

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

XIII. STROKOVNI SESTANEK
SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

ZBORNİK

Portorož, 18. in 19. november 2004

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

XIII. STROKOVNI SESTANEK
SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

ZBORNİK

Portorož, 18. in 19. november 2004

XIII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, SZD (2004)
<http://www.hipertenzija.org>

SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

UPRAVNI ODBOR SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Predsednik: doc. dr. Rok Accetto, dr. med.
Tajnik: mag. Primož Dolenc, dr. med.
Blagajnik: mag. Barbara Salobir, dr. med.
Člani: asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.
Ljubica Gašparac, dr. med.
Daroslav Ivaškovič, dr. med.
prim. Borut Kolšek, dr. med.
asist. dr. Jerica Maver, dr. med.
Igor Praznik, dr. med.
asist. Ksenija Tušek-Bunc, dr. med.
Marjana Ujčič, dr. med.
mag. Leopold Zonik, dr. med.



<http://www.hipertenzija.org>

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



XIII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, SZD (2004)
<http://www.hipertenzija.org>

ORGANIZACIJSKI ODBOR

mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.

PROGRAMSKI ODBOR

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.

prim. doc. dr. Jurij Dobovišek, dr. med.

UREDNIK ZBORNIKA

mag. Primož Dolenc, dr. med.

SPONZORJI SREČANJA

Abbott laboratories s.a.

Astra Zeneca

Aventis Pharma d.o.o.

Bayer Pharma d.o.o.

Belupo d.o.o.

Bristol Myers Squibb d.o.o.

Diafit d.o.o.

GlaxoSmithKline d.o.o.

Hoffman La Roche Ltd.

Lek Farmaceutvska Družba d.d.

Merck d.o.o.

MSD Merck Sharp & Dohme, Inovativna Zdravila d.o.o.

Novartis Pharma Services Inc. Podružnica V Sloveniji

Pfizer H.C.P. Corporation Podružnica Ljubljana

Pliva Ljubljana d.o.o.

Servier Pharma d.o.o.

Solvay Pharmaceuticals Gmbh Podružnica Ljubljana

GENERALNI SPONZOR SREČANJA

Boehringer Ingelheim Pharma Podružnica Ljubljana

TISK

Tiskarna Pleško d.o.o., Ljubljana

Zdravniška zbornica Slovenije udeležbo na
XIII. strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo priznava kot
strokovno izpopolnjevanje zdravnikov in jo upošteva pri podaljševanju licence

KAZALO

Kazalo.....	1
Program strokovnega sestanka	3
Seznam kratic	4
Abecedni seznam predavateljev	5
Diagnostični algoritem – ocena tveganja (R. Accetto).....	7
Primarni aldosteronizem (T. Kocjan).....	13
Ocena prizadetosti žilja (A. Blinc).....	17
Racionalna diagnostika renovaskularne in renoparenhimske hipertenzije (S. Kaplan-Pavlovčič)	23
Pomen pregleda očesnega ozadja pri arterijski hipertenziji (J. Dobovišek).....	31
Metabolični sindrom (M. Medvešček)	39
Hipertenzivna encefalopatija ali cerebrovaskularni inzul? (A. Grad).....	51
Nesteroidni antirevmatiki in arterijska hipertenzija (J. Brguljan-Hitij, O. Pirc-Čerček)	55
Odporna hipertenzija (B. Salobir)	69
Vodenje bolnika s hipertenzijo v ambulanti – model ambulantne obdelave (R. Accetto)	73
Obravnavna hipertenzije in normotenzije bele halje (P. Dolenc).....	79
Visok krvni tlak in telesna aktivnost (B. Kolšek).....	85

PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

Četrtek, 18. november 2004

Strokovni simpozij

17.30 Nova zarja v kardiovaskularni zaščiti - da bo vsako jutro dobro jutro!

R. Accetto (Slovenija), L. M. Ruilope (Španija), B. Žvan (Slovenija)

19.30 Svečana večerja

Petek, 19. november 2004

8.00 *Registracija*

9.00 *Otvoritev (R. Accetto)*

9.30 *Diagnostični algoritem – ocena tveganja (R. Accetto)*

9.55 *Primarni aldosteronizem (T. Kocjan)*

10.20 *Ocena prizadetosti žilja (A. Blinc)*

10.45 *Premor*

11.15 *Racionalna diagnostika renovaskularne in renoparenhimske hipertenzije (S. Kaplan-Pavlovčič)*

11.40 *Pomen pregleda očesnega ozadja pri arterijski hipertenziji (J. Dobovišek)*

12.05 *Metabolični sindrom (M. Medvešček)*

12.30 *Kosilo in društveni del*

14.30 *Hipertenzivna encefalopatija ali cerebrovaskularni inzult? (A. Grad)*

14.55 *Nesteroidni antirevmatiki in arterijska hipertenzija (J. Brguljan-Hitij, O. Pirc-Čerček)*

15.20 *Odporna hipertenzija (B. Salobir)*

15.45 *Premor*

16.00 *Model ambulantne obravnave bolnika z visokim krvnim tlakom (R. Accetto)*

16.25 *Obravnava hipertenzije in normotenzije bele halje (P. Dolenc)*

16.50 *Visok krvni tlak in telesna aktivnost (B. Kolšek)*

17.15 *Zaključek srečanja*

SEZNAM KRATIC

ACE	angiotenzinska konvertaza	KT	krvni tlak
ACSM	American College of Sports Medicine	LDL	lipoprotein z majhno gostoto
ACTH	adrenokortikotropni hormon	Mets	metabolični sindrom
ADA	American Diabetes Association	MRA	magnetno-resonančna angiografija
ADP	adenozindifosfat	MRI	magnetno resonančno slikanje
AHA	American Heart Association	MS	medicinska sestra
AP	angina pektrois	MSD	Merck Sharp & Dohme
APA	aldosteron producirajoči adenom	NCEP/AT PIII	National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III
APPROV	raziskava Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx	NEMJ	New England Journal of Medicine
ASA	acetilsalicilna kislina, aspirin	NKA	notranja karotidna arterija
BMJ	British Medical Journal	NMKT	neinvazivno merjenje krvnega tlaka
CLASS	raziskava Celecoxib Long term Arthritis Safety Study	NSAID	nesteroidni antirevmatiki
COX	ciklooksigenaza	PA	primarni aldosteronizem
CRP	C- reaktivna beljakovina	PAB	periferna arterijska bolezen
CT	računalniška tomografija	PG	prostaglandin
CTA	angiografija z računalniško tomografijo	PGI ₂	prostaciklin
DSA	digitalna subtrakcijska angiografija	PPI	zaviralci protonske črpalke
ESC	Evropsko kardiološko združenje	PRA	plazemska reninska aktivnost
ESH	Evropsko združenje za hipertenzijo	PTCA	perkutana transluminalna angioplastika
FDA	Food and Drug Administration	PTO	prizadetost tarčnih organov
GI(T)	gastrointestinalni (trakt)	SCORE	tabela za oceno srčnožilnega tveganja
H2RA	antagonist receptorjev H2	TxA2	tromboksan
HDL	lipoprotein z visoko gostoto	TZD	tiazolidindioni
IHA	idiopatska hiperplazija skorje nadledvičnic	UZ	ultrazvok
ISH	Mednarodno združenje za hipertenzijo	VIGOR	raziskava Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study
JNC	Joint National Committee	WHO	Svetovna zdravstvena organizacija

ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.

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

prof. dr. Aleš Blinc, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.

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

prim. doc. dr. Jurij Dobovišek, dr. med.

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

mag. Primož Dolenc, dr. med.

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

prof. dr. Anton Grad, dr. med., svetnik

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

prof. dr. Staša Kaplan-Pavlovčič, dr. med., svetnica

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

asist.dr. Tomaž Kocjan, dr.med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prim. Borut Kolšek, dr. med.

