Ob tem še vedno velja, da je zdravljenje bolnikov z visokim krvnim tlakom individualno in je pri bolnikih z blago esencialno arterijsko hipertenzijo po neuspehu nefarmakoloških ukrepov potrebno začeti zdraviti bolnika z zdravili po načelu ocene bolnika in ocene zdravila, v začetku vedno z monoterapijo.

Literatura

1. Hansson L, Zanchetti A. The hypertension optimal treatment (HOT) study: patient characteristics: randomisation, risk profile and early blood pressure results. *Blood Pres* 1994; 3: 322-7.
2. Ogilvie RI, Burgess ED, Cusson RJ et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference. 3. Pharmacological treatment of essential hypertension. *Can Med Assoc J* 1993; 149: 575-84.
3. JNC V. Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83.
4. WHO/ISH Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *J Hypertens* 1994; 11: 905-18.
5. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-21.
6. Fioretto P, Frigato F, Velussi M et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on atrial natriuretic peptide release and action and on albumin excretion rate in hypertensive insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypertens* 1992; 5: 837-46.

KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVNIH ZDRAVIL Z DIURETIKI

Borut Kolšek

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

***Izvešček** - Zdravljenje arterijske hipertenzije z diuretiki je še vedno osnova večine hipertonoloških strategij. Zaradi zmanjšanja nezaželenih učinkov, težimo k vse nižjim odmerkom zdravil in istim uspehom, zato so smiselne kombinacije z drugimi zdravili za znižanje krvnega tlaka. Pri kombinacijskem zdravljenju je osnovno vprašanje ali sta dve zdravili komplementarni ali antagonistični. Odgovor na to vprašanje leži v načinu delovanja posameznega zdravila.*

40-letna zgodba o zdravljenju visokega krvnega tlaka z diuretiki je še vedno aktualna. Spreminjajo se le nekoliko pogledi na diuretčno zdravljenje. Trenutna nagnjenost narekuje nizke odmerke diuretika, da bi se izognili nezaželenim učinkom na ogljikove hidrate, maščobe in elektrolite. Takšna strategija se bo kot monoterapija najbrž obnesla le pri starostnikih in bolnikih z zelo blago arterijsko hipertenzijo. Odnos odmerek - učinek je pri diuretikih plitev (1) in so kot monoterapija primerljivi z drugimi zdravili šele pri tistih odmerkih, ki povzročajo že pomembne stranske učinke (2, 3).

*Diuretčno zdravljenje visokega krvnega tlaka je še danes temeljno. Najprimernejši so **tiazidni diuretiki** in sorodne spojine, ki delujejo na dilucijski segment nefrona v korteksu. Prednost imajo spojine, ki imajo daljše delovanje (klortalidon, hidroklorotiazid).*

Ostale skupine diuretikov so uporabne le pri bolnikih v posebnih okoliščinah (diuretiki Henleyeve pentlje pri bolnikih z ledvično odpovedjo, diuretiki distalnega tubula pa pri hiperaldosteronizmu). O novejših sintezah še ni dovolj kliničnih podatkov (inhibitorji nevtralne endopeptidaze, antagonisti vazopresina in analogi medulipina).

Tiazidni diuretiki so učinkoviti pri približno 50% bolnikov z blago ali zmerno zvišanim krvnim tlakom in se polovici že samo s tem zdravilom krvni tlak normalizira. Stranski učinki (razen zgoraj omenjenjenih) so praviloma blagi in redki. Cena zdravljenja je nizka. **Mehanizem delovanja** na krvni tlak pri diuretikih **je dvojen**: zmanjša volumen plazme (natriureza) in zavira mehanizme, ki bi morali takšno zmanjšanje volumna nevtralizirati (inhibicija kontrakcije gladkih mišic v arterijah, preprečuje zvišanje minutnega volumna - zaradi hipoadrenargičnega stanja po daljšem jemanju tiazidnega diuretika).

Da bi zmanjšali morebitne stranske učinke (ker so dovolj že nižji odmerki) in zaradi le 50-60% učinkovitosti posameznih zdravil pri zniževanju visokega krvnega tlaka so **kombinacije z drugimi skupinami zdravil** več kot smiselne. To so dokazale številne študije (2), tiste kjer so bili vključeni starostniki (3) ali bolniki z zelo blago arterijsko hipertenzijo (4).

Diuretiki in blokatorji beta receptorjev so najbolj uporabljani v monoterapiji arterijske hipertenzije. Glede na klinične rezultate je JNC-V (5) te dve skupini zdravil označil kot najboljšo prvo izbiro za zdravljenje arterijske hipertenzije.

Razumljivo je, da je **kombinacija diuretika in blokatorja receptorjev beta** zaradi vseh teh dejstev tako rekoč klasična. Obe zdravili skupaj bolj znižata krvni tlak kot vsako za sebe, nevtralizirata nekatere stranske učinke drugega (diuretik zviša plazemsko reninsko aktivnost (PRA), blokator receptorjev beta jo zniža). Blokator receptorjev beta ima rahlo antialdosteronsko delovanje in varčuje s kalijem, kar lahko oslabi kaliuretičen učinek tiazidov.

Možne so kombinacije različnih blokatorjev receptorjev beta in tiazidnih diuretikov v ustreznih odmerkih, ki se v nekaterih državah pojavljajo tudi v fiksni formulaciji, kjer hidroklorotiazid (kot najpogostejši) nastopa v odmerku 25-50 mg ali klortalidon 25 mg, od blokatorjev receptorjev beta pa

atenolol 50-100 mg ali metoprolol 50-100 mg. SHEP študija (6) je pokazala, da zdravljenje izolirane sistolične hipertenzije starostnikov z nizkimi odmerki diuretika in blokatorja receptorjev beta pomembno zmanjša število možganskih kapi, srčnih kapi in bolnikov s popuščanjem srca, glede na zdravljenje s placebom.

Posebno v zadnjem času so sodobne kombinacije z zelo nizko odmerjenim tiazidnim diuretikom (npr. 6,25 mg hidroklorotiazida - HTKZ) in blokatorjem receptorjev beta. V raziskavi so primerjali kombinacijo 6,25 mg hidroklorotiazida in bisoprolol 2,5 mg - 10 mg (7), proti različnim odmerkom amlodipina in enalaprilu in dobili primerljive učinke za amlodipin in kombinacijo HKTZ/bisoprolol, ter nekoliko slabše z enalaprilom, ob podobnem številu stranskih učinkov. Druga raziskava (8) je primerjala 6,25 mg HKTZ in bisoprolol 2,5 mg - 5 mg in sedem različnih inhibitorjev konvertaze in je dokazala primerljiv učinek v obeh testnih skupinah ne glede na spol in starost bolnikov (vključenih je bilo 15000 bolnikov).

Ker monoterapija z diuretikom pripelje v končni fazi do hiperreninemije (in slabšanja hipotenzivnega učinka) je **kombinacija diuretika z inhibitorjem konvertaze** za zdravljenje arterijske hipertenzije naravnost logična. Odgovor na tako kombinacijo je več kot 80% po nekaterih avtorjih.

Dober primer uporabnosti kombiniranega zdravljenja z diuretikom in inhibitorjem konvertaze je skupina bolnikov, ki imajo nizek renin in zato odgovor na zdravljenje z inhibitorjem konvertaze šibak, v kombinaciji z diuretikom pa dober. Razen tega inhibitor konvertaze zvišuje raven kalija v serumu (slabi učinke sekundarnega aldosteronizma) in potencira natriurezo, tiazidni diuretik pa zniža raven kalija in je glede natriureze sinergističen, kar pomeni, da je potreben nižji odmerek inhibitorja konvertaze od tistega, ki bi bil potreben v monoterapiji. Inhibitor konvertaze zmanjša tudi negativne učinke na sečno kislino, krvni sladkor, ki jih povzroči tiazidni diuretik.

Navadno v takih kombinacijah najdemo 12,5 mg HKTZ saj so študije pokazale, da je enako učinkovit npr z lisinoprilom 10 mg (9), kot če ga damo 25 mg. Preiskusili so tudi nižje odmerke HKTZ (6,25 mg) v primerjavi z 12,5 mg v kombinaciji z 20 mg lizinopriila, vendar so mnenja, da je ustrezen začetni odmerek 12,5 mg HKTZ.

Od pomembnejših težav pri kombinaciji diuretika in inhibitorja konvertaze lahko navedemo zdravljenje bolnikov z popuščanjem srca, kjer je prisotna reaktivna hiperreninemija in lahko že nizek prvi odmerek inhibitorja konvertaze povzroči hudo hipotenzijo. Podobno se lahko zgodi, če ga damo bolniku z stenozo ledvične arterije.

Zato moramo začenjati vedno z nizkim odmerkom (npr. 6,25 mg kaptopriila). Inhibitor konvertaze lahko povzroči slabšanje ledvične funkcije pri bolnikih s hudim popuščanjem srca ali pri bolnikih s hudo hipertenzijo, zato moramo v začetku zdravljenja ledvično funkcijo pri takih bolnikih spremljati. Previdni moramo biti tudi tam, kjer bolniki dobivajo diuretike, ki varčujejo kalij, saj lahko pride do hiperkaliemije. **Idealen diuretik za kombinacijo z inhibitorjem konvertaze ne sme imeti lastnosti, da varčuje s kalijem.** Koristno je tudi opozoriti, da kaptopril zmanjša učinek furosemda, ker se vpleta v tubularno izločanje le tega, kar pa ni res za ostale inhibitorje konvertaze in zelo nizke odmerke kaptopriila.

Pri kombinacijskem zdravljenju je osnovno vprašanje ali sta dve zdravili komplementarni ali antagonistični. Odgovor na to vprašanje leži v načinu delovanja posameznega zdravila. Na tej osnovi so raziskali smiselnost **kombinacije diuretika in antagonista kalcijevih kanalov**. O mehanizmih delovanja diuretika smo že pisali (glej zgoraj), antagonisti kalcijevih kanalov imajo ravno tako natriuretičen učinek (akuten in kroničen) in na relaksacijo gladkih mišic arteriol. Zdravili na videz delujeta enako, zato bi bilo lahko vprašljivo kombiniranje. Vendar so prisotne razlike. Spreminjanje vnosa soli lahko spremeni učinek na krvni tlak pri diuretikih, nima pa nobenega vpliva na antagonist kalcijevih kanalov (10, 11).

V mnogih raziskavah so antagonistu kalcijevih kanalov v primeru slabšega učinka dodali diuretik in dosegli pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka, podobne rezultate so dobili v obratnem primeru. V raziskavah so uporabili različne tiazidne diuretike (HKTZ, bendroflumetiazid, klortalidon) in dihidropiridinske in nedihidropiridinske antagoniste kalcijevih kanalov (nifedipin, nisoldipin, diltiazem, verapamil, amlodipin). Lahko trdimo, da so vse kombinacije omenjenih zdravil učinkovite.

V zadnjem času v literaturi zasledimo veliko objav o obetajoči novi skupini zdravil za zniževanje krvnega tlaka - inhibitorjih receptorjev angiotenzina (receptorjev AT1). Blokiranje reninsko-angiotenzinskega sistema je zelo pomembno v patofiziologiji zdravljenja arterijske hipertenzije in ne nazadnje popuščanja srca.

Antagonisti receptorjev angiotenzina II so že dalj časa znani peptidni analogi angiotenzina II, vendar so zaradi svojih farmakokinetičnih in farmakodinamskih lastnosti bili dolgo časa neuporabni v klinični medicini. Preboj predstavlja sinteza nepeptidnih antagonistov receptorjev AII, med katerimi je prototip losartan.

Ker manj kot 50% bolnikov doseže normalizacijo krvnega tlaka samo z losartanom 50 mg dnevno (12), je kombinacija z drugim zdravilom potrebna. Smiselna je **kombinacija diuretika in antagonist receptorjev AT1**, ker se učinek na krvni tlak sešteva, saj sta zdravili komplementarni, a imata drugačen farmakološki mehanizem delovanja. Tiazidni diuretiki dvignejo raven reninske aktivnosti v plazmi, antagonisti receptorjev AT1 pa so ravno pri takih bolnikih s hipertenzijo najbolj učinkoviti.

Dober učinek takšnega kombiniranega zdravljenja je dokazal Soffer v svoji študiji (13). Bolnikom (304 preiskovancev), kjer ni uspela normalizacija krvnega tlaka z HKTZ 25 mg dnevno so dodali losartan (25, 50 ali 100 mg) ali placebo. Dosežen je bil signifikanten dodaten padec krvnega tlaka pri vseh odmerkih losartana. Podobne rezultate so dobili tudi drugi raziskovalci (12, 13).

Razen tega je losartan urikozurik in ima tudi podobne lastnosti kot inhibitorji kovertaze glede zmanjšanja kaliurije, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki. Kombinacija losartana 50 mg dnevno in HKTZ 12,5 mg dnevno je iz vseh zornih kotov zelo priporočljiva saj ima odličen varnostni profil (ni statistično signifikantne razlike v stranskih učinkih v primerjavi z placebom) in ima dober učinek na krvni tlak (15).

Literatura

1. Cranston WI, Juel-Jensen BE, Semmence AM, et al. Effects of oral diuretics on raised arterial pressure. *Lancet* 1963; 2: 966-9.
2. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-3.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Captopril: evaluation of low doses, twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin Sci* 1982; 14: 127-31.
4. Neaton JD, Grimm RH, et al. Treatment of mild hypertension study (TOMH). Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
5. The joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Intern Med* 1993; 153:154-183.
6. James IM. Which antihypertensive? *Br J Clin Pract* 1990; 44: 102-5.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
7. Frishman WH, Burris JF, Mroczek WJ, et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 182-8.
8. Pristant LM, Wier MR, Papademetriou V, et al. Low-dose drug combination therapy - an alternative first line approach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995; 130: 359-66.
9. Chrysant SG, The Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Ar hypertensive effectiveness of low-dose hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study *Arch Intern Med* 1994; 154: 737-7.
10. Luft FC, Fineberg NS, Weinberger MH. Long-term effect of nifedipine and hydrochlorothiazide on blood pressure and sodium homeostasis at varying levels of salt intake in mildly hypertensive patients. *Am J Hypertension* 1991; 4: 752-60.
11. Luft, FC, Weinberger MH. Calcium antagonists and renal sodium homeostasis. In: Epstein M, Loutzenhiser R, eds. *Calcium antagonist and the kidney*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1990: 203-12.

12. Grossman E, Peleg E, Carroll J, et al. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 1041-4.
13. Soffer BA, Wright Jr JT, Pratt JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-7.
14. Weber MA, Zola BE, Neutel JM. Combination drug therapy. In: Frishman WH, Sonnenblick EH (eds.). Cardiovascular pharmacotherapeutics. New York: McGraw Hill, 1997 (in press).
15. MacKay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, et al. Losartan and lowdose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 278-85.

KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVNIH ZDRAVIL Z BLOKATORJI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

Aleš Žemva

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Izyleček. Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta so eno izmed zdravil prvega reda za zdravljenje hipertenzije. Če so v monoterapiji premalo učinkoviti, jih kombiniramo z antihipertenzivi iz drugih farmakoloških skupin. S kombinacijo zmanjšamo možnost stranskih učinkov. V načelu so možne kombinacije z vsemi farmakološkimi skupinami. Odsvetujejo kombinacijo blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta z verapamilom in diltiazemom ter s centralnimi stimulatorji receptorjev alfa₂ in z rezerpinom.

Pomen blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta

Blokatorji (zaviralci) adrenergičnih receptorjev beta spadajo med zdravila prve izbire za zdravljenje hipertenzije. Pri nas in marsikje drugod po svetu velja, da so posamezne skupine zdravil prvega reda (diuretiki, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa, zaviralci konvertaze, blokatorji kalcijevih kanalov) enakovredni, v ZDA pa dajejo prednost pri izbiri prvega zdravila blokatorjem adrenergičnih receptorjev beta in diuretikom, saj je samo zanje dokazano, da zmanjšajo smrtnost, medtem ko za novejša antihipertenziva (zaviralci konvertaze, blokatorji kalcijevih kanalov), takih dokazov (še) ni. Prednost blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta je tudi v ceni, saj gre večinoma za stara generična zdravila. V Sloveniji ta argument odpade, ker nimamo normalnega tržišča zdravil, zato so vsa zdravila enako draga, tako novejši preparati kot stara generična zdravila, ki so večinoma izdelana doma in so deležna posebne zaščite.

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta so posebej primerni za zdravljenje bolnikov s hipertenzijo s koronarno boleznijo, zlasti, če so preboleli srčni infarkt. Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta so primernejši za mlajše bolnike s hipertenzijo in za tiste, ki so izpostavljeni stresu ali če gre za hiperkinetično cirkulacijo.

Kombinacije blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta z drugimi antihipertenzivi

Če učinek zdravljenja z blokatorjem adrenergičnih receptorjev beta ni zadosten, jih kombiniramo z zdravilom iz druge farmakološke skupine. V načelu (z nekaj izjemami) so možne kombinacije z vsemi farmakološkimi skupinami. Večinoma bolnik jemlje dve zdravili hkrati, izjemoma fiksno kombinacijo zdravil, saj sta pri nas registrirani le dve in sicer:

- Tenzimet (10 mg pindolola in 5 mg klopanida),
- Hiperdon (160 mg oksprenolol klorida in 20 mg klortalidona).

Blokatorje adrenergičnih receptorjev beta kombiniramo z drugimi antihipertenzivi tudi zato, da zmanjšamo stranske učinke. Klasičen primer je "trojna terapija", ki smo jo v osemdesetih letih v času "stopenjskega zdravljenja" veliko uporabljali. Tudi danes občasno prihaja v poštev. Gre za kombinacijo vazodilatatorja, diuretika in blokatorja adrenergičnih receptorjev beta. Vazodilatatorji imajo dva stranska učinka: zadrževanje vode ter tahikardijo. Kombinacija z diuretikom je preprečevala prvi stranski učinek, blokatorji adrenergičnih receptorjev pa drugega.

Neželjene kombinacije

Čprav lahko blokatorje adrenergičnih receptorjev beta kombiniramo z mnogimi antihipertenzivi, ni priporočljiva kombinacija z diltiazemom in verapamilom. Gre za to, da tako blokatorji adrenergičnih receptorjev beta kot verapamil in diltiazem zavirajo delovanje sinusnega vozla in atrioventrikularnega vozla. Zato so možne hude bradikardije in atrioventrikularni blok višje stopnje. V času, ko je bil verapamil zelo popularen antiaritmik, se je včasih zgodilo, da je bolnik, ki je stalno jemal blokator

adrenergičnih receptorjev beta, prejel intravenski verapamil zaradi napada paroksizmalne supraventrikularne tahikardije ali atrijske fibrilacije. Razvila se je huda hipotenzija, opisani pa so tudi smrtni primeri. Ker se verapamil kot antiaritmik v zadnjem času malo uporablja, takšnih primerov v zadnjem času ni bilo.

Prav tako ni smiselno kombinirati blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta s centralnimi stimulatorji (spodbujevalci) receptorjev alfa₂. Slednji namreč, s tem ko spodbujajo centralne receptorje alfa₂, zavirajo delovanje adrenergičnega simpatičnega živčnega sistema na periferiji. Zato ni racionalno še dodatno zavirati ta sistema z blokatorjem adrenergičnih receptorjev beta. Razen tega blokatorji adrenergičnih receptorjev beta že sami po sebi nekoliko centralno zavirajo simpatični živčni sistem.

Svarijo tudi pred kombinacijo blokatorjev receptorjev beta z rezerpinom, ki lahko povzroči hudo bradikardijo in sinkopo. Pri nas je rezerpin le v dveh kombiniranih preparatih (Brinerdin in Sinepres), ki ju vse redkeje uporabljamo, ker sta na negativni listi zdravil.

Literatura

1. Kaplan NM. Clinical Hypertension. Williams & Wilkins, Baltimore 1994, 219-30.

KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVNIH ZDRAVIL Z BLOKATORJI ALFA-1 IN CENTRALNO DELUJOČIMI ZDRAVILI

Jurij Dobovišek

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Izleček - Blokatorje receptorjev alfa-1 in centralno delujoča zdravila redkeje uporabljamo v zdravljenju hipertenzije kot zdravila iz nekaterih drugih skupin, čeprav prvi spadajo med zdravila prve izbire. Oboji so simpatikolitična zdravila. Blokatorji alfa-1 so zelo primerni za kombinacije z večino drugače delujočih antihipertenzivnih zdravil. Centralno delujoča antihipertenzivna zdravila preverjeno učinkovito kombiniramo z diuretiki. Verjetno so dobre kombinacije tudi z antagonistimi kalcijevih kanalov in zaviralci angiotenzinske konvertaze, čeprav so premalo preizkušene.

Uvod

Praviloma v začetku zdravljenja hipertenzije ne uporabljamo fiksnih ali prostih kombinacij antihipertenzivnih zdravil, ampak zdravljenje začenjamo z enim od zdravil prve izbire (monoterapija). Izjemno, pri zelo hudi ali maligni hipertenziji in pri nekaterih drugih nujnih stanjih zdravimo že v začetku z več zdravili. Antihipertenzivna zdravila lahko v kombinacijah učinkujejo sinergistično ali aditivno. Za fiksne kombinacije so izbrana zdravila z aditivnim, dopolnjujočim se učinkom, ko učinek enega zdravila neposredno okrepi učinek drugega s tem, da zagotovi za to boljše pogoje, n. pr. diuretik v kombinaciji z blokatorjem beta ali zaviralcem angiotenzinske konvertaze, ali pa zmanjša negativne učinke prvega zdravila, n. pr. blokator beta v kombinaciji z antagonistimi kalcijevih kanalov.

Zdravila, ki jih obravnava ta sestavek, se razlikujejo ne samo po farmakoloških učinkih, ampak tudi po tem, kako jih uporabljamo v zdravljenju hipertenzije. Selektivni postsinaptični blokatorji receptorjev alfa-1 so zdravila prve izbire, centralno delujoče antihipertenzive pa po ta čas veljavnih priporočilih uporabljamo samo v kombinacijah.

Selektivni postsinaptični blokatorji alfa-1

Selektivni postsinaptični blokatorji alfa-1, ki se danes uporabljajo v zdravljenju hipertenzije, so **prazosin, doksazosin in terazosin**. Že ime pove, da je njihova afiniteta do receptorjev alfa-2 izredno majhna, kar omogoča obstoj negativne povratne zveze. Zato ni pomembne refleksne simpatične stimulacije. Povzročajo razširitev uporovnih žil in na ta način znižajo krvni tlak. Prazosin je bil uveden v klinično prakso leta 1974, druga zdravila pa v osemdesetih letih. Ta skupina ima tudi nekaj t. im. **hibridnih zdravil**, ki jih lahko uvrstimo tudi drugje n.pr. urapidil, ki ima tudi centralni učinek ter zdravila, ki so v osnovi blokatorji beta, imajo pa tudi alfablokatorske lastnosti (labetalol, karvedilol, dilevalol, itd).

Med vsemi antihipertenzivnimi zdravili prve izbire se blokatorji alfa-1 najmanj uporabljajo tako v svetu kot pri nas, čeprav je prav zanje značilno, da imajo zlasti dolgo delujoči (doksazosin in terazosin) v primerjavi z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil morda manj neželenih učinkov. Bolj je vprašljiva ohranitev učinkovitosti pri dolgotrajnem zdravljenju, kar zanesljivo velja za prazosin. Blokatorji alfa-1 imajo nekaj prednosti pred drugimi zdravili: ugodni so za kadilce, dolgo delujoči lajšajo težave pri benigni hipertrofiji prostate, edini med antihipertenzivnimi zdravili ugodno učinkujejo na krvne maščobe, zanje ni absolutnih kontraindikacij. **Za blokatorje alfa-1 je značilno, da jih lahko učinkovito kombiniramo z večino drugih antihipertenzivnih zdravil. Fiksnih kombinacij ni.**

Diuretiki povzročijo aditivni antihipertenzivni učinek. Kombinacija je učinkovita in s prazosinom lahko celo nevarna zaradi hujšega »učinka prvega odmerka« (1). Drugi poročajo, da kombinacija prazosina ali terazosina s hidroklorotiazidom ni povzročala nobenih neželenih učinkov (2). Dodatek diuretika blokatorju alfa-1 lahko nasprotuje ugodnemu učinku prvega na krvne maščobe. Priporočajo,

da v primeru, če želimo dodati blokator alfa-1 diuretikom, prekinemo zdravljenje z diuretikom za 2-3 dni pred prvih odmerkom blokatorja alfa-1 (1).

Kombinacija blokatorjev alfa-1 z **blokatorji beta** je ne glede na selektivnost slednjih zelo učinkovita (3). Dokaz za to so tudi že omenjena hibridna zdravila. Poveča se nevarnost ortostatske hipotenzije, ker izostane pospešitev srčnega utripa kot odgovor na prehod v pokončni položaj. Dokazov za farmakološko interakcijo med blokatorji alfa-1 in beta sicer niso našli (4). Ker imajo blokatorji beta brez simpatikomimetične aktivnosti negativen učinek na krvne maščobe, je lahko dodatek blokatorja alfa-1 tudi v tem pogledu ugoden.

Kombinacija z **antagonisti kalcijevih kanalov** ima aditivni učinek tako pri hipertenziji kot pri normotenziji (5, 6, 7). Posebej učinkovita se zdi kombinacija z verapamilom (8). Drugi opozarjajo na nevarnost hipotenzije zdravljenju s prazosinom in nifedipinom (9). Ni dokazov za pomembno kinetično interakcijo med n.pr. doksazosinom in nifedipinom (10).

Ni bilo večjih raziskav o kombinaciji blokatorjev alfa-1 z **zaviralci angiotenzinske konvertaze**. Poročajo o dodatnem učinku na krvni tlak, ko so kaptoprilu dodali terazosin, ne da bi pri tem prišlo do sprememb farmakokinetike kaptoprila (11). Klinični vtis je, da je kombinacija učinkovita in varna.

Kombinacije s **centralno delujočimi zdravili** so kontroverzne. Teoretično gledano in sodeč po poskusih niso upravičene (12). Klinična praksa na daje enotnega odgovora. Poročajo o možnem ugodnem učinku prazosina, ki so ga dodali kot tretje zdravilo alfa-metildopi in hidroklorotiazidu (13), po drugi strani pa v večini raziskav te kombinacije niso ugotovili pomembnega dodatnega učinka (1). Za smiselnost kombinacije nasprotno govori hibridno zdravilo urapidil. Poročajo o možnem zaščitnem učinku prazosina pri sindromu odtegnitve klonidina (14).

Centralno delujoča antihipertenzivna zdravila

Centralno delujoča antihipertenzivna zdravila so po letu 1950 zavzemala osrednji položaj v zdravljenju arterijske hipertenzije. Izpodrivati so jih začeli blokatorji beta, ki prav tako učinkujejo simpatikolitično. V to skupno spadajo zdravila, katerih farmakološki učinek je različen. **Reserpin**, ki je bil izoliran leta 1952, centralno, v tkivih, ki jih oživčuje simpatikus in v perifernih adrenergičnih živcih zmanjšuje zalogo kateholaminov in serotonina. **Alfa-metilopa** je prišla na tržišče v zgodnjih šestdesetih letih, nekaj let za njo **klonidin**, medtem ko so **agonisti imidazolinskih receptorjev**, čeprav so bili nekateri znani že prej (gvanabenz in rilmenidin), klinična novost šele v devetdesetih letih z **moksonidinom**. Mehanizem njihovega antihipertenzivnega učinka se nekoliko razlikuje. Pri metildopi je odvisen od nastanka metilnoradrenalina v centralnem živčevju, ki spodbuja receptorje alfa-2. Klonidin je pretežno alfa-2 agonist, čeprav nekoliko spodbuja tudi receptorje alfa-1 in imidazolinske receptorje. Moksonidin ima neprimerno večjo afiniteto do imidazolinskih receptorjev kot klonidin in manj neželenih učinkov.

Centralno delujoča zdravila danes skladno veljavnimi priporočili uporabljamo v kombinacijah, čeprav bi moksonidin verjetno lahko uporabljali tudi v monoterapiji takrat, ko bolnik ne prenaša zdravil iz več skupin prve izbire. Centralno delujoča zdravila imajo na splošno v primerjavi z novejšimi zdravili več in pogostejše neželene učinke, vendar so le-ti zelo odvisni od odmerka. **Reserpin in metildope imamo tudi v fiksnih kombinacijah.**

Kombinacije vseh centralno delujočih simpatikolitikov z **diuretiki** so zelo učinkovite. Reserpin 0,1 mg imamo pri nas v fiksni kombinaciji s klopamidom 5 mg oz. hidroklorotiazidom 10 mg ter ergot alkaloidom. Reserpin v odmerku do 0,25 mg na dan skorajda nima nobenih neželenih učinkov, ki so sicer značilni za dosti večje odmerke (15). Zato je ta kombinacija še vedno zelo primerna celo za prvo izbiro. Zadošča en odmerek na dan. Pri nas imamo tudi fiksno kombinacijo metildope s hidroklorotiazidom/amiloridom, ki je tudi učinkovita, vendar manj racionalna, ker je zdravilo treba dajati vsaj dvakrat na dan.

Kombinacije z **blokatorji beta** niso običajne. Nekdaj so veljale celo za nezaželene zaradi negativnega kronotropnega učinka na srce. Kombinacija z moksonidinom so možne, vendar je treba biti previden. Če že, imajo prednost blokatorji beta s simpatikomimetično aktivnostjo.

Ni dovolj večjih raziskav o antihipertenzivnem učinku centralno delujočih zdravil v kombinaciji z **antagonisti kalcijevih kanalov** in **zaviralci angiotenzinske konvertaze**. Teoretično so možne.

Sklep

Očitno so blokatorji alfa-1 zelo primerna zdravila za kombinirano antihipertenzivno zdravljenje, čeprav jih nimamo v fiksnih kombinacijah. Predvsem se zdi primerno dajati jih skupaj z zdravili, ki imajo neugoden učinek na krvne maščobe, t. j. diuretiki in blokatorji beta in takrat, ko želimo okrepiti antihipertenzivni učinek dvojne kombinacije n.pr. antagonista kalcijevih kanalov z blokatorjem beta ali zaviralcem konvertaze, pa diuretika iz kakršnega koli razloga ne moremo uporabiti. Danes skoraj izključno uporabljamo varnejša doksazosin in terazosin, ki ju odmerjamo enkrat na dan.

Kaže, da ima danes med centralnimi simpatikolitiki najpomembnejšo vlogo moksonidin v kombinaciji z diuretikom ali celo v monoterapiji. Vendar je verjetno enako učinkovit in varen, zanesljivo pa cenejši »stari« reserpin v fiksni kombinaciji z diuretikom in ergot alkaloidom.

Literatura

1. Panfilov VV, Reid JL. Alpha-adrenoreceptor antagonists. In: Swales JD ed. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1994; 1089-103.
2. Ruoff G. Comparative trials of terazosin with other antihypertensive agents. Am J Med 1986; 80: suppl 5B: 42-8.
3. Stokes GS, Raftos J, Lewis RG, et al. Combined use of prazosin and beta blockers in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4: S172.
4. Elliott HL, McLean K, Sumner DJ, Meredith PA, Reid JL. Immediate cardiovascular responses to oral prazosin - effects of concurrent beta-blockers. Clin Pharmacol Ther 1981; 29: 303-9.
5. Elliott HL, Meredith PA, Campbell L, Reid JL. The combination of prazosin and verapamil in the treatment of essential hypertension. Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 554-60.
6. Pasanisi F, Elliott HL, Meredith PA, McSharry DR, Reid JL. Combined alpha adrenoreceptor antagonism and calcium channel blockade in normal subjects. Clin Pharmacol Ther 1984; 36: 716-23.
7. Sluiter HE, Huysmans FTM, Thien TA, Koene AP. The influence of alfa-1-adrenergic blockade on the acute antihypertensive affect of nifedipine. Eur J Clin Pharmacol 1985; 29: 263-7.
8. Pool JL. Combination antihypertensive therapy with terazosin and other antihypertensive agents: results of clinical trials. Am Heart J 1991; 122: 926-31.
9. Jee LD, Opie LH. Acute hypotensive response to nifedipine added to prazosin in treatment of hypertension. Br Med J 1983; 287: 1514-5.
10. Donnelly R, Elliott HL, Meredith PA, Wowie CA, Reid JL. Combination of nifedipine and doxazosin in essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19: 479-86.
11. Achari R, Maurath C, Laddu A. Combination therapy of terazosin and captopril in the treatment of essential hypertension (Abstract). J Clin Pharmacol 1989; 29: 487.
12. Van Zwieten PA, Lam J, Timmermans PBMW. The interactions between prazosin and clonidin. Clin Sci Mol Med 1978; 55: 259S-61S.
13. Kochar MS, Zeller JR, Itskowitz HD. Prazosin in hypertension with and without methyldopa. Clin Pharmacol Ther 1979; 25: 143-8.
14. Andréjak M, Fiever P, Makdasi R, et al. Lack of antagonism in the antihypertensive effects of clonidine and prazosin in man. Clin Sci 1981; 61: 453S-5S.
15. Fraser HS. Reserpine: a tragic victim of myths, marketing, and fashionable prescribing. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 368-73.

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PO CEREBROVASKULARNEM INZULTU

Anton Grad

Klinični oddelek za nevrologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Avtoregulacija možganskih arterij: prijatelj in sovražnik

Presnova v možganih je izključno aerobna. Zaradi tega je potrebna stalna oskrba možganov s kisikom in glukozo, torej je potreben stalen možganski krvni pretok ne glede na nihanje v sistemskem krvnem tlaku. Najpomembnejši mehanizem, ki zagotavlja to stalnost, je sistem avtoregulacije. Ta sistem omogoča bolniku s kronično arterijsko hipertenzijo enako absolutno vrednost možganskega krvnega pretoka kot zdravemu človeku. To je posledica strukturnih sprememb na rezistenčnih žilah: vaskularne hipertrofije in remodeliranja, ki omogočita malim arterijam, da z zadebeljeno steno, ki je posledica hipertrofije in hiperplazije medije, učinkovito reagirajo na dvig krvnega tlaka. Tako obranijo možgane pred visokim krvnim tlakom. Taka strukturna adaptacija na hipertenzijo pomakne krivuljo možganski krvni pretok / srednji arterijski tlak v področje višjih vrednosti krvnega tlaka (1).

Pri zdravem naj bi bile meje avtoregulacije okoli 60 do 150 mm Hg srednjega arterijskega tlaka, pri bolniku s hipertenzijo pa celo 100 do 200 mm Hg srednjega arterijskega tlaka. Ob padcu krvnega tlaka, spontano ali zaradi zdravljenja, bo tako bolnik s hipertenzijo hitro pod spodnjo mejo avtoregulacije. V tem primeru bo pretok skozi možgane pasivno odvisen od tlačne razlike ali enostavno - od krvnega tlaka. Z mehanizmom avtoregulacije je tako zaščiten mikroциркулacija v možganih, vendar za ceno slabše prilagodljivosti na krvni tlak.

Takoj po cerebrovaskularnem inzultu ne smemo znižati krvnega tlaka!

Zaradi premika avtoregulacijske krivulje možganski pretok / srednji arterijski tlak k višjim vrednostim pri bolnikih s hipertenzijo bi z znižanjem arterijskega tlaka ob nastopu inzulta povzročili dodatno zmanjšanje možganskega pretoka in večjo ishemijo. Zaradi inzulta je neposredno okvarjen tudi sistem avtoregulacije v področju inzulta. V tem predelu je možganski pretok, oviran zaradi stenoze ali zaradi tromba, pasivno odvisen od arterijskega tlaka. Zato bo prenizek tlak povzročil dodatno ishemično okvaro v tem področju. Upočasnjen, turbulenten krvni tok omogoča tudi nastajanje dodatnih strdkov v področju inzulta in tudi v drugih področjih.

Izjeme od tega pravila:

- ekstremno visoke vrednosti krvnega tlaka z istočasnim popuščanjem srca pri predhodno zdravih mladih ljudeh z inzultom v področju hipotalamusa. V tem izredno redkem primeru je visok krvni tlak posledica inzulta, ne pa etiopatogenetski dejavnik njegovega nastanka,
- levostransko popuščanje srca zaradi visokega krvnega tlaka, kar se neposredno odraža na dodatni okvari možganov,
- če je inzult posledica aortne disekcije, kar je izredno redko, je treba znižati tlak zaradi napredovanja disekcije.

Praktično napotilo: Pri znanem zdravljenem bolniku s hipertenzijo ne spreminjamo terapije. Kljub višjim vrednostim počakamo tri do pet dni. V tem času se krvni tlak umiri. Če so vrednosti ekstremno visoke (nad 230/120 mm Hg), previdno povečamo odmerke zdravila. Tudi pri bolniku, pri katerem ni znana predhodna hipertenzija, ali pa se ni zdravil, počakamo z zdravljenjem tri do pet dni, nato previdno uvajamo zdravila. Tudi tu velja, da pri ekstremno visokih vrednostih začnemo takoj s previdnim zdravljenjem. Za pregled in reference glej tudi (2).

V kronični fazi cerebrovaskularnega inzulta moramo normalizirati krvni tlak!

Zaradi neposredne ali posredne vpletenosti zvišanega krvnega tlaka v nastanek cerebrovaskularnih bolezni, je arterijska hipertenzija najpomembnejši dejavnik tveganja na katerega lahko vplivamo (3-5). Bolnik s hipertenzijo ima trikrat več možnosti, da bo zbolel za eno od cerebrovaskularnih bolezni kot njegov normotenzivni sovrstnik. Še več, med incidenco cerebrovaskularnih bolezni in arterijsko hipertenzijo je linearna, kontinuirana odvisnost: zdrav človek z arterijskim tlakom 123/76 ima relativni riziko za cerebrovaskularno bolezen 0,3, enako star bolnik s hipertenzijo z arterijskim tlakom 175/105 ima relativni riziko 3,5!

Posebne pozornosti morajo biti deležni starejši bolniki s hipertenzijo, saj so cerebrovaskularne bolezni bolezni starejših. V starostni skupini 45-54 let je relativni riziko 1:1000, v skupini 65-74 let pa že 1:100. Zaradi tega je preventivni učinek večji pri starejših. Pri njih je dokazan preventivni učinek z znižanjem diastolnega tlaka že za 4 mm Hg (6)! Žal imajo starejši bolniki s hipertenzijo pogosto ob zdravljenju ortostatsko hipotenzijo, saj se njihove rezistenčne arterije ne morejo readaptirati. Zato mora biti zdravljenje usmerjeno v previdno in počasno zniževanje krvnega tlaka, ne pa v normalizacijo za vsako ceno.

V razmislek: zaradi energičnega zdravljenja arterijske hipertenzije je v zahodni Evropi, severni Ameriki in na Japonskem med leti 1960 in 1980 incidenca cerebrovaskularnih bolezni padala z neverjetno stopnjo 5% na leto, nato se je upad upočasnil, a incidenca še vedno pada (5). Temu ni tako v vzhodni Evropi, kjer incidenca še raste. *Žal je med državami, kjer incidenca cerebrovaskularnih bolezni še raste, tudi Slovenija.*

Literatura

1. Heistad DD, Baumbach GL. Cerebral vascular changes during chronic hypertension: good guys and bad guys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 10 (suppl 7): S71-5.
2. Grad A, Povše M. Ali naj zdravimo zvišan krvni tlak ob nastopu ishemičnega cerebrovaskularnega infarkta? *Zdrav Vestn* 1990; 59: 97-8.
3. MacMachon S, Rodgers A. Antihypertensive agents and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 1994;4(suppl 1): 11-15.
4. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995; 45 (suppl 1): S10-4.
5. Bonita R. Epidemiological studies and the prevention of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4 (suppl 1): 2-10.
6. Donnan GA, Thrift A, You RX, McNeil JJ. Hypertension and stroke. *J Hypertension* 1994; 12: 865-9.

24-URNO MERJENJE KRVNEGA TLAKA PRI OTROCIH

Alojz Gregorič

Klinični oddelek za pediatrijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izvleček - V pediatriji predstavlja v klinični praksi in pri raziskovanju 24-urno merjenje krvnega tlaka uveljavljeno metodo, ki prekaša ostale načine merjenja krvnega tlaka. Ni pa še jasno, kateri parametri gibanja 24-urnega krvnega tlaka najboljše dolgotrajno napovedujejo zbolevanje in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni.

Uvod

Dobro je znano, da zadnjih 20 let po svetu poglobljeno raziskujejo krvni tlak (KT) tudi pri otrocih in mladostnikih in da ga pri tej populaciji predvsem v razvitih državah tudi rutinsko merijo. Glede normalnih vrednosti KT pri otrocih se je dosedaj večina zdravnikov držala norm, ki jih priporoča "Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987" (1). Koncem leta 1996 je formalna naslednica omenjene delovne skupine iz leta 1987 izdala nove normative za KT pri otrocih in mladostnikih (2). Ti normativi ne upoštevajo samo starosti in spola, ampak tudi telesno višino otrok.