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

doc. dr. Marko Medvešček, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Olga Pirc-Čerček, dr. med.

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

mag. Barbara Salobir, dr. med.

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

DIAGNOSTIČNI ALGORITEM – OCENA TVEGANJA

Rok Accetto

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

Uvod

Na strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo smo leta 2003 obravnavali in sprejeli smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (1). Zato Smernice, ki so jih objavili v letu 2003 v ZDA (JNC 7) (2) niso povsem primerne za evropske razmere in evropsko populacijo. Strokovnjaki s področja hipertenzije (Evropsko združenje za hipertenzijo) ter kardiologije (Evropsko kardiološko združenje) so skupaj pripravili nove Evropske smernice za obvladovanje hipertenzivnih (3). Naša populacija je bolj podobna evropski kot ameriški, zato se naše smernice zgledujejo v glavnem po evropskih. K nastanku novih smernic pa so botrovala tudi številna nova spoznanja o uspešnosti in stranskih učinkih antihipertenzivnih zdravil.

Z dokazi podprta medicina

Z dokazi podprta medicina je nedvomno prelomnica v obvladovanju dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Spoznali smo, na kakšen način je potrebno pristopiti k zdravljenju in obvladovanju dejavnikov tveganja, da bo obolevnost in umrljivost manjša. Pri vrednotenju rezultatov teh velikih randomiziranih, kontroliranih raziskav pa se je potrebno zavedati nekaterih prednosti takih raziskav kot tudi omejitev. Nedvomno je randomizacija vključenih bolnikov najvarnejša metoda za izogibanje pristranskosti preiskovalcev. V raziskave je po pravilu vključenih veliko število bolnikov, ki zagotavljajo statistično moč pri vrednotenju razlik med opazovanima načinoma zdravljenja. Cilj, ki ga v raziskavah želijo z določenim načinom zdravljenja doseči pa so dobro definirana klinična stanja. Po drugi strani pa se moramo zavedati nekaterih pomanjkljivosti takih raziskav. Zato, da bi v času opazovanja, ki je največkrat od 4 do 5 let, ugotovili razliko v primerjanih načinih zdravljenja, so v raziskave vključeni

bolniki z velikim tveganjem. Ali torej rezultate take raziskave lahko prenesemo direktno na splošno populacijo hipertnikov? Verjetno ne, še posebej, ker je največkrat režim zdravljenja drugačen od prakse. Če za nekatere načine zdravljenja nimamo dokazov v smislu z dokazi podprte medicine, to še ne pomeni, da je tak način zdravljenja slab – nimamo pač podatkov. Raziskave so precejšen finančni zalogaj, zato v glavnem vse financirajo farmacevtske firme in logično je, da ne bodo financirale raziskave, ki bi ovrgla način zdravljenja, ki pomeni posel za konkretno farmacevtsko firmo.

Odločitev o začetku zdravljenja

V preteklosti smo menili, da je diastolični krvni tlak primeren napovedni dejavnik za cerebrovaskularne in kardiovaskularne bolezni. Zato je bil tudi vključitveni kriterij v številnih raziskavah diastolični krvni tlak in sistolična hipertenzija je bila izključitveni kriterij. Pogosto smo istovetili arterijsko hipertenzijo z visokim diastoličnim krvnim tlakom, sistolični krvni tlak pa je bil nekaj privesek. Vse več pa je dokazov, da je sistolični krvni tlak, celo izolirana sistolična hipertenzija, močan dejavnik tveganja. V evropskih smernicah je omenjena metaanaliza 61 raziskav, v katero je bilo vključenih skoraj milijon bolnikov in kar 70% iz evropskih držav, kjer je jasno dokazano, da sta sistolični in diastolični krvni tlak neodvisna dejavnika tveganja za cerebrovaskularno in koronarno umrljivost. Zato sta sistolični kot tudi diastolični krvni tlak vodilo pri klasifikaciji bolnikov, oceni tveganja posameznika kot tudi pri začetku zdravljenja.