24-urno merjenje krvnega tlaka

V zadnjih 10 - 15 letih se v klinični praksi poleg običajnega merjenja KT s sfingomanometrom uveljavlja tudi 24-urno merjenje KT (ambulatory blood pressure monitoring) in to pri odraslih (3, 4) in pri otrocih (5, 6). Napovedna vrednost glede prizadetosti tarčnih organov je zanesljivejša, če izmerimo 24-urni KT (24 KT), kot če za vrednotenje uporabimo na običajen način izmerjen KT (OKT) (3). Merjenje 24 KT je pri odraslih in otrocih koristno za razlikovanje normotenzije, hipertenzije in "hipertenzije belega halje" (7, 8). Uveljavlja pa se med drugim pri otrocih tudi pri projektih, ki imajo za cilj preprečevanje srčno žilnih bolezni (6).

Ena glavnih pomanjkljivosti pri merjenju 24 KT pri otrocih je bila do sedaj ta, da ni bilo na razpolago normalnih vrednosti za zdravo populacijo oziroma da so bila vsa merjenja v posameznih medicinskih središčih narejena na premajhnem številu otrok (9-11).

Leta 1997 je bila objavljena raziskava, ki je združila rezultate merjenja 24 KT iz sedmih srednjeevropskih pediatričnih središč (12). Raziskava je zajela 1141 zdravih otrok in mladostnikov obeh spolov, ki so bili stari 5 do 21 let in visoki 115 do 185 cm. Objavljene normalne vrednosti (tabela 1) predstavljajo dobro osnovo za vrednotenje 24 KT pri otrocih iz srednje Evrope. V tej študiji so ugotovili, da se 50. percentil za povprečni sistolični 24 KT zmerno zvišuje glede na višino in to od 103 do 113 mm Hg pri dekletih in od 105 do 120 mm Hg pri fantih. 50. percentil za povprečni diastolični 24 KT je bil 66 ± 1 mm Hg ne glede na višino in spol. Povprečni diastolični dnevni (8.00-20.00) KT je znašal 73 ± 1 mm Hg, kar je precej visoko, če ga primerjamo z vrednostmi za OKT. Povprečni nočni (24.00 - 6.00) sistolični in diastolični KT je bil za $13 \pm 6\%$ oziroma $23 \pm 9\%$ nižji kot odgovarjajoči dnevni KT.

Omenjena delovna skupina ("Arbeitsgruppe Pädiatrische Hypertonie"), ki je izdelala normalne vrednosti za 24 KT pri šolarjih, pripravlja ustrezne norme tudi za predšolske otroke. V tem projektu sodeluje tudi Klinični oddelek za pediatrijo Maribor. Prvi rezultati so primerljivi z rezultati merjenja 24 KT pri šolarjih, treba pa je poudariti, da 3 do 4-letni otroci pomembno slabše sodelujejo v raziskavi kot 5-6 letni.

Razpravljanje

Glede indikacij za merjenje 24 KT pri odraslih lahko rečemo, da je prišlo med avtorji do relativnega soglasja (konsenza) (13-15). Po mednarodnih priporočilih iz leta 1991 (13) naj bi bil zvišan krvni tlak

Tabela 1. Oscilometrične povprečne vrednosti 24-urnega krvnega tlaka (24 KT) pri zdravih otrocih (12).

Višina (cm) (n)	Percentili za 24 KT		Dnevni percentili*		Nočni percentili **	
	50.	95.	50.	95.	50.	95.
Fanti						
120 (33)	105/65	113/72	112/73	123/85	95/55	104/63
130 (62)	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140 (102)	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150 (108)	109/66	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160 (115)	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170 (83)	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180 (69)	120/67	130/77	124/73	137/85	107/56	122/67
Dekleta						
120 (40)	103/65	113/73	111/72	120/84	96/55	107/66
130 (58)	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140 (70)	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150 (111)	110/66	122/76	115/73	129/84	99/55	112/66
160 (156)	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170 (109)	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180 (25)	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

*dnevno obdobje: 8. - 20. ure, ** nočno obdobje: 24. - 6. ure

pri otrocih in mladostnikih že sam po sebi indikacija za 24-urno merjenje. To je razumljivo, predvsem če upoštevamo dejstvo, da je prevalenca arterijske hipertenzije pri otrocih (1%) bistveno nižja kot pri odraslih (20%) in če vemo, da 24 KT tudi pri otrocih posreduje bistvene dodatne informacije. Naj omenimo tu le "hipertenzijo bele halje" in moteno cirkadiano gibanje KT pri sekundarnih hipertenzijah (16).

Zanimivo je dodati, da zavarovalnice po svetu načeloma ne plačujejo 24-urnega merjenja KT. Vzrok je seveda v ceni preiskave, ki je dokaj visoka (200 - 350 ameriških dolarjev) (17). Kakor koli že gledamo na klinične indikacije 24-urnega merjenja KT, je gotovo, da je ta metoda pri raziskovanju postala nepogrešljiva in to pri odraslih in pri otrocih (18). V eni od takih raziskav so na enojajčnih in dvojajčnih dvojčkih ugotovili, da je tudi gibanje 24 KT pomembno odvisno od dednih dejavnikov (19), kar je važno pri načrtovanju preventivnih ukrepov.

Zaključek

Danes ni dvoma, da ima merjenje 24 KT številne prednosti pred ostalimi metodami merjenja KT. Ni pa še jasno, kateri parametri gibanja 24 KT najboljše dolgotrajno napovedujejo zbolevanje in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni.

Literatura

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-58.
3. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *J Am Med Assoc* 1983; 249: 2792-8.
4. Dolenc P, Jezeršek P, Accetto R. Neinvazivno merjenje krvnega tlaka z avtomatskim merilnikom. *Zdrav Vestn* 1990; 59: 321-5.
5. Reicher H, Hoffman W. Experiences with ambulatory blood pressure monitoring in childhood and adolescence. *Klin Pädiatr* 1990; 202: 408-12.
6. Soergel M, Maisin A, Azancot-Bénisty A, Loirat C. Ambulante Blutdruckmessung bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen. *Z Kardiol* 1992; 81 (Suppl 2): 67-70.
7. White W. B. Assessment of patients with office hypertension by 24-hour noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2196-9.

8. Loirat C, Azancot-Bénisty A, Bossu C, Durand I. Apport de la mesure de la pression artérielle ambulatoire dans l'hypertension artérielle limite de l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1991; 38: 381-6.
9. Portman RJ, Yetman RJ, West MS. Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 1991; 118: 842-9.
10. Krull F, Buck T, Offner G, Brodehl J. Twenty-four-hour blood pressure monitoring in healthy children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 555-8.
11. Reichert H, Lindinger A, Frey O, Mortzek J, Kiefer J, Busch C, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in healthy schoolchildren. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 282-6.
12. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescent: A multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130: 178-84.
13. Pickering TG, O'Brien E. Second international consensus meeting on twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement: Consensus and conclusions. *J Hypertens* 1991; 9: S2.
14. Stanton A, O'Brien E. Noninvasive 24 hour ambulatory blood pressure monitoring: current status. *Postgrad Med J* 1993; 69: 255-67.
15. Statement on ambulatory blood pressure monitoring by the German Hypertension League. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 777-9.
16. Krull F, Henke A, Bkenkamp A, Enke B, Offner G, Ehrich JHH. Ambulante Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen mit arterieller Hypertonie. *Monatsschr Kinderheilk* 1994; 142: 803-9.
17. Prisant LM. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *Cardiology Clinics* 1995; 13: 479-90.
18. Neumeir C, Ansari H, D'hlemann C, Hauser M, Kiess W. Ambulante 24 - h - Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ I. *Monatsschr Kinderheilk* 1997; 145: 370-5.
19. Somes GW, Harshfield GA, Alpert BS, Goble MM, Schieken RM. Genetic influences on ambulatory blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1995; 8: 474: 8.

NAČINI MERJENJA KRVNEGA TLAKA

Jana Brguljan-Hitij

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Izvleček. Na osnovi opravljene ankete opazimo, da se krvni tlak meri dostikrat premalo natančno ali nepravilno. Zlati standard v merjenju krvnega tlaka je še vedno avskultatorna metoda z živosrebrnim sfigmomanometrom, ki jo natančneje opisujemo. Poleg tega ne smemo zanemariti pomena samomeritev krvnega tlaka doma, vendar pa moramo bolnika o postopku natančno podučiti in preveriti njegov aparat. Le izjemno uporabljamo intraarterijsko merjenje. Nesporno jasna pa je dobrobit uporabe celodnevne neinvazivne merjene krvnega tlaka, ki ga tudi pri nas vedno več uporabljamo.

Uvod

Že od nekdaj so vedeli, da je pri gradnji kakršnegakoli objekta najpomembnejši začetni dogodek-postavljanje temeljnega kamna. Ta dogodek bi lahko primerjali z merjenjem krvnega tlaka v postavljanju diagnoze hipertenzije oz. njenem zdravljenju. Čeprav nam je to vsem znano in se nam zdi postopek zelo enostaven, lahko iz analize narejene na osnovi ankete 409 slovenskih zdravnikov splošne medicine in internistov vidimo, da navodil za merjenje dostikrat ne upoštevamo in smo premalo natančni.

Razvoj metode za merjenje krvnega tlaka se je skozi zgodovino zelo spreminjal, dokler ni prišel razvoj do današnjega standarda, ko je ruski vojaški kirurg Korotkov (1874-1920) med opazovanjem travmatske arteriovenske fistule pri ruskih vojakih, opazil gibanje žilnega premera (1) in z uporabo Riva-Rocci-jeve (1863-1920) metode poslušal žilne šume ob spreminjanju žilnega premera.

Neposredno in posredno merjenje krvnega tlaka

Danes lahko izmerimo krvni tlak z neposrednim, intraarterijskim merjenjem in s posrednim arterijskim merjenjem krvnega tlaka. Pri prvem načinu uvedemo kateter neposredno v arterijo in preko pretvornika na monitorju spremljamo krvni tlak. Ta metoda je invazivna in jo zato uporabljamo le redko v za to usposobljenih bolniških oddelkih in v raziskovalne namene.

Med metode posrednega merjenja sodijo: oscilometrična, ultrazvočna in avskultatorna metoda. Pri *oscilometrični metodi* merimo nihanja tlaka, ki nastanejo med postopnim popuščanjem pritiska v manšeti zaradi pulzacije arterije pod njo. Prednost te metode je v tem, da ni potreben sprejemnik nad brahialno arterijo. To metodo uporabljamo tudi v aparatih za neinvazivno ambulantno merjenje krvnega tlaka. Pri *ultrazvočni metodi* je v manšeto vgrajen pretvornik, ki deluje kot oddajnik in hkrati sprejemnik ultrazvočnih valov. Ko pritisk v manšeti popušča, pride do premikanja arterijske stene, kar povzroči spremembo frekvence odbitih valov, ki jih pretvornik oddaja (Dopplerjev učinek). Sprejemnik spremembo frekvence odbitega vala zazna in jo po posebnih filterih spremeni v zvočni signal (2). Polavtomatske in avtomatske naprave, ki navadno temeljijo na oscilometrični metodi, so lahko zelo primerne predvsem za merjenje krvnega tlaka doma in pri ljudeh, ki slabše slišijo. Vendar pa moramo zaradi nezanesljivosti teh naprav vedno preveriti točnost meritev že v ambulanti ob istočasnem merjenju tlaka po standardni metodi.

Avskultatorna metoda

Polavtomatske in avtomatske naprave imajo določeno prednost, ker lahko izločijo napake interpretacije preiskovalca, vendar pa lahko to prednost prekrije netočnost naprave. Zato še vedno menimo, da sta zlati standard živosrebrni sfigmomanometer in stetoskop (3).

Konvencionalna metoda merjenja temelji na Korotkovovem avskultatornem načelu. Točnost metode je odvisna od točnega prenosa in interpretacije Korotkovih tonov od preiskovalca do preiskovalca.

Preiskovalec je lahko zdravnik, medicinska sestra, paramedicinska oseba, bolnikov sorodnik ali bolnik sam. Pomembno je, da je naučen tehnike merjenja in da se zaveda, da je točnost meritve zelo pomembna za nadaljne zdravljenje bolnika. Obstajajo različni filmi in pisana navodila, ki lahko služijo tovrstni edukaciji. Verjetno bi morali pri nas tej vrsti edukacije posvetiti več pozornosti.

Živosrebrne sfingomanometre uporabljamo danes najpogosteje in so zanesljivejši od aneroidnih, vendar pa jih moramo očistiti in preverjati vsakih 6 mesecev v bolnicah in vsako leto ob splošni uporabi (3).

Manšeta je sestavljena iz gumijastega mehurja in prevleke iz blaga ali sintetičnega materiala. Mere primerne manšete se nanašajo na velikost gumijastega dela in ne prevleke, ki je večja. Če bo manšeta premajhna lahko izmerimo višje vrednosti tlaka (debeli ljudje) in obratno pri preširoki manšeti lahko izmerimo prenizko vrednost, kar so pokazale številne raziskave (4). Dolžina manšete mora znašati najmanj 80% obsega uda, na katerem merimo krvni tlak, širina manšete pa naj bo 40% obsega uda. Pri odraslih priporočajo 15 cm široke manšete, razen pri tistih, ki imajo zelo majhen obseg nadlahti (manj kot 33 cm). Pri debelih ljudeh, ki imajo obseg nadlahti večji kot 41 cm, je treba meriti s širšimi manšetami. Za odraslega z obsegom nadlahti 24 - 32 cm priporočajo uporabo velikosti mehurja manšete 13×24 (širina×dolžina) cm oz. za debelega odraslega z obsegom nadlahti 32 - 42 cm velikost manšete: 17×32 cm, otrok: 8×13cm . V kolikor nimamo možnosti, da bi uporabili manšeto primerne velikosti, kar je seveda najbolje, si pomagamo s popravki tlaka, ki so natančneje navedeni v knjigi o arterijski hipertenziji (2).

Navodila za standardno merjenje krvnega tlaka (5, 6):

1. najprej moramo preiskovancu postopek pojasniti in ga prositi, da naj med merjenjem ne govori,
2. **položaj preiskovanca:** krvni tlak merimo sede, ob podpori nadlahti v ravnini srca. Ob prvem pregledu opravimo meritev sede na obeh nadlahteh (če zaznamo razliko uporabljamo ob naslednjih meritvah višjega) in po 2 minutah stoje, ob podpori nadlahti v ravnini srca in leže,
3. **okoliščine:** da bi bile meritve točne, preiskovanec eno uro pred preiskavo ne sme uživati kofeina in ne kaditi 15 minut pred preiskavo. Ne sme biti vpliva eksogenih adrenergičnih stimulatorjev (npr. kapljice za dilatacijo papile, nasalni dekongestivi). Najmanj 5 minut pred merjenjem mora udobno sedeti v mirni sobi,
4. **aparature:** uporabljamo manšeto primerne velikosti, umerjen živosrebrni sfingomanometer, nameščen v ravnini oči in stetoskop,
5. **tehnika in izvedba:** najprej odstranimo ozka oblačila z nadlahti na kateri opravljamo meritev. Otipamo brahialno arterijo. Manšeto namestimo tako, da bo sredina mehurja 3 cm nad kubitalno jamo. Manšeto napihnemo približno 30 mm Hg nad pričakovano vrednostjo, hitro in enakomerno. Stetoskop zmerno pritisnemo nad brahialno arterijo. Počasi spuščemo zrak iz manšete, tako, da pada tlak s hitrostjo 2 - 3 mm Hg v sekundi. Ob prvi fazi Korotkovovega tona (pojav tonov) zabeležimo sistolični tlak. Ob V fazi (izginotje tonov) diastolični tlak. Izjemoma, če Korotkovovi toni persistirajo do konca (pri starejših osebah, otrocih, nosečnicah) zabeležimo diastolični tlak ob IV fazi (toni postanejo tišji) Korotkovovega tona. Tlak izmerimo na 2 mm Hg natančno. Opravimo tri meritve s 60 sekundnimi presledki,
6. **zapis meritve:** vedno zapišemo ob koncu merjenja vrednost sistoličnega, diastoličnega krvnega tlaka, položaj in roko merjenja, obseg nadlahti in širino manšete.

Pri starih ljudeh s kalcificiranimi arterijami je potreben večji pritisk napihnjene manšete, da se žila zapre, kar se odraža v lažno visokem sistoličnem krvnem tlaku. Klinično lahko to stanje spoznamo, če lahko otipamo radialno in brahialno arterijo tudi potem, ko je manšeta napihnjena nad vrednost sistoličnega tlaka in ko arterija ni več napolnjena s krvjo (Oslerjev manever). To stanje imenujemo psevdohipertenzija. Pri teh bolnikih lahko določimo krvni tlak samo z intraarterijsko metodo merjenja, ki nam pokaže razliko, ki jo upoštevamo pri nadaljnjih meritvah.

Variabilnost tlaka ob ponavljajočih meritvah v času enega obiska oz. ob več obiskih je zelo velika (6), zato je zelo pomembno, da meritev ponovimo ob več obiskih. Poleg tega pa imajo velik pomen tudi

samomeritve krvnega tlaka. Tako se izognemo vplivu stresa. Vendar moramo, preden zaupamo tem meritvam, bolnika natančno poučiti o metodi merjenja in preveriti aparat, s katerim meri.

Štiriindvajseturno neivazivno merjenje krvnega tlaka

V zadnjem času se vse bolj uveljavlja ambulantno 24-urno merjenje krvnega tlaka. S to metodo dobimo dnevni profil tlaka pri preiskovancu v njegovem običajnem okolju in se izognemo tudi fenomenu bele halje. Rezultati so povezani s posledicami na tarčnih organih veliko bolje kot meritve krvnega tlaka v ambulantni. Danes uporabljamo v ta namen predvsem oscilometrične merilnike. Omogočajo nam tudi ocenitev delovanja antihipertenzivnega zdravljenja pri bolnikih (7, 8). Čeprav so naprave za merjenje drage, pa se tudi pri nas njihova uporaba povečuje. Pomembno pri tem je, da bolnika opozorimo, da ob avtomatskem napihovanju manšete roko, na kateri se le ta nahaja, sprostimo in z njo miruje v času posamezne meritve, da ne prihaja do napak in ponovnih meritev.

Zaključek

Na osnovi opisanega lahko zaključimo, da je postopek merjenja res lahko enostaven, če se držimo predpisanih navodil. Vnaprej lahko upamo, da bodo naslednji temeljni kamni postavljeni pravilno, in kot bi rekli gradbeniki, s pravilno kvaliteto betona.

Literatura

1. Korotkov NS. K voprosu o methodach eezldovania krovyanovo davlenia. Izv Imperatoor Vorenno Med Akad 1905; 11: 365-7.
2. Pirc-Čerček O. Klinično merjenje krvnega tlaka, V: Dobovišek J, Accetto R (ur). Arterijska hipertenzija. Lek: Ljubljana, 1997 (v tisku).
3. O'Brien E, O'Malley K. Clinical Blood Pressure Measurement. V: Birkenhager WH, Reid JL, series eds. Handbook of hypertension, Vol.15: Robertson JIS, ed. Clinical hypertension. Amsterdam: Elsevier, 1992: 14-50.
4. O'Brien E, Petrie J, Littler WL, Padfield PL, De Sweit M. Wich bladder dimensions for accurate blood pressure measurement in adults? A consensus from the literature 1992.
5. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program, National Institutes of Health. NIH Publication No. 93-1008, 1993.
6. V: Kaplan NM, Lieberman E. Clinical Hypertension. 6th ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1994: 31.
7. FrattolaA, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancina G. Prognostic value of 24-hour blood pressue variability. J Hypertens 1993; 11: 1133-7.
8. Dolenc P. Neivazivno merjenje krvnega tlaka v štiriindvajsetih urah, V: Dobovišek J, Accetto R (ed.). Arterijska hipertenzija. Lek: Ljubljana 1997, (v tisku).

ANALIZA POGOSTNOSTI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE IN ARTERIJSKE HIPERTENZIJE BELE HALJE V AMBULANTI SPLOŠNE MEDICINE V PTUJU

Branko Jerkovič

Zasebna ambulanta splošne medicine, Ormoška c. 2, Ptuj

Izvleček. V prispevku so bolniki v ambulanti splošne medicine razvrščeni po vrednostih krvnega tlaka. Avtor je pri pregledu medicinske dokumentacije v zadnjih dveh letih in vpisanih vrednostih samomerjenj krvnega tlaka ugotovil, da v ambulanti zdravi 29% bolnikov z mejno zvišanim ali visokim ter 32% bolnikov z normalnim krvnim tlakom. Bolnikov s hipertenzijo »bele halje« je bilo 12% med vsemi bolniki s hipertenzijo. Krvni tlak doma meri le 27% bolnikov z zvišanim krvnim tlakom. Pri bolnikih s hipertenzijo »bele halje« je ugotovil značilno razliko v sistoličnem krvnem tlaku in slučajne razlike v diastoličnem krvnem tlaku.

Klinično je **arterijska hipertenzija** sindrom z zvišanim sistoličnim in/ali diastoličnim krvnim tlakom. Glede na to, da se s starostjo krvni tlak zvišuje, v praksi upoštevamo merila po Juliusu in Hanssonu (1). Arterijska hipertenzija je zanesljivo najpogostnejša bolezen obtočil pri odraslih ljudeh. V Sloveniji se pojavlja pri 19,6% prebivalcev starih med 40 in 70 let (2). Bolnika z zvišanim krvnim tlakom je možno odkriti le z merjenjem krvnega tlaka. Zato je potrebno meriti krvni tlak tudi pri bolnikih brez diagnoze zvišanega krvnega tlaka. Raziskava v ZD Jesenice je pokazala da več kot polovici obiskovalcev ambulante splošnega zdravnika v zadnjih dveh letih ni bil izmerjen krvni tlak (3).

Pri merjenju krvnega tlaka pogosto ugotavljamo da imajo bolniki normalne vrednosti krvnega tlaka doma, pri medicinski sestri v splošni ambulanti ali v bolnišnični oskrbi in visoke vrednosti krvnega tlaka pri ambulantnem pregledu pri osebem zdravniku ali specialistu. Ta fenomen imenujemo **hipertenzija »bele halje«**. Raziskave so pokazale da okvaro tarčnih organov bolje napoveduje krvni tlak merjen pri medicinski sestri ali 1-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka med počitkom v bolnišnici kot krvni tlak merjen pri splošnem zdravniku (4). To dejstvo nas postavlja pred vprašanje - kdo naj bi in kje meril krvni tlak? Dosedanje ugotovitve govorijo o tem, da je najbolje, da meritve opravi laična izurjena oseba in vsekakor ne v zdravstveni ustanovi (1). Dobrodošle so meritve, ki jih opravi preiskovanec sam v domačem okolju; vse več za oceno preiskovančevega krvnega tlaka uporabljajo 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka. Samo s celostnim vpogledom v višino krvnega tlaka merjenega bodisi doma, bodisi v ambulanti lahko uspešno izvajamo preventivno zdravljenje zvišanega krvnega tlaka.

Normalen krvni tlak se pri bolnikih s hipertenzijo »bele halje« pri obisku zdravnika najverjetneje zviša zaradi nevrovegetativnih vplivov. Zaradi tega se dogaja, da, če pri bolniku nimamo podatkov o samomerjenju krvnega tlaka, začnemo terapijo z zdravili. Dokazano je da terapija z zdravili za znižanje krvnega tlaka pri osebah z normalnim krvnim tlakom nima učinka in da na variabilnost krvnega tlaka zdravila ne vplivajo, ali imajo majhen učinek (5). Bolnik v takšnem primeru dobiva zdravila, krvni tlak se ne znižuje, kar se v veliki večini primerov končuje z kombinacijo zdravil, ki ne pomagata, in diagnozo rezistentne hipertenzije, ki ni pravilna (6). V takšnem primeru imamo bolnika, ki po nepotrebem jemlje zdravila, stranski učinki zdravil se kopičijo, bolnik obremenjuje primarno in sekundarno zdravstveno varstvo. Tukaj ne gre več samo za zmanjšanje stroškov zdravstvenega varstva. Dokazano je, da imajo bolniki s hipertrofijo levega prekata, ki niso zdravljeni z zdravili, značilno manj kompleksnih aritmij kot bolniki, ki so zdravljeni z zdravili (7). Tako je tudi možnost nenadnih smrti v skupini zdravljenih bolnikov s hipertenzijo, ki imajo hipertrofijo levega prekata, večja (7). Na podlagi tega lahko sklepamo, da glede na to, da bolniki s hipertenzijo »bele halje« imajo večjo pogostnost hipertrofije levega prekata kot bolniki z normalnim krvnim tlakom, jim z zdravili za znižanje krvnega tlaka lahko le škodujemo (8).

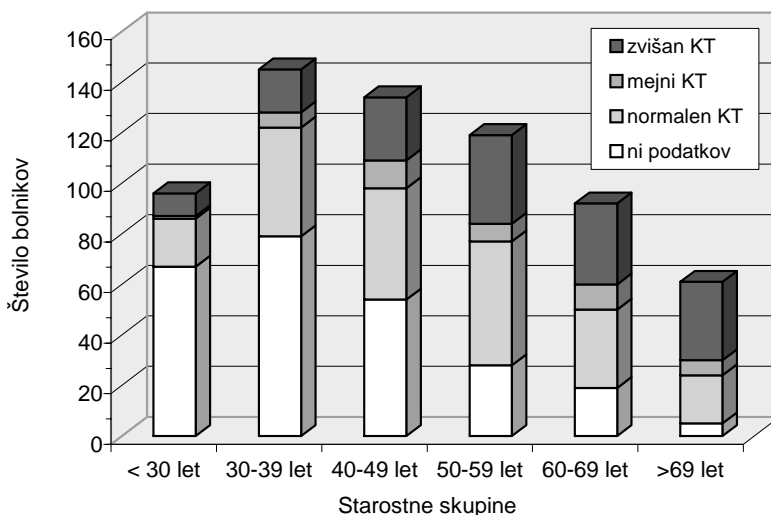
Že več let bolnike educiram za pravilno samomerjenje krvnega tlaka in jim priporočam, da si merijo krvni tlak tudi doma (ali pri znani osebi). Te vrednosti zapišejo in mi jih prinesejo ob naslednji kontroli. S temi podatki bi lahko ugotovil delež bolnikov s hipertenzijo »bele halje« med bolniki z zvišanim krvnim tlakom, ki se zdravijo v moji ambulanti. Teh bolnikov bi med bolniki z zvišanim krvnim tlakom bilo okrog 20% (6, 9).

Materiali in metode

Pri raziskavi sem uporabil naključno izbrane kartoteke 647 svojih bolnikov. V vzorcu sem zajel 338 žensk in 309 moških. Povprečna starost bolnikov v vzorcu je 47 ± 18 let. Krvni tlak sem v ambulanti v zadnjih dveh letih meril z umerjenim medicinskim manometrom na živo srebro z natančnostjo 1 mm Hg. Pri pregledu medicinske dokumentacije sem upošteval aritmetične sredine sistoličnih in diastoličnih vrednosti krvnega tlaka v zadnjih dveh letih pri posamičnem bolniku. Na podlagi izračunanih vrednosti sem bolnike razvrstil v skupine z visokim, mejnim ali normalnim krvnim tlakom. V skupino bolnikov z visokim krvnim tlakom sem razvrstil tudi vse bolnike, ki so že imeli vpisano diagnozo arterijske hipertenzije in so se že zdravili z zdravili za znižanje krvnega tlaka. Bolnike, ki v zadnjih dveh letih niso imeli izmerjenega krvnega tlaka, sem razvrstil v skupino z neznanim krvnim tlakom. Glede na podatke o krvnem tlaku izmerjenem doma (ali pri kakšni znani osebi), sem bolnike razvrstil v skupino z višjim tlakom doma kot v ambulanti, z enako visokim tlakom doma in v ambulanti, z nižjim, mejnim tlakom doma in z nižjim, normalnim tlakom doma. Upošteval sem samo bolnike, ki so si najmanj trikrat izmerili krvni tlak doma.

Rezultati

Zajel sem slučajni vzorec 647 svojih bolnikov. V vzorcu sem našel 41 bolnikov z mejnim krvnim tlakom (6%) in 149 bolnikov z visokim krvnim tlakom (23%). To pomeni, da je imelo zvišan krvni tlak v vzorcu 190 bolnikov (29%). V starostni skupini bolnikov od 40-70 let sem našel 120 bolnikov (35%) z zvišanim krvnim tlakom, od tega 92 bolnikov (27%) z visokim krvnim tlakom in 28 bolnikov (8%) z mejnim krvnim tlakom. Normalne vrednosti krvnega tlaka sem ugotovil pri 205 bolnikov (32%). 252 bolnikov ni imelo izmerjenega krvnega tlaka (39%) (slika 1).



Slika 1. Pregled krvnega tlaka v vzorcu.

Povprečna starost bolnikov s hipertenzijo v moji ambulanti je 60 ± 15 let. Povprečna starost bolnikov, ki jim ni bil izmerjen krvni tlak je bila 39 ± 14 let. Povprečna starost bolnikov z normalnim krvnim tlakom je bila 50 ± 16 let (tabela 1).

Tabela 1. Vrednosti krvnega tlaka pri merjenju doma v primerjavi z vrednostmi krvnega tlaka v ambulanti.

starostne skupine	krvni tlak doma višji kot v ambulantni	krvni tlak doma enak kot v ambulantni	krvni tlak doma mejni, nižji kot v ambulantni	krvni tlak doma normalen, nižji kot v ambulanti
< 30 let	0	1	0	0
30–39 let	0	1	0	2
40-49 let	0	5	2	4
50-59 let	1	4	3	5
60-69 let	0	5	4	6
> 69 let	0	3	1	5
skupaj	1	19	10	22

Krvni tlak je doma merilo le 27% bolnikov z zvišanim krvnim tlakom. Od vseh bolnikov, ki so si merili krvni tlak doma jih je 19 (37%) imelo povprečne vrednosti krvnega tlaka, v isti skupini kot v ambulanti. Deset bolnikov (19%), ki je imelo visoke vrednosti krvnega tlaka v ambulanti je doma imelo nižje, mejne vrednosti krvnega tlaka. 22 bolnikov (42%) je imelo visoke vrednosti krvnega tlaka v ambulanti in normalne vrednosti krvnega tlaka doma. En bolnik (2%) je imel višje vrednosti krvnega tlaka doma.

Pri ugotavljanju razlik v krvnem tlaku pri bolnikih, ki so imeli zvišane vrednosti krvnega tlaka v ambulanti in normalne doma sem ugotovil značilno razliko v sistoličnem krvnem tlaku in slučajne razlike v diastoličnem krvnem tlaku.

Razpravljanje

Pri raziskavi sem ugotovil da 29% bolnikov v vzorcu ima mejni ali visok krvni tlak. V starostni skupini bolnikov od 40 - 70 let sem našel 35% bolnikov z zvišanim krvnim tlakom (kar se ne ujema z povprečjem v Sloveniji - 19,6%). Vzrok za večji delež bolnikov z zvišanim krvnim tlakom v populaciji bi lahko bilo zbiranje takšnih bolnikov v večletni praksi zdravnika. Vsekakor bo potrebno sistematično kontrolirati, če diagnoza zvišanega krvnega tlaka pri slehernem bolniku drži ali ne. Glede na to, da sem kot bolnike z visokim krvnim tlakom zajel vse bolnike, ki so imeli vpisano diagnozo visokega krvnega tlaka, ali jemljejo zdravila za znižanje krvnega tlaka, je možno, da se v tej skupini skriva še določeno število bolnikov z mejno arterijsko hipertenzijo.

V raziskavi sem ugotovil normalen krvni tlak pri 205 bolnikih (32%). Pričakovani delež bolnikov z normalnim krvnim tlakom bi bil 75 - 92%. Tudi če bi domneval, da vsi bolniki, ki niso imeli izmerjenega krvnega tlaka, imajo normalne vrednosti, bi vseh bilo le 71%. To tudi govori o tem, da bolniki zbrani v ambulanti, ne odražajo slovenske populacije in se zaenkrat v ambulanti še zbirajo bolni ljudje. Delež bolnikov z normalnim krvnim tlakom je večji kot v raziskavi v ZD Jesenice, kjer je bil krvni tlak izmerjen pri 29% bolnikov brez predhodne diagnoze zvišanega krvnega tlaka, torej pri 24% bolnikov (slika 1).

Pri primerjavi deleža bolnikov v Jesenicah in na Ptuj pri katerih je opravljeno priložnostno merjenje krvnega tlaka, se opazijo razlike. V ZD Jesenice krvni tlak ni bil izmerjen v zadnjih dveh letih pri 71% bolnikov brez diagnoze arterijske hipertenzije, v moji ambulanti pri 55% bolnikov. To nam govori, da več kot polovici bolnikov, ki nimajo vpisane diagnoze arterijske hipertenzije v kartoteki v ambulanti, ne izmerim krvnega tlaka. Povprečna starost bolnikov, ki se zdravijo v moji ambulanti in jim v zadnjih dveh letih ni bil izmerjen krvni tlak, je bila 39±14 let, v ZD Jesenice 37±15 let. Razlika ni statistično značilna. Iz slike 1 je razvidno, da v mlajših skupinah veliko bolnikov ni imelo izmerjenega krvnega tlaka, kar govori o tem, da premalo razmišljam o zvišanem krvnem tlaku pri zdravljenju mlajših oseb.

V skupini bolnikov z diagnozo arterijske hipertenzije, ki so si tudi doma merili krvni tlak sem ugotovil, da jih ima 42% doma normalen tlak, torej hipertenzijo »bele halje«. V raziskavi sem upošteval podatke iz medicinske dokumentacije o višini krvnega tlaka merjenega doma. Domnevam,

da imajo bolniki, ki si doma izmerijo nižji krvni tlak kot v ambulanti, več motivacije, da to povedo svojemu zdravniku in si nato pogosteje merijo krvni tlak doma. Zaradi tega je delež hipertenzije »bele halje« v takšnem vzorcu višji. V mojem vzorcu je bilo bolnikov s hipertenzijo »bele halje« samo 12% med vsemi bolniki s hipertenzijo. Pričakovani delež teh bolnikov bi mogel biti 20% vseh bolnikov s hipertenzijo. Pričakujem, da bom s spodbujanjem bolnikov, da si merijo krvni tlak doma, ugotovil še neodkrite primere hipertenzije »bele halje«. V raziskavi sem ugotovil, da so razlike v krvnem tlaku merjenem doma pri bolnikih s hipertenzijo »bele halje«, statistično značilno večje samo pri sistoličnem krvnem tlaku. To pomeni, da psihični vplivi zaradi obiska pri zdravniku bolj zvišujejo sistolični krvni tlak.

Predlog ukrepov

Ukrepi v moji ambulanti

- *Priložnostno merjenje krvnega tlaka vsakemu bolniku, ki se oglasi v ambulanti.*
- *Sistematično odkrivanje bolnikov z mejno zvišanim krvnim tlakom in izločanje le teh iz skupine bolnikov z diagnozo arterijske hipertenzije.*
- *Spodbujanje vseh bolnikov z zvišanim krvnim tlakom da si merijo krvni tlak doma oziroma izven zdravstvene ustanove.*
- *Preverjanje diagnoz zvišanega krvnega tlaka pri bolnikih.*

Ukrepi stroke

- *Javno obveščanje prebivalstva o nujnosti kontrole in samokontrole krvnega tlaka.*
- *Javna edukacija prebivalcev o pravilnem merjenju krvnega tlaka.*
- *Oblikovanje priporočil kakšen naj bi bil dober aparat za merjenje krvnega tlaka.*
- *V vseh večjih mestih spodbujati službe za kontrolo točnosti aparatov za merjenje krvnega tlaka.*

Literatura

1. Dobovišek J. Arterijska hipertenzija. V: Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. Ljubljana: EWO&DZS, 1993: 177-95.
2. Jezeršek P in sod. Epidemiološka študija arterijske hipertenzije v SR Sloveniji. Zdrav Vestn 1988; 57: 403-5.
3. Kersnik J. Priložnostno merjenje krvnega tlaka v splošni medicini. 5. Strokovni sestanek sekcije za arterijsko hipertenzijo. Maribor, 1996: 87-92.
4. Veerman DP; de Blok K; Delemarre BJ; van Montfrans GA. Office, nurse, basal and ambulatory blood pressure as predictors of hypertensive target organ damage in male and female patients. J hypertens. 1996 Jan; 10(1): 9-15.
5. Dolenc P. 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka. 5. Strokovni sestanek sekcije za arterijsko hipertenzijo. Maribor 1996 Sep. 71-7.
6. Fortini A; Laureano R; Nenci G; Cappelletti C. The use of ambulatory pressure monitoring for evaluating antihypertensive treatment in clinical practice. Minerva Med. 1995 Dec; 86(12): 527-35.
7. Mayet J; Shahi M; Poulter NR; Sever PS; Thom SA; Foale RA. Ventricular arrhythmias in hypertension: in which patients do they occur?. J Hypertens. 1995 Feb; 13(2): 269-76.
8. Cerasola G; Cottone S; Nardi E; Ignoto G; Volpe V; Mule G; Carollo C. White coat hypertension and cardiovascular risk. J cardiovasc Risk. 1995 Dec; 2(6): 545-9.
9. Pierdomenico SD; Mezzetti A; Lapenna D; Guglielmi MD; Mancini M. »White coat« hypertension in patients with newly diagnosed hypertension. Eur Heart J. 1995 May; 16(5): 692-7.

IZSLEDKI ANKETE ZDRAVNIKOV O HIPERTENZIJI 1997

Primož Dolenc, Rok Accetto

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Izvleček - Uvod: Spomladi 1997 so bili na naslove večine splošnih zdravnikov in zdravnikov interne medicine poslani anonimni vprašalniki o hipertenziji. Od 2000 poslanih vprašalnikov je bilo v predvidenem roku prejetih 409 (20,5%), ki so bili primerni za nadaljnjo obdelavo podatkov. Z anketo smo želeli preveriti kako zdravniki obravnavajo hipertenzijo pri svojem vsakdanjem delu. Vprašalnik je bil prilagojen vprašalniku, ki ga je Klinika za hipertenzijo v okviru dela projekta SZO poslala vzorcu splošnih zdravnikov po Sloveniji v letu 1986.

Rezultati: Večina vprašalnikov so izpolnili zdravniki splošne prakse (52%), odgovori so prišli iz vseh slovenskih regij. Večina zdravnikov meri krvni tlak z živosrebrnim sfigmomanometrom (84%). Običajno preiskovanec sedi, meritve so pogosto na obeh nadlahteh (53%), zaokrožajo se na 5 mm Hg (79%). Pri različnih premerih nadlahti so najpogosteje v uporabi korekturne tabele in ne različna velikost manšet (29%). V 65% odgovorov se izvaja kalibracija merilnikov 1-krat letno, nikoli se ne kontrolira naprav le pri 4% anketiranih. Anketirani zdravniki v veliki večini (91%) menijo, da so samomeritve krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo koristne. Bolnik s hipertenzijo obišče zdravnika povprečno 7,6-krat na leto. Zdravljenje hipertenzije z zdravili se prične običajno pri višini krvnega tlaka 160/95(-100) mm Hg.

Najpogosteje se pri zdravljenju hipertenzije uporabljajo inhibitorji konvertaze ter antagonisti kalcijevih kanalov. Pri teh skupinah zdravil anketirani zdravniki tudi najpogosteje opažajo pojav stranskih učinkov. Na vrsto izbranega zdravila vpliva več dejavnikov, predvsem spremljajoče bolezni bolnika in zdravnikove izkušnje z zdravilom ter stranski učinki zdravil. Anketirani zdravniki se ne odločajo za pogoste zamenjave zdravil.

Zaključek: Rezultati ankete prikazujejo podobno sliko o obravnavanju hipertenzije v Sloveniji kot pred 11 leti. S pojavom novejših zdravil se je precej spremenilo tudi zdravljenje z zdravili, kjer so blokatorje adrenergičnih receptorjev beta v veliki meri izpodrinili inhibitorji konvertaze in antagonisti kalcijevih kanalov, skoraj v celoti in deloma neupravičeno pa so izginila starejša (in cenejša) centralno delujoča zdravila in reserpin.

Uvod

Z anketo zdravnikov o hipertenziji smo želeli (ponovno) preveriti kako zdravniki obravnavajo hipertenzijo pri svojem vsakdanjem delu. Osnova za letošnji vprašalnik (1997) je bil vprašalnik, ki ga je Klinika za hipertenzijo leta 1986 poslala 950 zdravnikom splošnega zdravstvenega varstva v okviru projekta Svetovne zdravstvene organizacije "Hypertension control and management" (1, 2).

Vprašalnik 1997 je bil prilagojen spremenjenim časovnim razmeram, nekaj vprašanj pa je ostalo nespremenjenih. Vprašalnik je bil poslan večini splošnih zdravnikov in zdravnikov internistov v Sloveniji po adremi Slovenske zdravniške zbornice.

Rezultati

Od 2000 poslanih vprašalnikov smo prejeli v predvidenem roku in primernih za nadaljnjo obdelavo 409 vprašalnikov (20,5%). Ker so bile ankete anonimne, smo regionalno zastopanost odgovorov ocenjevali iz poštnih žigov na prispelih anketah. 5% poštnih žigov je bilo nečitljivih, iz preostalih se je dalo sklepati, da so v odgovorih ustrezno predstavljene vse regije. Strokovna usmerjenost zdravnikov je predstavljena v tabeli 1.