Definicijo hipertenzije je najlažje postaviti z besedami avtorjev Evans in Rose, ki sta dejala: *“Hypertension should be defined in terms of a blood pressure level above which investigation and treatment do more good than harm”* (4). Takšna definicija nam v praktični rabi ni v pomoč in ker je krvni tlak v populaciji razporejen zvezno, je meja med normalnim in patološkim postavljena arbitrarno. Vrednosti prikazuje tabela 1.

Samo višina krvnega tlaka pa ni dovolj za odločitev o začetku in vrsti antihipertenzivnega zdravljenja. Zdravljenje temelji na oceni dodatnega tveganja. Do sedaj smo se v glavnem posluževali Framinghamskih (ameriških) podatkov in tabel. Kot rečemo, pa ameriški način življenja ni primerljiv z evropskim, epidemiološki podatki o srčno-žilnih boleznih so različni. Zato so

Tabela 1. Definicija hipertenzije. SKT – sistolični, DKT – diastolični krvni tlak.

kategorija	SKT (mm Hg)	DKT (mm Hg)
optimalen	<120	<80
normalen	120-129	80-84
visoko normalen	130-139	85-89
razred 1 (blaga)	140-159	90-99
razred 2 (zmerna)	160-179	100-109
razred 3 (huda)	≥180	≥110
sistolična	≥140	<90

Tabela 2. Ocena dodatnega tveganja bolnika s hipertenzijo.

dodatni dejavniki tveganja	krvni tlak (mm Hg)				
	normalen 120-129 / 80-84	visoko normalen 130-139 / 85-89	razred 1 140-159 / 90-99	razred 2 160-179 / 100-109	razred 3 ≥180 / ≥110
brez	izhodiščno	izhodiščno	majhno	srednje	veliko
+ 1-2	majhno	majhno	srednje	srednje	zelo veliko
≥3 ali PTO ali diabetes	srednje	veliko	veliko	veliko	zelo veliko
vzp. bolezni	veliko	zelo veliko	zelo veliko	zelo veliko	zelo veliko

PTO – prizadetost tarčnih organov, vzp. – vzporedna klinična stanja in bolezni

izdelali posebne tabele na osnovi evropskih epidemioloških podatkov in napravili tabele za oceno tveganja – SCORE. Gre za oceno desetletnega tveganja za usodne kardiovaskularne dogodke. Izdelane so tabele za predele Evrope, kjer je tveganje večje (severna Evropa) in za predele Evrope, kjer je tveganje manjše (južna Evropa). Pri hipertonicih pa se odločimo o načinu zdravljenja na osnovi ocene tveganja hipertonika (tabela 2). Ta temelji na višini krvnega tlaka in na prisotnosti drugih dejavnikov tveganja, sladkorne bolezni, prizadetosti tarčnih organov in drugih stanj in bolezni.

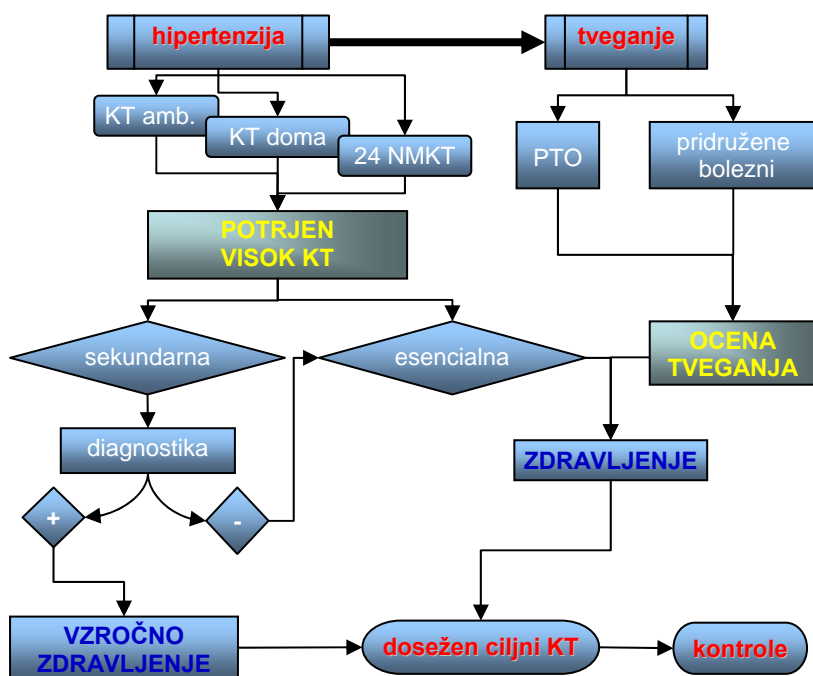
Dejavniki tveganja, ki jih upoštevamo pri oceni celotnega tveganja hipertonika so:

- spol (moški >55 let, ženska >65 let)
- kajenje
- dislipidemija
 - holesterol >6,5 mmol/l ali
 - LDL holesterol >4 mmol/l, ali
 - HDL holesterol
 - ženske <1,2 mmol/l
 - moški <1 mmol/l)
- prezgodnje srčno-žilne bolezni v družini
- obseg pasu
 - moški >102 cm,
 - ženske >88 cm)
- CRP >1 mg%.

Prizadetosti tarčnih organov, ki pomembno vplivajo na oceno tveganje so:

- hipertrofija levega prekata (ugotovljena z EKG in/ali ultrazvokom srca)
- zadebelitev žilne stene, plaki (ugotovljena z UZ žil)
- povišanje serumskega kreatinina
 - moški 115-133 $\mu\text{mol/l}$,
 - ženske 107-124 $\mu\text{mol/l}$
- mikroalbuminurija
 - 30-300 mg/24h
 - albumini v vzorcu urina/kreatinin v vzorcu urina
 - moški >2,5 mg/mmol,
 - ženske >3,5 mg/mmol.

Sladkorna bolezen je nedvomno močan dejavnik tveganja, saj pogosto s poudarkom povemo, da pravzaprav sladkorna bolezen tip 2 ni metabolična bolezen temveč srčno-žilna bolezen. O tej govorimo, če je:



Slika 1. Algoritem zdravljenja bolnika s hipertenzijo. KT – krvni tlak, NMKT – neinvazivno merjenje krvnega tlaka, PTO – prizadetost tarčnih organov.

- krvni sladkor na tešče 7 mmol/l
- krvni sladkor postprandialno >11 mmol/l.

Vzporedna klinična stanja in bolezni so pomembni pri presoji in odločitvi o začetku in načinu zdravljenja hipertenzije. To so predvsem:

- cerebrovaskularne bolezni (tranzitorna ishemična ataka, ishemični infarkt, krvavitev)
- bolezni srca (miokardni infarkt, angina pectoris, perkutorna transluminalna angioplastika, premostitvena operacija koronarnega žilja, popuščanje srca)
- bolezni ledvic (diabetična nefropatija, ledvična insuficienca, proteinurija (>300 mg/dan))
- periferne žilne bolezni

- retinopatija (napredovala).

Obravnava bolnika, ki ima visok krvni tlak mora biti torej kompleksna in temelji na istočasni obravnavi hipertenzije in oceni tveganja posameznika, kot prikazuje algoritem (slika 1).

Literatura

1. Accetto R, Dobovišek J, Salobir B, Dolenc P. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije. Zdrav Vestn 2004; 73: 507-17.
2. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7). JAMA. 2003; 289: 2560-72.
3. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003; 21: 1011-53.
4. Evans JG, Rose G. Hypertension. Br Med Bull 1971; 27: 37-42.