Medicinske sestre merijo krvni tlak pogosteje kot pred 11 leti (v glavnem 17% : 5%, pogosto 47% : 12%), čeprav se odstotek odgovorov pri tistih, kjer medicinske sestre ne merijo krvnega tlaka, ne spreminja (36%). Prevladujejo meritve krvnega tlaka na obeh nadlahteh (53%), na levi nadlahti so sicer nekoliko pogostejše (24%) kot na desni (20%) - v nekaj vprašalnikih smo zasledili opombo, da arhitektonske razmere v ambulanti ne omogočajo meritev na kateri od nadlahti!

Tabela 1. Strokovna usmerjenost anketiranih zdravnikov.

strokovna usmerjenost	odstotek vprašalnikov (%)
zdravnik splošne medicine (specialist)	52%
internist	23%
kardiolog	9%
nefrolog	2%
neznano (verjetno zdr. spl. med.)	14%

Prevladujejo živosrebrni merilniki krvnega tlaka (84%), aneroidi se uporabljajo redko (4%), avtomatskih merilnikov skoraj ni (1%). Del zdravnikov uporablja več naprav (12%), verjetno zaradi dela v različnih okoliščinah (terensko delo, spremljanje tlaka med preiskavami, ipd.). Različno velikost manšet uporablja vse več zdravnikov (27%, 1985: 7%), kar ni optimalno, saj vemo, da so korekturne tabele pri izstopajočih obsegih nadlahti le zasilna rešitev. Nikoli merilnikov ne umerjajo pri 4% anketiranih, kar je podobno kot pred 11 leti (3%), redno (enkrat letno, kot je zaželeno) pa jih pregledujejo v ordinacijah pri 65% anketiranih zdravnikov. Večina zdravnikov (91%) je prepričanih v koristnost samomeritev krvnega tlaka pri bolnikih. Veliko zdravnikov (81%) tudi poučuje bolnike o pravilni tehniki merjenja krvnega tlaka.

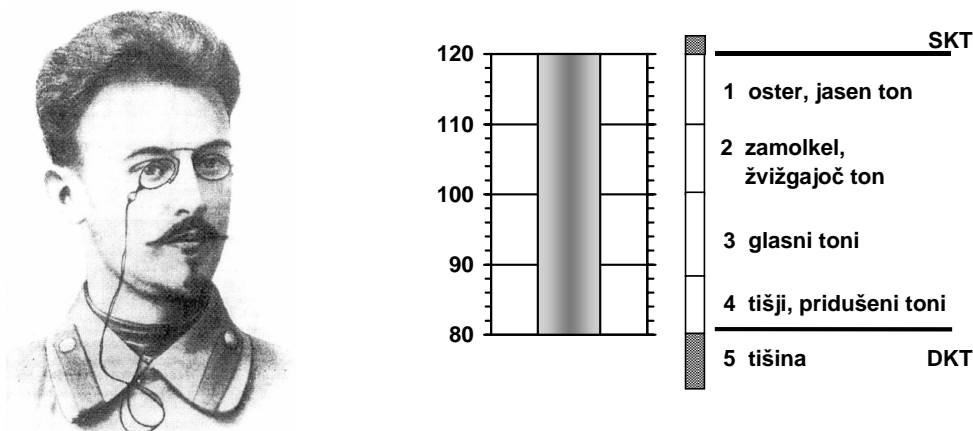
Na dvojce vprašanj nismo dobili zadovoljivih odgovorov. Očitno je neznanka poimenovanje zvočnih fenomenov nad žilo pri avskultaciji, ki jih slišimo pri zniževanju krvnega tlaka v manšeti (3-5). Le 49% (1986: 78%) navaja fazo V po Korotkowu, tj. izginotje tonov pri avskultaciji. Fazo IV (sprememba glasnih tonov v fazi III v pridušene, tišje tone) se uporablja le v posebnih okoliščinah (otroci, nosečnice, starejši bolniki z tršimi žilami) (3-5). Drugo vprašanje je bilo zaokrožanje meritev. Od leta 1988, ko so bile izdane zadnje smernice za natančno merjenje krvnega tlaka (3), naj bi se vse meritve izmerjene z avskultacijo končevale na 0, 2, 4, 6 ali 8, tako kot omogoča skala na sfigmomanometru (slika 1). Tako je npr. izmerjen krvni tlak 144/96 mm Hg pravilen, 145/95 mm Hg pa ne. Opomb, ki so jih navajali nekateri zdravniki v vprašalniku, da zabeležene meritve z natančnostjo 2 mm Hg trajajo bistveno dalj časa, ni moč upoštevati, saj je priporočena hitrost zniževanja živosrebrnega stolpca 2-3 mm Hg na sekundo nespremenjena že v času več zadnjih smernic za pravilno merjenje krvnega tlaka.

Anketirani zdravniki menijo, da je delež bolnikov s hipertenzijo v ambulanti $29 \pm 16\%$ (modus: 20%), 71% odgovorov zajema pogostnost 20-34%, pogostnost pod 20% pa je navedena v 21% odgovorov. Zdravnika obiskujejo povprečno $7,6 \pm 9,2$ -krat letno (razpon, preračunan na letno število pregledov: 1-104-krat, mediana: 5,0. Brez odgovora: 20%, opisni odgovor brez možne numerične analize 7% vprašalnikov). Bistvenih razlik med odgovori zdravnikov splošne prakse ali specialisti nismo opažali, čeprav je bila tendenca odgovorov pri specialistih manj pogosto obiskovanje. Zaradi nepravilnih porazdelitev podatkov pri obeh podskupinah navajamo mediano, ki je bila pri splošnih zdravnikih 5,0 ter pri specialistih internih strok 4,0 obiskov letno. Najpogostejši nasveti bolnikom s hipertenzijo v ambulanti so večja telesna aktivnost (23%), dietna prehrana (17%), znižanje telesne teže (16%) ter omejitev soli (16%), redkeje prenehanje kajenja, izogibanje stresom in omejitev alkohola (skupaj 9%). Zdravljenje hipertenzije z zdravili anketirani zdravniki običajno pričnejo pri višini krvnega tlaka 160/95-100 mm Hg.

Anketirani zdravniki najpogosteje predpišejo antihipertenzivna zdravila iz skupin v tabeli 2, pri čemer upoštevajo več dejavnikov (tabela 3). Glede na stanje pred dobrim desetletjem (1, 6) so pri izbiri antihipertenzivnih zdravil blokatorje beta adrenergičnih receptorjev beta in diuretike izpodrinili inhibitorji konvertaze in antagonist kalcijevih kanalov. Anketirani zdravniki neradi zamenjujejo antihipertenzivno zdravilo (zelo redko in redko v 63%, pogosto 3%), v zamenjavo pa jih prisili predvsem neučinkovitost predpisanega zdravila, njegovi stranski učinki in bolnikovo nesodelovanje.

Najpogosteje navajana zdravila s stranskimi učinki so antagonist kalcijevih kanalov (49%), inhibitorji angiotenzinske konvertaze (34%) - skupini zdravil, ki se ju najpogosteje tudi predpisuje za zdravljenje

hipertenzije. Med samimi stranskimi učinki so v ospredju kašelj (relativna pogostnost glede na najredkejši pojav: 1,9), otekanje (1,7), glavobol (1,5) in vrtoglavica (1,4).



Slika 1. Nikolaj Sergej Korotkov (1874-1920), ki je prvi natančno opisal zvočne fenomene pri avskultaciji krvnega tlaka, nekaj let kasneje so jih poimenovali po njem. Desno - faze korotkovovih tonov ob stolpcu sfingomanometra.

Anketirani zdravniki si predstavljajo idealno antihipertenzivno zdravilo, ki bi imelo čim redkejšo stranske učinke (28%), da se ga jemlje 1-krat dnevno ali redkeje (24%), ter da učinkovito zniža krvni tlak (17%).

Tabela 2. Relativna pogostnost najpogosteje predpisanih zdravil.

skupina zdravil	relativna pogostnost
zaviralci angiotenzinske konvertaze	3,6
antagonisti kalcijevih kanalov	2,2
blokatorji adrenergičnih receptorjev beta	1,7
diuretiki	1,5
blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa	1,3
centralno delujoča zdravila	1,0

Tabela 3. Relativna pomembnost dejavnikov, ki vplivajo na odločitev o vrsti izbranega antihipertenzivnega zdravila.

dejavnik	relativna pomembnost
spremljajoče bolnikove bolezni	2,22
izkušnje z zdravilom	1,63
stranski učinki	1,29
primeren način uporabe zdravila	1,12
cena zdravila	1,08
bolnikova zahteva po zdravilu	1,07
položaj zdravila na listi	1,00

Zaključek

Rezultati ankete zdravnikov prikazujejo podobno sliko o obravnavanju hipertenzije v Sloveniji kot pred 11 leti z izjemo nekaterih novosti, ki so se pojavile v zadnjih letih. Vtis je, da se anketirani zdravniki zavedajo fenomena hipertenzije bele halje, zaradi česar pogosteje merijo krvni tlak, pri

samih meritvah vse bolj sodelujejo tudi medicinske sestre. Pri natančnejšem merjenju in beleženju krvnega tlaka nas čaka še veliko dela.

Anketirani zdravniki so pri ambulantnem in terapevtskem sklopu odgovorov prikazali dobro poznavanje problematike dela pri bolnikih s hipertenzijo. S pojavom novejših zdravil se je precej spremenilo tudi zdravljenje z zdravili, kjer so blokatorje adrenergičnih receptorjev beta v veliki meri izpodrinili inhibitorji konvertaze in antagonisti kalcijevih kanalov, skoraj v celoti in deloma neupravičeno pa so izginila starejša (in cenejša) centralno delujoča zdravila in reserpin, ki so na negativnih listah.

Zahvala

Zahvaljujeva se Merck Sharp & Dohme Inc. za finančno in organizacijsko pomoč pri pošiljanju vprašalnikov. Zahvaljujeva se zdravnikom, ki so vrnili izpolnjen vprašalnik, še posebej kolegom, ki so pripisali k vprašanju koristne opombe ali opažanja iz svojega vsakdanjega dela.

Literatura

1. Jezeršek P, Dolenc P, Kralj Z. Diagnostika in zdravljenje hipertenzije v praksi. Izsledki ankete v Sloveniji v okviru projekta Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) Hypertension control and management. *Med Razgl* 1987; 26: 395-404.
2. Jezeršek P, Accetto R, Cibic B et al. Šiška, a suburb of Ljubljana, Slovenia. In: Strasser T, Wilhelmsen L (eds). Assessing hypertension control and management. Hypertension management audit project: a WHO/WHL study. Geneva: WHO regional publications, European series, No. 47. Geneva, 1993: 43-54.
3. Frohlich ED, Grim C, Labarthe DR, Maxwell MH, Perloff D, Weidman WH. Recommendations for human blood pressure determination for sphygmomanometers. Report of a Special Task Force Appointed by the Steering Committee, American Heart Association. *Circulation* 1988; 77: 502A-14A.
4. Janežič A. Specialni klinični status srca in obtočil. Arterijski tlak. V: Accetto B, Fortič B, Janežič A et al. Osnove internistične propedeutike. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1987: 125.
5. Pirc-Čerček O. Klinično merjenje krvnega tlaka. V: Accetto R, Dobovišek J (ur). Arterijska hipertenzija. Lek: Ljubljana, 1997: (v tisku).
6. Jezeršek P, Dolenc P. Drug utilization study in Slovenia. In: Strasser T, Wilhelmsen L (eds). Assessing hypertension control and management. Hypertension management audit project: a WHO/WHL study. Geneva: WHO regional publications, European series, No. 47. Geneva, 1993: 137-41.

AKTIVNOST AVTONOMNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA IN DIASTOLIČNA DISFUNKCIJA LEVEGA PREKATA PRI MLADIH BOLNIKI S HIPERTENZIJO

Matjaž Klemenc¹, Igor Kranjec²

¹ Kardiološki oddelek, Splošna bolnišnica Gorica, 5000 Nova Gorica

² Kardiološka klinika, Klinični center, 1000 Ljubljana

Izvleček: V študiji avtorja prikazeta povezavo med spremenjenimi diastoličnimi lastnostmi levega prekata in tonusom avtonomnega živčnega sistema. Pri 91 mladih bolnikih s hipertenzijo in 80 zdravih preiskovancih (rojenih leta 1953 in kasneje) sta s pomočjo spektralne analize variabilnosti srčne frekvence (SA) določila aktivnost avtonomnega živčnega sistema (AŽS). Pri izračunu deležev posameznih frekvenčnih območij močnostnega spektra (zelo nizkofrekvenčno območje - ZNF: 0,01 do 0,04 Hz, nizkofrekvenčno območje - NF: 0,04 do 0,15 Hz, visokofrekvenčno območje - VF: 0,15 do 0,4 Hz) sta uporabila metodo hitre Fourierove transformacije. S pomočjo dvodimenzionalne ultrazvočne preiskave sta izmerila dimenzije levega prekata, s pulznim dopplerjem pa prikazala spremembe hitrosti pretoka preko mitralne zaklopke.

SA je pokazala pomembno nižjo vrednost razmerja VF/NF pri mladih bolnikih s hipertenzijo v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($41,4 \pm 6,8$, $44,3 \pm 7,2$; $p=0,01$). Nižje razmerje pomeni nižji tonus parasimpatične veje in višji tonus simpatične veje AŽS pri bolnikih s hipertenzijo. Pri preiskovancih mlajših od 30 let razlika v razmerju VF/NF statistično ni bila pomembna, postala pa je pri skupini nad 30 let ($p=0,015$). Ultrazvočna preiskava srca je pokazala pomembno višjo maksimalno hitrost A vala pretoka preko mitralne zaklopke pri mladih bolnikih s hipertenzijo ($60,3 \pm 13,2$ cm/s, $50,4 \pm 11,0$ cm/s, $p<0,001$), maksimalna hitrost E vala pa se ni pomembno razlikovala. Pri obeh skupinah preiskovancev je bila ugotovljena statistično pomembna negativna korelacija med maksimalno hitrostjo E vala, razmerjem E/A in starostjo. Razlike v razmerju E/A pri mlajših preiskovancih (pod 30 let) niso bile pomembne, pri starejših preiskovancih pa so bile ugotovljene statistično pomembne nižje vrednosti pri bolnikih s hipertenzijo v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($p=0,012$).

Uvod

Spremembe aktivnosti AŽS imajo pomemben vpliv na zgodnje faze razvoja arterijske hipertenzije (1-4). V 70' letih je Julius predpostavil, da imajo mladi bolniki s hipertenzijo spremenjeno aktivnost obeh vej AŽS: zvišan tonus simpatikusa in znižan tonus parasimpatikusa (5). V preteklosti so bili razviti številni testi za oceno delovanja AŽS (6), ki so opisovali spremembe srčne frekvence ali pa krvnega tlaka pri določeni aktivnosti (npr. sprememba lege telesa, globoko dihanje, stiskanje pesti, Valsalvin maneuver...). Testi so bili enostavni, žal pa niso dopuščali vpogleda v zgodnje spremembe aktivnosti AŽS pri razvijajoči se arterijski hipertenziji (7). Med novejšje metode določanja aktivnosti simpatičnega dela AŽS sodita direktna mikroneorografija in merjenje izločanja noradrenalina na nivoju posameznih organov (8-10).

SA omogoča kvantitativno analizo spreminjanja posameznih hemodinamskih parametrov: npr. srčne frekvence, sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (11-13). Vpliv AŽS na sinoatrialni vozal se kaže v dokaj dobro definiranih frekvenčnih območjih: NF območje (0,04-0,15 Hz) je pod kontrolo obeh vej AŽS (5, 14, 15), VF območje (0,15-0,4 Hz) pa pretežno pod vplivom parasimpatične veje AŽS (14-16). Nekateri avtorji so mnenja, da omenjena metoda, ki temelji na diskretni Fourierovi transformaciji ni primerna za analizo sprememb pod 0,02 do 0,03 Hz, če uporabljamo 5-minutne zapise (17), drugi pa smatrajo to metodo za primerno tudi pri analizi sprememb v t. i. zelo nizkofrekvenčnem območju (do 0,003 Hz) (18). Čeprav variabilnost srčne frekvence ni povsem periodičen pojav, kot to zahteva deterministična narava algoritma za hitro Fourierovo transformacijo, pa večina avtorjev meni, da metoda omogoča kvantitativno analizo variabilnosti srčne frekvence (19).

Diastolična disfunkcija levega prekata (DDL) je ena najzgodnejših funkcionalnih sprememb levega prekata pri razvijajoči se arterijski hipertenziji (23, 24). DDL je definirana kot nezmožnost levega prekata, da sprejme zadostno količino krvi brez kompenzatornega zvišanja tlaka v levem atriju (25). Uporaba pulzne dopplerske ehokardiografije pri opisovanju diastolične funkcije levega prekata temelji na predpostavki, da hitrost pretoka preko mitralne zaklopke predstavlja posredno meritev volumna pretoka (26).

S študijo smo hoteli prikazati povezavo med spremembami aktivnosti AŽS in DDL pri mladih bolnikih s hipertenzijo, še posebej njihovo odvisnost glede na starost.

Preiskovanci in metode

V raziskavi je sodelovalo 91 bolnikov s hipertenzijo in 80 zdravih preiskovancev, mlajših od 40 let. Preiskovanci s sladkorno boleznijo, kronično ledvično odpovedjo in po srčnomišičnem infarktu so bili izključeni. Iz študije smo izključili tudi preiskovance z obolenji srčnih zaklopk, pljuč, perikarda in ishemičnim srčnim obolenjem.

SA smo opravili v dveh položajih: leže in sede. EKG signal smo s pomočjo 12-bitnega AD pretvornika spremenili v digitalno obliko. S pomočjo spektralne analize, ki je temeljila na hitri Fourierovi transformaciji smo analizirali 5-minutne posnetke. Rezultati SA so bili grafično prikazani kot samostojne frekvence na abscisi od 0 do 0,5 Hz.

Pri ultrazvočni preiskavi srca smo upoštevali navodila Penn konvencije (27), iztisni delež levega prekata smo izračunali po Teicholzovi formuli (28), maso levega prekata pa po formuli Penn konvencije (27). Hitrost pretoka skozi mitralno zaklopko smo merili v apikalni projekciji 4-votlin, tako da je bil vzorčni volumen postavljen na stičišče lističev mitralne zaklopke.

Rezultati

Pri mladih bolnikih s hipertenzijo smo ugotovili pomembno višji delež zelo nizkofrekvenčnega dela spektra ($p=0,013$) in nižji delež nizkofrekvenčnega dela spektra ($p=0,002$) v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Rezultati so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Rezultati SA pri bolnikih s hipertenzijo in zdravih preiskovancih.

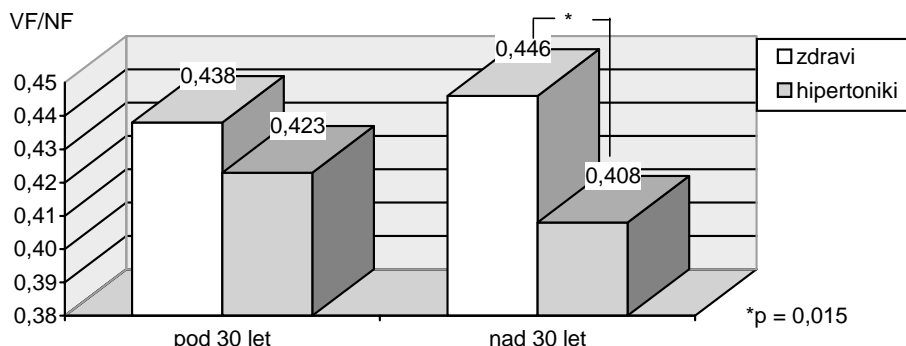
položaj - območje [#]	bolniki s hipertenzijo	zdravi	p [§]
pod vplivom simpatikusa			
L-ZNF (0,01-0,04 Hz)	32,3±8,6 ^{&}	29,08±7,2	0,013
pod vplivom simp. in parasimp.			
L-NF (0,04-0,18 Hz)	43,1±6,3	46,18±6,6	0,002
L-NF (0,04-0,15 Hz)	56,8±3,0	56,9±3,0	NS*
pod vplivom parasimpatikusa			
L-VF (0,21-0,29 Hz)	9,3±1,5	9,95±2,7	NS
L-VF (0,15-0,4 Hz)	43,2±3,0	43,1±3,0	NS

[#]L-ZNF: leže - zelo nizkofrekvenčno področje, L-NF: leže - nizkofrekvenčno območje, L-VF: leže - visokofrekvenčno območje- [§]Student t-test; [&]povprečna vrednost ± SD; *razlike statistično niso pomembne.

Preiskovance smo razdelili na dve starostni skupini: pod 30 let in nad 30 let. Pri mlajši skupini preiskovancev ni bilo pomembnih razlik v kvocientu VF/NF, ki ponazarja razmerje med aktivnostjo parasimpatične in simpatične veje AŽS. Razlike pa so postale statistično pomembne pri starejših preiskovancih (slika 1).

Ultrazvočna preiskava srca je pokazala pomembno višjo maksimalno hitrost A vala pretoka skozi mitralno zaklopko pri bolnikih s hipertenzijo v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($p<0,001$), hitrost E

vala pa se ni pomembno razlikovala, prav tako ne izovolumetrični relaksacijski čas levega prekata. Rezultati meritev so podani v tabeli 2.



Slika 1. Vrednost kvocienta VF/NF pri bolnikih s hipertenzijo in zdravih preiskovancih glede na starost.

Tabela 2. Rezultati ultrazvočnih meritev srca.

meritev	bolniki s hipertenzijo	zdravi	p*
levi prekat - diastola (mm)	62,8± 6,7	61,1±5,7	NS
levi prekat - sistola (mm)	44,0±6,3	42,6±4,9	NS
iztisni delež (%)	55,3± 8,0	56,3±7,2	NS
pretin-diastola (mm)	10,1±2,1	8,8±1,8	< 0,001
pretin-sistola (mm)	15,3± 2,9	13,2±2,4	< 0,001
zadnja stena - diastola (mm)	7,0±1,5	6,5±1,2	0,024
zadnja stena - sistola (mm)	10,5±3,7	9,2±1,9	0,015
MLPi [#] (gr/m ²)	127,7± 35,2	111,6±24,7	0,004
E val (cm/s)	72,9±16,3	73,7±15,7	NS
A val (cm/s)	60,3±13,2	50,4±11,0	< 0,001
E/A	1,28±0,42	1,53±0,44	< 0,001
IVRC ^s (ms)	100,8±17,7	98,4±20,3	NS

*Studentov t-test, [#]masa levega prekata/m² - Penn enačba, ^sizovolumetrični relaksacijski čas.

Pri starejši skupini preiskovancev smo ugotovili pomembne razlike v kvocientu E/A (p=0,012), prav tako tudi med obema skupinama bolnikov s hipertenzijo (p=0,017) in zdravih preiskovancev (p=0,005) (slika 2).

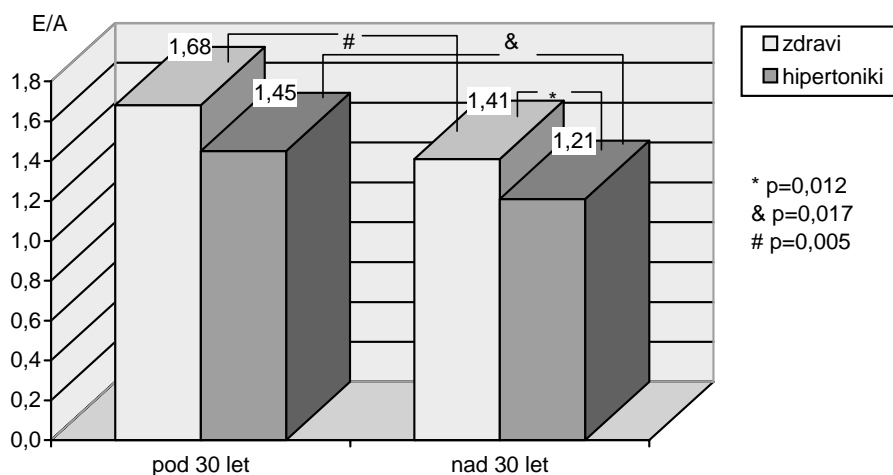
Maksimalna hitrost E vala se z leti zmanjšuje tako pri bolnikih s hipertenzijo kot pri zdravih preiskovancih. Podobno soodvisnost smo opazili med površino NF, VF dela močnostnega dela spektra in starostjo (tabela 3).

Razpravljanje

Interpretacija rezultatov SA temelji na predpostavki, da so oscilacije srčne frekvence posledica aktivnosti AŽS. Srčni ritem je produkt kompleksne interakcije med eferentnimi impulzi simpatikusa in parasimpatikusa na eni strani ter lastnosti sinoatrialnega vozla (30).

Bolniki s hipertenzijo so imeli večji delež ZNF območja spektra v primerjavi z zdravimi preiskovanci, kar pomeni višji tonus simpatične veje AŽS. Podobne rezultate so objavili tudi drugi avtorji (20, 22, 35). Površina ZNF, NF in VF dela spektra se s starostjo zmanjšuje, kar pomeni manjšo fluktuacijo srčne frekvence v omenjenih spektralnih območjih. Pri tem pa se razlike v razmerju VF/NF med bolniki s hipertenzijo in zdravimi preiskovanci povečujejo. Omenjene ugotovitve so podobne

rezultatom Veermana (32) in Weiseja (31), ter govore v prid različni dinamiki sprememb aktivnosti obeh vej AŽS.



Slika 2. Razmerje E/A pri bolnikih s hipertenzijo in mladih preiskovanceh glede na starost.

Tabela 3. Medsebojna odvisnost med nekaterimi parametri ultrazvočne preiskave, SA in starostjo preiskovancev.

meritev	bolniki s hipertenzijo	zdravi
E val -maks. hitrost	-0,238 (p=0.036)*	-0,411 (p< 0.001)
A val - maks. hitrost	0,165 (NS)	0,182 (NS)
E/A	-0,310 (p=0.006)	-0,485 (p<0.001)
L-ZNF (0.01-0.04 Hz)	-0,336 (p< 0.01)	-0,226 (NS)
L-NF (0.04-0.15 Hz)	-0,523 (p< 0.01)	-0,341 (p< 0.01)
L-VF (0.21-0.29 Hz)	-0,566 (p <0.01)	-0,232 (p <0.01)
VF/NF – leže	-0,098 (NS)	-0,203 (NS)

* Pearsonov korelacijski koeficient (signifikantnost), okrajšave kot v tabelah 1 in 2.

Maksimalna hitrost A vala pretoka skozi mitralno zaklopko in razmerje E/A se pomembno razlikujeta med obema skupinama preiskovancev. Za to morata biti izpolnjena vsaj dva pogoja: frekvenca nihanj pritiska med levim preddvorom in prekatom se mora zmanjšati, kontraktilnost levega preddvora pa povečati. Padec frekvence nihanja pritiska med omenjenima votlinama je lahko posledica višje viskoelastičnosti, počasnejše relaksacije levega prekata in povečanega upora proti pretoku krvi (37). Rezultati naše študije podpirajo Smithovo hipotezo, ki predpostavlja, da zmanjšano polnjenje levega prekata stimulira hipertrofijo levega prekata v zgodnjih fazah razvoja DDLP. Povečan delež atrijske polnitve levega prekata je rezultat te prilagoditve. Kasneje se z zmanjšanjem compliance levega prekata zmanjša tudi atrijski delež polnitve levega prekata (40). Pri obeh skupinah preiskovancev smo ugotovili statistično pomembno negativno sosodvisnost med razmerjem E/A in starostjo. Na podlagi dinamike spreminjanja razmerja VF/NF in E/A predpostavljamo, da v razvoju arterijske hipertenzije spremenjena diastolična funkcija sledi spremenjenemu ravnotežju med simpatično in parasimpatično vejo AŽS.

Literatura

1. Julius S: Role of the autonomic nervous system in mild human hypertension. *Am Heart J* 1975; 48: 234-252.
2. Folkow B: Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504.
3. Malliani A, Pagani M and Lombardi F: Positive feedback reflexes. V: Zanchetti A in Tarazi RC: *Handbook of Hypertension: Volume 8. Pathophysiology of Hypertension*. Amsterdam, Elsevier Science 1986; 69-81.

4. Páge IH: Arterial hypertension in retrospect. *Circ Rees* 1974; 34: 133-42.
5. Julius S, Pascual AV and London R: Role of Parasympathetic Inhibition in the Hyperkinetic Type of Borderline Hypertension. *Circulation* 1971; 44: 413-8.
6. Ewing DJ et co.: The value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
7. Kiauta T, Šega S and Grad A: Ocenjevanje funkcije avtonomnega živčnega sistema pri človeku, I. Kardiovaskularni testi in spektralna analiza. *Zdrav. Vestn.* 1990; 59: 255-9.
8. Goldstein DS: Plasma catecholamines and Essential Hypertension. An Analytical Review. *Hypertension* 1983; 5: 96-99.
9. Wallin BG, Sundlöf G, Strömgren E et co.: Sympathetic outflow to muscles during treatment of hypertension with metoprolol. *Hypertension* 1984; 6: 557-62.
10. Pagani M, Somers V, Furlan R et co.: Changes in Autonomic Regulation Induced by Physical Training in Mild Hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 600-10.
11. Parati G, Saul PJ, Di Rienzo M, Mancia Giuseppe: Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension*, 1995;25:1276-86.
12. Akselrod S: Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. *TIPS* 1988; 9: 6-9.
13. Furlan R: Continuous 24-Hour Assessment of the Neural regulation of Systemic Arterial Pressure and RR Variabilities in Ambulant Subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.
14. Akselrod S, Gordon D, Madwed J et co.: Hemodynamic regulation. Investigation by spectral analysis. *Am.J.Physiol.* 1985; 249: H867-75.
15. Hyndman BW, Kitney RI and Sayers BA: Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature* 1971;233: 339-41.
16. Pomeranz B, MaCauley RJB, Caudill MA et co.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985; 248: H151-3.
17. Saul JP Albrecht P, Berger RD et co.: Analysis of long term heart rate variability: Methods, 1/f scaling and implications. *Comp Cardiol* 1988; 419-22.
18. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM et co.: The Ability of Several Short-term Measures of RR Variability to Predict Mortality after Myocardial Infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-34.
19. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et co.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: A quantitative probe of beat to beatcardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
20. Malliani A, Pagani M, Lombardi F: Spectral analysis to Assess Increased Sympathetic Tone in Arterial Hypertension. *Hypertension* 1991; 17: suppl. III, 36-42.
21. Takalo R, Korhonen I, Turjanmaa V et co.: Short-term Variability of Blood Pressure and Heart Rate in Borderline and Mildly Hypertensive Subjects. *Hypertension* 1994; 23: 18-24.
22. Nielsen JR, Oxhøj H and Fabricius J: Left ventricular structural changes in Young men at increased risk of developing essential hypertension. Assessment by echocardiography. *Am. J. Hypertens.* 1989; 2: 885.
23. de Simone G et co.: Echocardiographic left ventricular mass predicts risk of developing subsequent borderline hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 211A.
24. Stauffer JC and Gaasch WH: Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1990; 32: 319.
25. Appleton CP, Hatle LK and Popp RL: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 316.
26. Devereux RB and Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
27. Feigenbaum H: *Echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 310-320.
28. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S et co.: Heart Rate Variability as an Index of Sympathovagal Interaction After Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 1239-45.
29. Weise F, Heydenreich F and Runge U: Contributions of sympathetic and vagal mechanisms to genesis of heart rate fluctuations during orthostatic load: a spectral analysis. *J. Autonom. Nerv. Syst.* 1987; 21: 127-34.
30. Veerman DP, Imholz BPM, Wieling W et co.: Effects of Aging on Blood Pressure Variability in Resting Conditions. *Hypertension* 1994; 24: 120-30.
31. Radaelli A, Bernardi L, Valle F et co.: Cardiovascular Autonomic Modulation in Essential Hypertension: Effect of Tilting. *Hypertension* 1994; 24: 556-63.
32. Yellin EL, Meisner JS, Nikolic SD et co.: The Scientific Basis for the Relations Between Pulsed-Doppler Transmitral Velocity Patterns and Left Heart Chamber Properties. *Echocardiography* 1992; 9: 313-37.
33. Smith MD, Drinkovic N, Harrison MR et co.: Doppler Evaluation of left Ventricular Compliance and Ventricular Filling Abnormalities. *Echocardiography* 1992; 9: 407-20.

MOŽNOSTI ODKRIVANJA IN POMEN FUNKCIJSKIH TER MORFOLOŠKIH SPREMEMB ŽILNE STENE PRI ESENCIALNI ARTERIJSKI HIPERTENZIJI

Bogomir Žižek, Pavel Poredoš

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

***Izvleček** - V prispevku so prikazane preiskavne metode, ki omogočajo odkrivanje najzgodnejših sprememb funkcije in sestave arterijske stene pri esencialni arterijski hipertenziji (EAH), kot pomembnega dejavnika tveganja za aterosklerozo. Opisane so metode, ki omogočajo pregled določenega žilnega odseka s predstavitvijo žilne svetline, sestave same žilne stene in hkrati merjenje pretoka krvi. Vse te značilnosti določenega območja krvnega obtoka lahko prikažemo z dvojnimi prikazom na način B (B-mode).*

Pri EAH je najzgodnejša zaznavna morfološka sprememba arterijske stene zadebelitev intime-medije (IM), ki verjetno predstavlja začetek aterosklerotičnega procesa. Z možnostjo določanja IM smo dobili metodo, s katero bomo v bodoče lahko ocenjevali uspešnost preventivnih ukrepov in učinkovitost različnih zdravilskih postopkov pri bolnikih z EAH.

Z ultrazvočno preiskavo je možno natančno določiti tudi funkcijske spremembe v perifernih-prevodnih arterijah (običajno brahialna arterija), ki se kažejo v zmanjšani sposobnosti razširitve periferne arterije med povečanim pretokom krvi. Funkcijske motnje zaznamo še predno se pojavijo morfološke spremembe in predstavljajo najzgodnejšo motnjo v delovanju endotelijskih celic. Na podlagi lastnih rezultatov domnevamo, da okvara endotelija in posledično zmanjšanje sproščanja relaksacijskega dejavnika (NO) v prehipertenzivnem obdobju, morda že kaže na zgodnje sistemsko pomanjkanje NO, kar ima lahko vpliv na razvoj EAH na eni in aterosklerotičnega procesa na drugi strani.

Uvod

Esencialna arterijska hipertenzija (EAH) je ena najpogostejših kroničnih bolezni sodobnega časa in pomemben dejavnik tveganja za aterosklerozo. Aterosklerozna je posledica številnih medsebojno prepletajočih se patofizioloških dogajanj. Toda še vedno ni jasno kako EAH in drugi dejavniki tveganja povzročajo oziroma pospešujejo spremembe v arterijski steni. Novejše raziskave so pokazale, da se proces začne v intimi in da predstavlja aterosklerotična leha že stanje močno napredovale ateroskleroze. Zato je bil v zadnjih letih eden od ciljev pri raziskovanju ateroskleroze odkriti metodo, s katero bi lahko ugotavljali najzgodnejše spremembe v žilni steni, ki jih z arteriografijo in drugimi preiskovalnimi metodami, ki se uporabljajo v klinični praksi, ni mogoče ugotoviti. Ena od novejših metod je ultrazvočni prikaz arterije, ki omogoča neposredno merjenje debeline posameznih plasti žilne stene in odkrivanje najzgodnejših morfoloških sprememb ter spremljanje različnih faz v procesu ateroskleroze na različnih odsekih arterij. Novejše raziskave so tudi pokazale, da se v procesu atreogeneze pojavijo funkcijske spremembe arterijske stene, ki se praviloma pokažejo, še predno lahko zaznamo kakršnekoli morfološke spremembe. Pri EAH so v ospredju funkcijske in morfološke spremembe v območju malih žil. Toda še vedno ni jasno ali so te spremembe neposredni vzrok za nastanek bolezni ali pa le posledica dolgotrajnega zvečanja krvnega tlaka. Nič bolj niso razjasnena dogajanja v večjih - prevodnih arterijah, čeprav novejše študije nakazujejo na možnost funkcijskih sprememb perifernih arterij, ki se kažejo v nesposobnosti razširitve (od endotelija odvisna dilatacija) arterije med reaktivno hiperemijo, že pred zvečanjem krvnega tlaka.

Odkrivanje morfoloških sprememb arterijske stene

Do nedavnega nismo mogli *in vivo* spremljati sestave arterijske stene in šele Pignoli je leta 1986 opisal ultrazvočno metodo za odkrivanje najzgodnejših morfoloških sprememb v žilni steni. Ultrazvočne posnetke je primerjal s patohistološkimi analizami in ugotovil, da plast žilne stene z dvojnimi obrisi in vmesnim hipoeogenim pasom predstavlja notranji žilni plasti: intimo in medijo. Ločitev intime s pomočjo ultrazvočne tehnike ni možna, zato obe plasti obravnavamo skupaj in govorimo o debelini

intime-medije (IM). Na ta način lahko preiskujemo le tiste periferne arterije, ki ležijo dovolj blizu površine (1).

Med perifernimi arterijami so preiskavi najlažje dostopne karotidne arterije, ki obenem predstavljajo predilekcijsko mesto za razvoj ateroskleroze. V naši študiji, kjer smo proučevali vpliv EAH na žilno steno, smo ugotovili, da imajo bolniki s hipertenzijo značilno večjo debelino IM na skupni karotidni arteriji in razcepišču le-te v primerjavi z zdravimi osebami srednje starosti (slika 1). Razlika v debelini IM je bila značilna že pri družinsko obremenjenih zdravih-normotenzivnih preiskovancih (slika 2). Toda še vedno ni povsem jasno, ali zadebelitev predstavlja zgodnjo fazo v aterogenezi, ali pa predstavlja zadebeljena IM zgolj adaptacijo na zvečan krvni tlak (2, 3). V prid domnevi, da zadebelitev predstavlja začetek aterosklerotičnega procesa, govori največja debelina IM prav na mestih, kjer se najpogosteje pojavijo aterosklerotične lehe. Rezultati naših raziskav to predpostavko nedvomno potrjujejo, saj smo ugotovili največ plakov ravno na razcepišču karotidne arterije (4, 13).

Bolj ali manj omejeno zadebelitev IM za več kot 1-1,2mm, imenujemo aterosklerotično leho (plak). Degenerativni proces je praviloma napredoval že do te mere, da pride do izgube funkcije endotelija in obstaja nevarnost zapletov, ki lahko pripeljejo tudi do zapore prizadetega žilnega odseka. S pomočjo dvojnega prikaza na način B (B-mode) razlikujemo, glede na sestavo in s tem pogojeno optično gostoto, pet tipov aterosklerotičnih leh. Najpomembnejši so *nehogeni plaki* (tip I in II) saj vsebujejo veliko z maščobami napoljenih makrofagov (penaste celice). Njihova kapa je tanjša in vsebuje manj vezivnega tkiva, zato je bolj občutljiva na hemodinamske poškodbe. Raztrganje ali poka takšne lehe predstavlja največjo nevarnost za nastanek arterijske tromboze in posledično akutnih ishemičnih sindromov. Te plake imenujemo tudi *zapleteni plaki*. *Ehogeni plaki* (tip III-V) vsebujejo več vezivnega tkiva in predvsem kalcija. Sledni so bolj odporni na hemodinamski stres, zato se zapleti pojavljajo redkeje. Naši rezultati se skladajo z ugotovitvami drugih študij, v katerih avtorji ugotavljajo, da imajo bolniki s hipertenzijo številnejše aterosklerotične lehe (v pretežni meri tip II in III) v primerjavi z zdravimi preiskovanci (5-7).

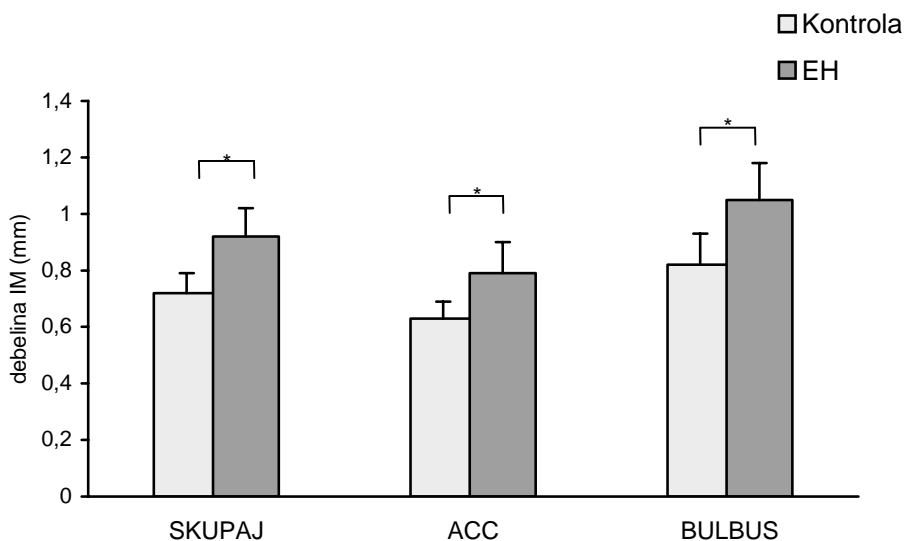
Merjenje debeline IM perifernih arterij posredno omogoča tudi oceno stanja žilja notranjih organov, ki niso neposredno dostopni preiskavi. Na podlagi dosedaj zbranih podatkov iz literature, lahko trdimo, da je zadebelitev IM močan in neodvisen kazalnik koronarne in hipertenzivne srčne bolezni (8).

Poleg možnosti spremljanja poteka aterosklerotične bolezni in ocene ogroženosti se zdi, da smo z možnostjo določanja debeline IM dobili metodo, s katero bomo v bodoče lahko ocenjevali uspešnost preventivnih ukrepov in učinkovitost medikamentoznega zdravljenja EAH kot pomembnega dejavnika tveganja za aterosklerozo. Raziskave zadnjih let so namreč pokazale, da lahko aterosklerotični proces upočasnimo ali celo povzročimo njegovo nazadovanje. Regresija procesa pa je najuspešnejša, če začnemo ukrepati v najzgodnejših fazah bolezni (9).

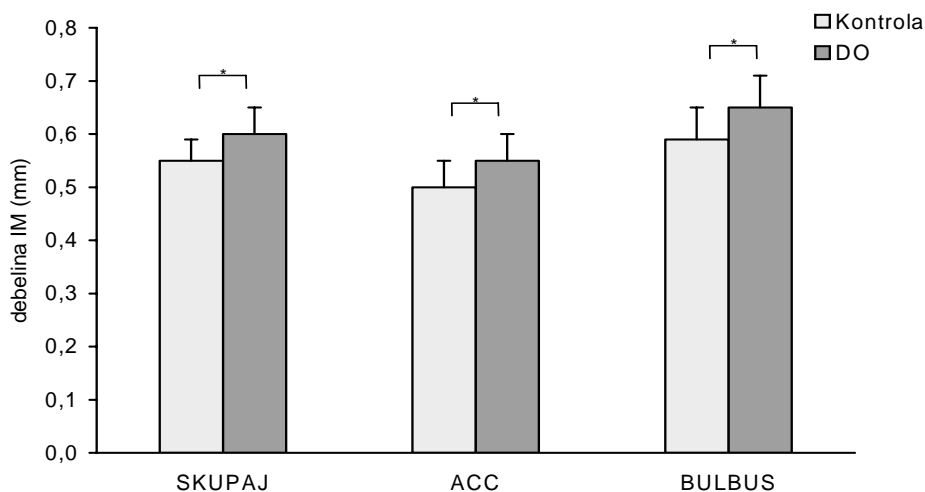
Metoda merjenja debeline IM je enostavna, povsem neinvazivna in jo odlikujeta visoka specifičnost in občutljivost. Zanesljivost rezultata preiskave zavisi od izkušenosti preiskovalca in od tehničnih zmogljivosti (ločljivosti) aparata.

Odkrivanje funkcijskih sprememb žilne stene

Na osnovi številnih dokazov domnevajo, da je motena reaktivnost (dilatacija) žilne stene, zlasti razširitev arterije med povečanim pretokom krvi, najzgodnejša motnja v delovanju endotelijskih celic. Zlasti naj bi bila motena sinteza in/ali difuzija endotelijskega dejavnika z vazodilatatornim delovanjem (EDRF), ki je identičen z NO (10). NO, ki se pod vplivom strižnih sil nenehno sprošča iz nepoškodovanih endotelijskih celic, povzroči povečano produkcijo cGMP, posledično zmanjšanje koncentracije Ca⁺⁺ in relaksacijo gladkih mišičnih celic (od endotelija odvisna dilatacija) (11).



Slika 1. Povprečne vrednosti debeline IM in standardni odkloni na posameznih odsekih karotidne arterije pri EAH- bolniki s povišanim krvnim tlakom; Kontrola- zdravi preiskovanci. * p=0,0005.



Slika 2. Povprečne vrednosti debeline IM in standardni odkloni na posameznih odsekih karotidne arterije pri družinsko obremenjenih zdravih - normotenzivnih preiskovancih (DO) in Kontrola. *p=0,0005.

S pomočjo ultrazvočnih preiskav, ki omogočajo dvojni prikaz, lahko spremljamo navedene hemodinamske spremembe v perifernih arterijah. Žilo (običajno brahialno arterijo) prikažemo v vzdolžnem preseku, izmerimo premer in s pomočjo dopplerjevega efekta določimo hitrost toka krvi (TAV-time average velocity). Iz dobljenih podatkov nam aparat sproti izračunava pretok krvi. Od provokacijskih testov za povečanje pretoka najpogosteje uporabljamo nekaj minutni zažem preiskovane podlahti. Po sprostitvi manšete določimo hiperemični pretok in izmerimo premer preiskovane arterije. Iz teh podatkov izračunamo odstotek povečanja premera in pretoka krvi med hiperemijo, ki sta merila za funkcijsko sposobnost žilne stene. Na ta način lahko razločimo od

endotelija odvisno sposobnost razširitve arterije od tiste, ki jo povzroči nitroglicerina z neposrednim delovanjem na gladke mišične celice (od endotelija neodvisna dilatacija) (12).

V številnih poskusih je bilo dokazano, da je pri osebah z dejavniki tveganja motena reaktivnost žilne stene. Tudi v naši raziskavi smo s provokacijskim testom (hiperemija) ugotovili pomembno manjšo dilatacijo brahijalne arterije pri skupini bolnikov s povišanim krvnim tlakom kot pri zdravih preiskovancih (tabela 1). Zmanjšana dilatacija naj bi bila posledica neposrednega kvarnega učinka povišanega krvnega tlaka (13). Da bi preverili to domnevo, smo v študijo vključili družinsko obremenjene zdrave-normotenzivne preiskovance in ugotovili, da sta endotelijska disfunkcija in posledične motnje v relaksaciji perifernih-prevodnih arterij, prisotni že v najzgodnejših fazah bolezni (tabela 2). Nezadostna dilatacija arterije pri teh preiskovancih, morda kaže že na zgodnjo sistemsko pomanjkanje NO, kar ima lahko vpliv na razvoj EAH. Na podlagi eksperimentalnih poskusov so namreč ugotovili, da NO odločilno vpliva na vzdrževanje žilnega tonusa in uravnavanje perifernega upora, zvečanje le-tega pa je najbolj značilna funkcijska motnja v območju uporovnih žil pri EAH (14, 15). To se sklada z našimi rezultati spremljanja hemodinamskih sprememb v brahijalni arteriji med hiperemijo, na podlagi katerih smo ugotovili pomembno manjše povečanje pretoka med reaktivno hiperemijo pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom kot pri zdravih preiskovancih (tabela 1). Menimo,

Tabela 1. Hemodinamske spremenljivke v skupini preiskovancev s povišanim krvnim tlakom (HT) in v skupini zdravih (Kontrola). % ↑ premera - odstotek povečanja premera med hiperemijo in po sublingvalni uporabi nitroglicerina (NTG); % ↑ pretoka - odstotek povečanja pretoka med hiperemijo. Vrednosti spremenljivk so prikazane kot aritmetična sredina, standardni odklon ali razpon.

Spremenljivka	Kontrola	HT	p
Pretok med hiperemijo (ml/min)	391 ± 193	479 ± 277	ns
% ↑ premera	7,41 (0,71–12,77)	2,39 (-1,97–8,07)	<0,0005
% ↑ pretoka	476 (200–918)	380 (142–714)	<0,005
% ↑ premera po NTG	16,09 (7,84–25,49)	12,15 (5,52–22,56)	<0,0005

Tabela 2. Hemodinamske spremenljivke v skupini zdravih (Kontrola) in pri družinsko obremenjenih preiskovancih (DO). % ↑ premera - odstotek povečanja premera med hiperemijo in po sublingvalni uporabi nitroglicerina (NTG); % ↑ pretoka - odstotek povečanja pretoka med hiperemijo. Vrednosti spremenljivk so prikazane kot aritmetična sredina, standardni odklon ali razpon.

Spremenljivka	Kontrola	DO	p
Pretok med hiperemijo (ml/min)	310 ± 124	354 ± 168	ns
% ↑ premera	9,96 (3,12–15,85)	5,80 (-0,77–14,48)	<0,0005
% ↑ pretoka	444 (170–861)	476 (282–853)	ns
% ↑ premera po NTG	15,75 (8,64–33,3)	14,05 (7,44–27,59)	ns

da je za vzrok za manjše povečanje pretoka pri teh bolnikih, verjetno povečan periferni upor kot posledica morfoloških sprememb, ki se kažejo v zadebelitvi medije ter povečanem razmerju stena/svetlina v območju malih žil (5, 6). Morfološke spremembe arterijske stene so verjetno neposredne posledice zvečanega krvnega tlaka, možno pa je, da je njihov nastanek pogojen tudi z drugimi, od tlaka neodvisnimi dejavniki. Ta učinek je bil dokazan za simpatični živčni sistem (kateholamini). Po denervaciji žile (tudi medikamentozne s pomočjo centralno ali periferno delujočih zaviralcev simpatičnih receptorjev) se je namreč zmanjšala ali celo povsem izostala hipertrofija in hiperplazija gladkih mišičnih celic (16). Poročila o večji občutljivosti arterije brahijalne na noradrenalin na eni in možnem vplivu NO na izločanje noradrenalina iz adrenergičnih živčnih končičev v mediji na drugi strani, odpira nova obzorja v raziskovanju in razumevanju etiopatogeneze EAH (17).

Zmanjšanje odzivnosti pri provokacijskem testu z nitroglicerinom (od endotelija neodvisna dilatacija) govori tudi za mišično disfunkcijo oz. bolezenskimi spremembami mišičnih celic žilne stene prevodnih arterij pri EAH (tabela 1). Glede na normalno odzivnost na nitroglicerina pri normotonikih,

družinsko obremenjenih s hipertenzijo, sklepamo, da disfunkcija žilne stene še ni v tolikšni meri izražena, ali pa so motnje v delovanju mišičnih celic pojavijo kasneje v poteku hipertenzije in torej niso primarna funkcijska motnja (tabela 2).

Okvara endotelija in posledično zmanjšanje sproščanja NO verjetno že predstavlja eno od faz v razvoju aterosklerotičnega procesa. Zaradi pomanjkanja NO se poveča adhezivnost monocitov/makrofagov in adhezivnost ter agregabilnost trombocitov (18). Aktivirani trombociti lahko s pomočjo rastnih dejavnikov spodbudijo k delitvi gladke mišične celice. Aktivirani monociti/makrofagi pa s pomočjo kisikovih radikalov in lizosomskih encimov dodatno poškodujejo endotelij.

Odkrivanje funkcijskih motenj arterijske stene, ki sodijo med najzgodnejše spremembe pri aterogenezi, ima zaenkrat le eksperimentalen pomen. Predstavlja namreč zanimiv model za proučevanje dejavnikov tveganja za aterosklerozo. Preiskava je v primerjavi z določanjem debeline IM zamudna in zahteva veliko izkušenosti ter ne nazadnje potrpežljivost preiskovanca.

Zaključek

Novjše ultrazvočne metode omogočajo odkrivanje zgodnjih funkcijskih in morfoloških sprememb arterijske stene. Ultrazvočni preiskavni postopki zaenkrat še niso dosegli širše klinične uporabnosti, menimo pa, da si bodo verjetno kmalu pridobili mesto v klinični praksi, zlasti pri odkrivanju in spremljanju kvarnih učinkov hipertenzivne bolezni. V bodoče bomo verjetno na ta način lahko ocenjevali tudi učinkovitost antihipertenzivnega zdravljenja.

Bolniki s povišanim krvnim tlakom imajo moteno dilatacijsko sposobnost perifernih-prevodnih arterij, ki je posledica okvarjene funkcije endotelija. Zmanjšana sposobnost relaksacije perifernih arterij sodi med najzgodnejšo zaznavno spremembo žilne stene v procesu ateroskleroze. Pojavi se že pri družinsko obremenjenih zdravih-normotenzivnih preiskovancih, kar daje slutiti na zgodnjo sistemsko pomankanje endotelijskega dejavnika z vazodilatatornim delovanjem in morda na ključno vlogo NO v patogenezi EAH. Zmanjšanje sproščanja NO, kot posledica endotelijske disfunkcije večjih-prevodnih arterij, verjetno že predstavlja eno od faz v aterogenezi. Bolniki z EAH imajo večjo debelino IM in številnejše aterosklerotične lehe kot zdravi preiskovanci.

Literatura

1. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
2. Folkow B. Cardiovascular structural adaptation; its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci* 1978; 55: Suppl 4: S-3-S-22.
3. Mulvany MJ. Are vascular abnormalities a primary cause or secondary consequence of hypertension? *Hypertension* 1991; 18: Suppl I: I-52-I-7.
4. McLenachan JM, Vita J, Fish DR et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990; 82: 1169-73.
5. Tonizzo M, Fiscaro M, Bussani R et al. Carotid atherosclerosis: echographic patterns versus histological findings. *Int Angiol* 1994; 13: 208-14.
6. Glagov S, Bassiouny HS, Giddens DP, Zarins CK. Intimal thickening: morphogenesis, functional significance and detection. *J Vasc Invest* 1995; 1: 2-14.
7. Poredoš Pavel, Kek A. Možnosti odkrivanja zgodnjih aterosklerotičnih sprememb arterijske stene. *Zdrav Vestn* 1966; 65: 131-5.
8. Guarini P, Tedeschi C, Giordano G, Messina V, Cicatiello AM, Strollo L. Effects of hypertension on intimal-medial thickness, left ventricular mass and aortic distensibility. *Int Angiol* 1994; 13: 317-22.
9. Armstrong ML, Heistad DD, Marcus ML, Piegors DJ, Abboud FM. Hemodynamic sequelae of regression of experimental atherosclerosis. *J Clin Invest* 1983; 71: 104-13.
10. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
11. Vallance P, Calver A, Collier J. The vascular endothelium in diabetes and hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: Suppl 1: S25-S9.
12. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
13. Eržen B, Gradišek P. Spremembe žilne stene in sestave krvi pri arterijski hipertenziji. *Med Razgl* 1996; 35: 163-95.

14. Vallence P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997-1000.
15. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3375-8.
16. Abboud FM. The sympathetic system in hypertension. *Hypertension* 1984; 4: Suppl II: II-208–II-25.
17. Greenberg SS, Diecke FPJ, Peevy K, Tanaka TP. Release of norepinephrine from adrenergic nerve endings of blood vessels is modulated by endothelium-derived relaxing factor. *Am J Hypertens* 1990; 3: 211-8.
18. Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Inhibitory role of the endothelium in the response of isolated coronary arteries to platelets. *Science* 1983; 221: 273-4.

DELOVNA SPOSOBNOST BOLNIKA S HIPERTENZIJO

Anton Prijatelj
Ledine 9, 5000 Nova Gorica

Izleček. Ocenjevanje delovne sposobnosti in delovne nesposobnosti je odgovorno delo tako v splošnih ambulantah v zdravstvenih domovih kakor tudi v ambulantah in dispanzerjih medicine dela. O začasni delovni nesposobnosti ali o bolovanju odloča lečeči zdravnik in če je daljše, zdravniška komisija Zavoda za zdravstveno zavarovanje. O trajni nesposobnosti za delo pa odločajo invalidske komisije pri Zavodu za pokojninsko in invalidsko zavarovanje na predlog lečečega zdravnika. Ker je arterijska hipertenzija zelo pogosto obolenje med prebivalci in zavarovanci, je odločanje o delovni sposobnosti in tako začasni kot stalni delovni nesposobnosti zahtevno delo, tako splošnih zdravnikov kakor tudi specialistov internistov.

Uvod

V Sloveniji naj bi po podatkih epidemiološke službe bila v starosti med 40. in 70. letom prevalenca bolnikov s hipertenzijo 19%, medtem ko je v nekaterih državah višja, tja do 25% (1). Ker predstavlja to četrtno aktivnega prebivalstva, je ocenjevanje delovne sposobnosti zelo pomembno.

Ocenjevanje sposobnosti za delo

Pravzaprav bi morali začeti z ocenjevanjem sposobnosti za delo že pri mladini ob koncu osemletke, oziroma takrat ko se prvič odloča v kakšno poklicno smer se bodo odločili. Torej še pred vpisom v poklicno šolo. Takrat bi morali opraviti poklicno orientacijo – poklicno usmeritev. Ko konča šolo, ali se želi zaposliti mora opraviti v enoti medicine dela tako imenovani pregled pred nastopom dela, ki ima za podlago skoraj četrto stoletja staro zakonodajo (2), novi predpisi, ki veljajo za našo državo, pa se omejujejo le na delo privatnikov (3). Pri teh predpisih in pregledih je zelo pomembno kakšno delo bo delavec opravljal in bi morali imeti na razpolago čim bolj natančen opis del in nalog, ki jih bo delavec oz. delavka na novem mestu opravljal. Za to delo bi morala biti opravljena analiza in zdravstvena ocena delovnega mesta, kar pa v večini primerov ni narejeno in je zato delo zdravnika, ki opravlja te preglede bistveno otežkočeno. Pri mladem bolniku s hipertenzijo je posebno pomembno, da ne bi v svojem poklicu ali na delovnem mestu opravljal dela, ki jih bolnikom s hipertenzijo odsvetujemo. Nimamo pa na žalost nobenih točnih indikacij in kontraindikacij za posamezne poklice.

Ko pa je človek že zaposlen, se srečuje z **ocenjevanjem začasne delanezmožnosti ali bolovanja** (4). To pa moramo ločiti v:

- **absolutno** in
- **relativno**.

Absolutna začasna delanezmožnost je takrat, kadar bolnik ne glede na delo, ki ga opravlja, ni sposoben za delo, medtem ko je relativna takrat, kadar je za neko določeno delo nesposoben, drugo delo, na primer pisarniško, pa bi lahko opravljal. Ponovno se srečamo s pojmom zdravstvena analiza in ocena delovnega mesta. Bolj ko delo poznamo, lažje se odločimo pri oceni relativne delanezmožnosti. Seveda ima pri daljši odsotnosti z dela nad 30 dni besedo in odločitev zdravniška komisija Zavoda za zdravstveno zavarovanje (5).

Oceno **stalne zmanjšane sposobnosti za delo – invalidnosti** opravljajo invalidske komisije pri Zavodu za invalidsko in pokojninsko zavarovanje na podlagi predpisov (6). Predlog za oceno preostale delanezmožnosti da lečeči zdravnik na posebnem obrazcu. Temu morajo biti priložena mnenja specialistov posameznih strok. V primeru, da gre za hipertenzijo, mora biti priloženo mnenje internista in po potrebi tudi okulista. Invalidsko komisijo sestavljata dva ali trije zdravniki specialisti, ki izrečejo mnenje, da je zavarovanec:

- invalid I kategorije invalidnosti – ni sposoben ne za svoje niti za drugo delo,

- invalid II kategorije invalidnosti – je sposoben za svoje ali za drugo delo s skrajšanim delovnikom, vendar ne manj kot 4 ure,
 - invalid III kategorije – ni sposoben za svoje delo, pač pa za drugo delo s polnim delovnikom.
- Zavarovanec se lahko na mnenje invalidske komisije pritoži na invalidsko komisijo II stopnje.

Pravilniki

Mladenci se najprej srečajo z naborom, kjer jih pregledajo zdravniki in jih po potrebi tudi napotijo k specialistom. V pravilniku (7) je zapisano, da je pri povišanem krvnem tlaku potrebno upoštevati poleg izmerjene vrednosti krvnega tlaka sočasno tudi izvid pregleda očesnega ozadja, s tem da je merjenje krvnega tlaka točno predpisano in je potrebno upoštevati korekture glede na debelino nadlahti, pri čemer so naborniki, ki imajo vrednost sistoličnega tlaka do 180 mm Hg sposobni, tisti s tlakom nad 180 mm Hg brez sprememb na očesnem ozadju začasno nesposobni, naborniki, ki imajo spremembe na očesnem ozadju ocenjene kot spremembe I stopnje in več, so pa ocenjeni kot nesposobni za vojaško službo.

Za kandidate za voznike motornih vozil velja poseben pravilnik (8). Pri tem moramo upoštevati, da so kandidati za voznike razdeljeni v dve skupini:

- kandidati kategorij A (motorno kolo) in B (osebni avto),
- kandidati kategorij C (tovornjak), D (avtobus) in E (tovornjak s prikolico) in tisti, ki jim je A in B kategorija osnovni poklic.

Že za amaterje predpisuje, da ne smejo voziti pri diastoličnem krvnem tlaku nad 120 mm Hg z znaki okvare ožilja očes, možganov, srca ali ledvic. Posebni pravilniki o zdravstveni sposobnosti so tudi za železničarje, pomorščake, letalce. Za te skupine veljajo trenutno zakoni in predpisi še iz prejšnje države in pripravljajo nove, medtem ko so za policiste že novi predpisi.

Splošne ugotovitve

Človek, ki mu izmerimo nekajkrat diastolični krvni tlak 125 mm Hg ni sposoben za delo, ne glede na to ali je delo fizično ali psihično, dokler se diastolični tlak ne uredi.

Poleg izmerjenega krvnega tlaka moramo preveriti spremembe na očesnem ozadju, EKG, rentgenogram prsnih organov in ledvično funkcijo.

Ugotoviti moramo tudi, kako je s prihodom na delo in z dela, ker je lahko prihod na delo in z dela bolj obremenjujoč kot pa delo samo.

Pri ocenjevanju delazmožnosti moramo upoštevati oziroma napovedati potek hipertenzivne bolezni, njene zaplete, uspeh zdravljenja ter dejavnike tveganja.

Pri ocenjevanju delazmožnosti moramo upoštevati (9, 10) stopnjo hipertenzije, dosednji potek bolezni, zaplete, rizične dejavnike (sladkorna bolezen, hiperlipoproteinemija, hiperurikemija), možne posledice zdravljenja (npr. vožnja motornih koles), možnost nastopa hipertenzivne krize, starost bolnika in možnost prekvalifikacije ter osebnost bolnika in njegovo motivacijo za delo.

Pri oceni invalidnosti je primaren preventivni značaj, bolnika moramo odstraniti z neprimerne in nevarnega delovnega mesta dovolj zgodaj.

Literatura

1. Dobovišek J. Posledice arterijske hipertenzije. V: Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. EWO – DZS. Ljubljana, 1993: 181-4.
2. Pravilnik o načinu in postopku za opravljanje preventivnih zdravstvenih pregledov. Uradni list SRS 33/71.
3. Uradni list Republike Slovenije 68/96.
4. Prijatelj A. Ocena privremene radne sposobnosti. V: Stanković D. Medicina rada. 2. izd. Medicinska knjiga. Zagreb, 1984: 668-70.
5. Zakon o zdravstvenem zavarovanju in zdravstvenem varstvu. Uradni list Republike Slovenije 9/93.
6. Zakon o pokojninskem in invalidskem zavarovanju. Uradni list Republike Slovenije 12/92.
7. Pravilnik o ocenjevanju zdravstvene sposobnosti za vojaško službo. 1992: 48-9.
8. Pravilnik o zdravstvenih pogojih, ki jih morajo izpolnjevati vozniki motornih vozil. Uradni list SFRJ 5/82.

9. Trampuš F. Dispanzersko vodenje, rehabilitacija in delazmožnost hipertnikov. XX. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana, 1978: 243-80.
10. Jezeršek P. Merila za invalidsko upokojitev. V: Arterijska hipertenzija. Med Razgl 1987; 26 (supl 3): 139-41.

UČINEK FLUVASTATINA NA KORONARNO ATEROSKLEROZO V RAZISKAVI LCAS

Majda Kokalj-Kunovar
Novartis Pharma Services Inc., Dunajska 22, 1511 Ljubljana

Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) je randomizirana, dvojno slepa raziskava, kontrolirana s placebom, ki so jo načrtovali z namenom ugotoviti učinek fluvastatina na aterosklerotične plake, pri bolnikih z blago do zmerno povečanim holesterolom-LDL. Opravili so jo na Baylor College of Medicine v Houstonu, ZDA. To je prva raziskava s fluvastatinom, kjer so uporabili koronarno angiografijo za zasledovanje sprememb aterosklerotičnih plakov.

Bolniki, vključeni v raziskavo, so prejeli 20 mg fluvastatina 2-krat na dan. Da bi zagotovili zdravljenje tudi bolnikom v placebo skupini, so vsi bolniki, ki so imeli holesterol-LDL več kot 4,12 mmol/l prejeli še holestiramin. 429 bolnikov so spremljali dve leti in pol. Izbrani bolniki, moški in ženske stari od 35 do 75 let (povprečno 58,8 let, od tega je bilo 81,4% moških), so bili na dieti, in so imeli vrednosti holesterola-LDL od 3,0 do 4,9 mmol/l (povprečno 3,76 mmol/l). Vsi so imeli angiografsko dokazano najmanj eno aterosklerotično leho na koronarnih arterijah, ki je povzročala 25 do 75-odstotno stenozo.

Namen raziskave je bil ugotoviti progresijo oziroma regresijo aterosklerotičnih plakov.

Rezultati

V skupini bolnikov, ki so se zdravili s fluvastatinom je bilo statistično pomembno manj progresije (mimimalni premer lumna se je zmanjšal samo za 0,028 mm), kot v skupini, ki je prejela placebo (mimimalni premer lumna se je zmanjšal za 0,100 mm).

Število bolnikov pri katerih so se pojavili novi aterosklerotični plaki, je bilo v tej skupini manjše za 40,5%; prav tako se je regresija aterosklerotičnih plakov pojavila pri skoraj 2-krat več bolnikih zdravljenih s fluvastatinom (14,6 proti 8,3% na placebo).

Čeprav raziskava ni imela namena slediti pogostost kliničnih dogodkov, je pokazala enak trend kot raziskave z drugimi statini.

V skupini bolnikov, zdravljenih s fluvastatinom, se je v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zmanjšala skupna smrtnost in vsi klinični dogodki (miokardni infarkt, PTCA, CABG, angina pectoris, ki zahteva hospitalizacijo), za 32,8%. Prav tako se je v tej skupini zmanjšalo število bolnikov, ki so potrebovali invazivne revaskularizacijske posege na srcu za 33,6%, medtem ko se je število tistih, ki so potrebovali kakršenkoli revaskularizacijski poseg, zmanjšalo za 35,8%. S pozitronsko emisijsko tomografijo so dokazali tudi izboljšano prekrvavitev miokarda.

Fluvastatin je registriran v Sloveniji pod imenom Lescol in je na pozitivni listi. Na voljo je v obliki kapsul in sicer 28 kapsul po 20 mg in 40 mg.

POMEN ANTIHIPERTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA S FIKSNIMI KOMBINACIJAMI ZDRAVIL

Breda Barbič-Žagar

Medicinsko-farmaceutski center, Krka, d.d., Novo mesto, Dunajska 65, 1001 Ljubljana

Izvleček - Učinkovit nadzor krvnega tlaka zmanjša smrtnost in obolevnost zaradi kardiovaskularnih bolezni pri hipertenzivnih bolnikih. V praksi se je izkazalo, da več kot 50% zdravljenih bolnikov ni primerno nadzorovanih. Razlogi za to so omejena učinkovitost monoterapije, slabo sodelovanje bolnikov (deloma zaradi pogostih stranskih učinkov, ki ogrožajo kakovost življenja), pomanjkljiva možnost titriranja odmerka in vodenja bolnika za doseg ciljnega krvnega tlaka ter heterogenost etiologije in patogeneze hipertenzije. Zato racionalno kombiniramo zdravila, ki delujejo preko različnih fizioloških sistemov. Še več, motnja enega fiziološkega sistema z antihipertenzivnim zdravilom je pogosto združena z refleksnim odgovorom drugega sistema v taki meri, da zmanjša učinkovitost prvega zdravila. Kombiniranje zdravil, ki delujejo na oba sistema pa lahko vodi do sinergističnega delovanja. Tako lahko odmerke posameznih zdravil v kombinaciji zmanjšamo in na ta način zmanjšamo pogostnost stranskih učinkov, ki so pri mnogih zdravilih odvisni od odmerka. Navodila WHO/ISH priporočajo, da "so zaradi primernosti, cene in boljšega bolnikovega sodelovanja preparati, ki kombinirajo dve zdravili v eni tableti, primerni za mnoge hipertenzivne bolnike". Fiksne kombinacije antihipertenzivnih zdravil predstavljajo izrazit napredek v zdravljenju hipertenzije.

Sprememba ciljev pri zdravljenju hipertenzije?

Medtem ko so mnoge randomizirane raziskave dokazale koristnost zmanjševanja krvnega tlaka pri hipertenzivnih bolnikih, se zdi, da je še vedno nezadovoljivo raziskan ciljni krvni tlak – to je, za koliko moramo krvni tlak zmanjšati. Večina raziskav prikazuje rezultate, kjer se je diastolični krvni tlak zmanjšal le za nekaj mm Hg. Zmanjšanje diastoličnega krvnega tlaka za povprečno 5 do 6 mm Hg zmanjša tveganje za možgansko kap za 38% in tveganje za koronarno srčno bolezen za 16% (1). Kljub novim, močnejšim antihipertenzivnim zdravilom sta ostali smrtnost in obolevnost zaradi kardiovaskularnih bolezni pri zdravljenih hipertenzivnih bolnikih nesprejemljivo veliki v primerjavi z normotenzivno populacijo. Rezultati nakazujejo možnost, da bi lahko večje zmanjšanje krvnega tlaka omogočilo še večjo korist antihipertenzivnega zdravljenja.

V praksi se je izkazalo, da več kot 50% zdravljenih bolnikov ni primerno nadzorovanih. Razlogi za to so (2):

- omejena učinkovitost monoterapije,
- slabo sodelovanje bolnikov (deloma zaradi pogostih stranskih učinkov, ki ogrožajo kakovost življenja),
- pomanjkljiva možnost titriranja odmerka in vodenja bolnika za doseg ciljnega krvnega tlaka,
- heterogenost etiologije in patogeneze hipertenzije.

Hipertenzija je tipična multifaktorska bolezen. Pri posameznem bolniku več različnih mehanizmov povečuje krvni tlak. Zato ne preseneča, da zdravilo s kakršnimkoli mehanizmom delovanja ne normalizira krvnega tlaka pri več kot le določenem odstotku bolnikov.

Velika intervencijska raziskava HOT (Hypertension Optimal Treatment) raziskuje, ali lahko bolj agresivno zmanjšanje diastoličnega krvnega tlaka še nadalje zmanjša kardiovaskularno obolevnost in smrtnost. Če je tako (končno poročilo pričakujemo v kratkem) in predhodni rezultati potrjujejo to hipotezo, bo zdravljenje s kombinacijami zdravil postalo potrebno in nujno, saj je lažje doseči in obdržati večje zmanjšanje krvnega tlaka z dvema zdraviloma, ki delujeta preko različnih mehanizmov delovanja (3, 4).

“Mit monoterapije”

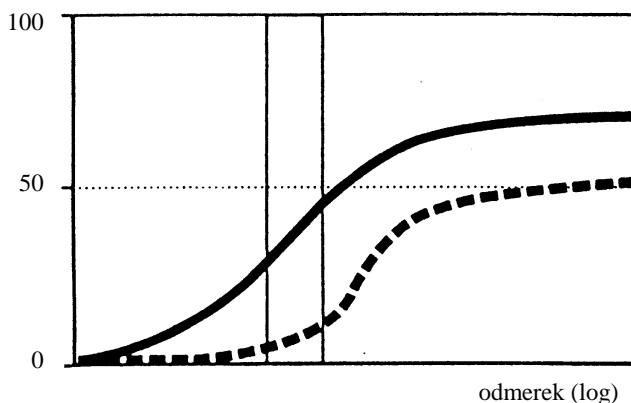
V preteklosti je relativno majhno uporabo kombinacij v antihipertenzivnem zdravljenju spodbujal “mit o monoterapiji”. Priporočali so zdravljenje, ki je vztrajalo na samo enem zdravilu, povečevanju odmerka do maksimalnega odmerka, zamenjava z zdravilom iz druge skupine in šele nato uvedba drugega zdravila v kombinaciji. V poznih sedemdesetih in osemdesetih letih so potekale velike randomizirane raziskave, ki so uporabljale velike odmerke diuretikov (MRFIT, HDFP, ATTMH, MRC) (4).

Vloga kombinacij zdravil

Danes imamo na voljo pet različnih skupin zdravil prve izbire (diuretike, blokatorje adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce kalcijevih kanalov, zaviralce konvertaze in blokatorje alfa). Kontrolirane randomizirane raziskave z različnimi skupinami antihipertenzivnih zdravil so redko dokazale učinkovitost monoterapije pri več kot 50% bolnikov. Deloma lahko to razložimo s heterogenostjo hipertenzije glede na etiologijo in patogenezo ter posledično glede na zdravljenje. Navzkrižne raziskave so jasno pokazale individualne razlike v odgovoru na različna antihipertenzivna zdravila prve izbire. Le rasa in starost sta dejavnika, na podlagi katerih lahko predvidevamo katero zdravilo bo učinkovitejše.

Zato racionalno kombiniramo zdravila, ki delujejo preko različnih fizioloških sistemov, da povečamo uspešen nadzor krvnega tlaka. Še več, motnja enega fiziološkega sistema z antihipertenzivnim zdravilom je pogosto združena z refleksnim odgovorom drugega sistema v taki meri, da zmanjša učinkovitost prvega zdravila. Kombiniranje zdravil, ki delujejo na oba sistema pa vodi do sinergističnega delovanja. Tako lahko odmerke posameznih zdravil v kombinaciji zmanjšamo in na ta način zmanjšamo pogostnost stranskih učinkov, ki so pri mnogih zdravilih odvisni od odmerka (5, 6) (slika 1).

bolniki, ki se odzivajo na
zdravljenje (%)

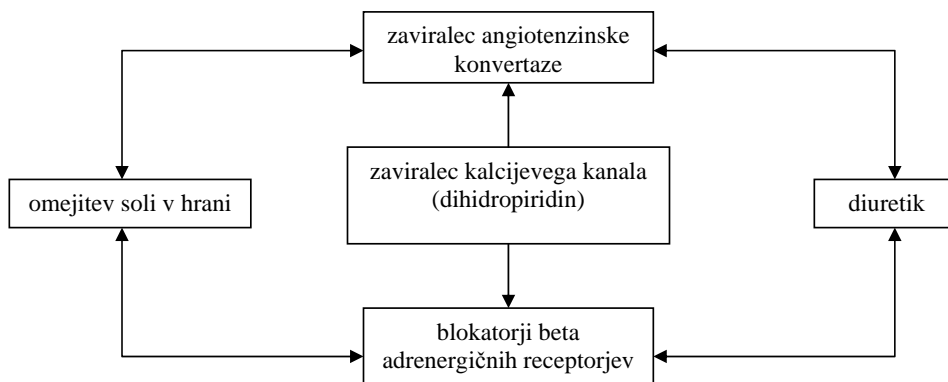


Slika 1. Shematični prikaz razmerja med terapevtskim odgovorom (–) ter pojavljanjem stranskih učinkov (---) in odmerkom antihipertenzivnega zdravila (6).

Teoretično lahko kombiniramo vseh pet skupin zdravil prve izbire med seboj. Vendar pa vse kombinacije niso enako učinkovite, bolniki jih ne prenašajo dobro ali niso logične z vidika farmakodinamike in farmakokinetike. Veliko vložnega dela je rodilo sadove – racionalne kombinacije dveh antihipertenzivnih zdravil z različnimi mehanizmi delovanja, aditivnim učinkom, majhnimi odmerki posameznih zdravil in zato zmanjšano možnostjo stranskih učinkov (5).

Poseben pomen imajo fiksne kombinacije pri starejših hipertenzivnih bolnikih. Pri starejših bolnikih, ki imajo tudi že blago popuščanje srca, so fiksne kombinacije lahko prvo zdravilo. S tem dosežemo

boljše bolnikovo sodelovanje in bolj preprečujemo obolevnost in smrtnost zaradi kardiovaskularnih bolezni (2) (slika 2).



Slika 2. Aditivne kombinacije (7).

Racionalnost fiksnih kombinacij zdravil

S praktičnega vidika mora fiksna kombinacija (2, 8):

- zagotoviti boljši nadzor krvnega tlaka z aditivnim ali celo sinergističnim učinkom,
- izboljšati prenašanje posameznih sestavin z nevtralizacijo stranskih učinkov,
- povečati kardiovaskularno zaščito s spreminjanjem dejavnikov tveganja s posamezno sestavino.

Teoretične zahteve za racionalnost fiksne kombinacije:

- vsaka sestavina mora prispevati h končnemu učinku,
- učinek mora biti večji kot ga dobimo z vsako posamezno sestavino,
- dozirna oblika mora biti primerna glede na
 - * biološko uporabnost,
 - * odsotnost neželenih interakcij in
 - * izbiro odmerka za vsako sestavino,
- velik odstotek ciljne populacije doseže dober odziv na zdravljenje,
- zdravniki v praksi že uporabljajo posamezne sestavine fiksne kombinacije in jih dobro poznajo.

Prednosti fiksnih kombinacij antihipertenzivnih zdravil:

- večja učinkovitost (aditivni ali sinergistični antihipertenzivni učinek),
- manj stranskih učinkov
 - * zaradi manjših odmerkov posameznega zdravila in
 - * eno zdravilo lahko popravi nekatere stranske učinke, ki jih povzroči drugo zdravilo,
- z zmanjšanjem števila tablet in potrebnega odmerka izboljšamo bolnikovo sodelovanje in zagotovimo boljšo zaščito pred obolevnostjo in smrtnostjo zaradi kardiovaskularnih bolezni,
- pripravne so tako za bolnika kot za zdravnika,
- manjša cena v primerjavi s cenami posameznih zdravil.

Slabosti fiksnih kombinacij antihipertenzivnih zdravil:

- če se pojavijo stranski učinki, je včasih težko določiti, katero zdravilo je vzrok,
- nezmožnost prilagajanja odmerkov.

Racionalnost kombinacije zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika

Ti dve učinkovini delujeta sinergistično in imata podobne farmakokinetične lastnosti (2, 3, 5, 8). Stranski učinki, kot so hipokaliemija, hiperglikemija in hiperlipidemija, so v veliki meri odvisni od

uporabljenega odmerka tiazidnega diuretika. Čim večji je odmerek, izrazitejši so neželeni stranski učinki. Majhni odmerki tiazidnega diuretika (npr. 12,5 do 25 mg hidroklorotiazida) so enako učinkoviti pri zmanjševanju krvnega tlaka v primerjavi z velikimi odmerki.

Tiazidni diuretik primarno zveča izločanje natrija in vode skozi ledvice in na ta način zmanjša krvni volumen. To povzroči refleksno aktivacijo osi renin-angiotenzin-aldosteron in simpatičnega živčevja, kar delno zmanjša antihipertenzivni učinek hidroklorotiazida. Kombinacija z zaviralcem angiotenzinske konvertaze zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in popravlja izgubo kalija, ki jo povzroča diuretik. Ker se na ta način poveča antihipertenzivni učinek diuretika, lahko zmanjšamo odmerek tiazidnega diuretika v kombinaciji, s tem pa tudi pojavljanje stranskih učinkov.

Zaključek

Zdravljenje arterijske hipertenzije s kombinacijo dveh ali več zdravil vodi v boljši nadzor krvnega tlaka pri polovici antihipertenzivnih bolnikov, hkrati pa se zmanjša število in resnost neželenih stranskih učinkov zaradi uporabe manjših odmerkov posameznih zdravil. Le nekaj kombinacij zdravil prve izbire nudi jasno prednost v zdravljenju (zaviralec angiotenzinske konvertaze in tiazidni diuretik, blokator adrenergičnih receptorjev beta in zaviralec kalcijevih kanalov). Koristnost kombiniranja blokatorja adrenergičnih receptorjev beta in zaviralca angiotenzinske konvertaze ter zaviralca kalcijevih kanalov in diuretika pa je vprašljiva.

Sodobne fiksne kombinacije so logične s teoretičnega vidika, s kliničnega vidika so učinkovite in jih bolniki dobro prenašajo. Fiksne kombinacije antihipertenzivnih zdravil predstavljajo izrazit napredek v zdravljenju hipertenzije.

Če bodo rezultati raziskave HOT pokazali potrebo po bolj agresivnem zmanjševanju krvnega tlaka, bo zdravljenje arterijske hipertenzije s kombinacijami zdravil dobilo pomembno mesto v preprečevanju obolevnosti in smrtnosti zaradi kardiovaskularnih bolezni.

Literatura

1. MacMahon S. Blood pressure and the risks of cardiovascular diseases. In: Swales JD, editor. Textbook of hypertension. 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 46-57.
2. Sica DA. Fixed-dose combination antihypertensive drugs: Do they have a role in rational therapy? *Drugs* 1994; 48: 16-24.
3. MacConnachie AM, Maclean D. Low dose combination antihypertensive therapy: Additional efficacy without additional adverse effects? *Drug Safety* 1995; 12: 85-90
4. Zanchetti A. Combination therapy in the treatment of hypertension: Addressing the clinical issues. *Inter J Clin Pract* 1997; Suppl 90: 44-51.
5. Hansson L, Himmelmann A. Combination therapy in the treatment of hypertension. In: Swales JD, editor. Textbook of hypertension. 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 1142-9.
6. Waeber B, Brunner HR. Main objectives and new aspects of combination treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl 2): S15-9.
7. Beevers DG, MacGregor GA, editors. Hypertension in practice. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 1995: 169-80.
8. Kendall MJ. Approaches to meeting the criteria for fixed dose antihypertensive combinations. *Drugs* 1995; 50: 454-64.