PRIMARNI ALDOSTERONIZEM

Tomaž Kocjan

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Primarni aldosteronizem (PA) je do nedavnega veljal za redko obliko sekundarne arterijske hipertenzije (<1%). Na ta sindrom smo posumili le pri hipertonikih z nepojasnjeno hipokalemijo in metabolno alkalozo. Raziskave zadnjih let so pokazale, da je tak pristop zastarel in napačen. Med bolniki s PA naj bi bila namreč kar dobra polovica normokalemičnih. Potrebna je bila nova presejalna metoda in uporaba razmerja med plazemsko koncentracijo aldosterona in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA) v ta namen je povzročila pravo renesanso bolezni. Danes domnevajo, da ima PA do 10% vseh hipertonikov.

Kdaj posumimo na primarni aldosteronizem?

Določanje razmerja med plazemskim aldosteronom [nmol/l] in PRA [(nmol/l)/h] je smiselno pri naslednjih skupinah bolnikov z arterijsko hipertenzijo:

- bolniki s spontano hipokalemijo in izrazito hipokalemijo po zdravljenju z diuretiki
- mlajši bolniki in bolniki z rezistentno hipertenzijo
- bolniki z ugotovljenim incidentalomom nadledvičnice.

Pred odvzemom krvi moramo korigirati morebitno hipokalemijo. Bolniki morajo biti šest tednov brez spironolaktona, odsvetujemo tudi jemanje beta blokatorjev v zadnjem tednu.

Kako postavimo diagnozo?

Na PA posumimo, če znaša omenjeno razmerje več kot 1 in je istočasno povišana tudi koncentracija plazemskega aldosterona. Diagnoza PA je že potrjena, če ob povišanem aldosteronu izračunano razmerje znaša več kot 2,5. V

vmesnem območju (1 do 2,5) priporočajo še dokaz avtonomnosti izločanja aldosterona z enim od funkcijskih testov (supresijski test s fludrokortizonom, obremenitev s soljo ali infuzijo fiziološke raztopine). Če ima bolnik spontano hipokalemijo ali hipokalemijo po obremenitvi s soljo, je še vedno zelo koristen podatek, ki govori v prid PA, tudi istočasno neustrezno visoko izločanje kalija v urinu (>20 mmol/l).

Kako ločimo različne oblike bolezni?

Ko PA dokončno potrdimo, je zaradi različnih možnosti zdravljenja pomembno razlikovati med idiopatsko hiperplazijo skorje nadledvičnic (IHA) (2/3 bolnikov) in aldosteron producirajočim adenomom (APA oz. klasični Connov sindrom). Pri nas v ta namen najprej napravimo ortostatski test. Rezultate testa je potrebno vrednotiti previdno. Pri nekaterih bolnikih z APA po štirih urah pokončnega položaja namreč pride do porasta aldosterona, kar je sicer tipično za bolnike z IHA. Morfološka metoda izbora je spiralni CT nadledvičnic z visoko ločljivostjo, vedno bolj pa se uveljavlja tudi MRI. Enostranska hipodenzna sprememba na CT, ki je večja od enega cm, je verjetno APA, kar moramo potrditi še s scintigrafijo skorje nadledvičnic z ¹³¹I-norholesterolom po supresiji z deksametazonom. Starejši kot je bolnik, večja je namreč možnost, da CT prikaže le afunkcijski incidentalom. Tudi pri obojestranskih spremembah nadledvičnic na CT uporabimo scintigrafijo za razlikovanje med APA in afunkcijskim incidentalomom. Z uporabo CT in scintigrafije še vedno spregledamo kar tretjino APA, saj gre pogosto za zelo majhne tumorje. V nejasnih primerih govore v prid APA mladost bolnika (<40 let), huda hipokalemija (<3,0 mmol/l), višje vrednosti krvnega tlaka, visoka vrednost aldosterona (>0,7 nmol/l), visoko razmerje aldosterona in PRA (>2,5) ter tipičen izvid ortostatskega testa. Ker so vse te značilnosti žal nespecifične, je potrebna za postavitev dokončne diagnoze selektivna kateterizacija nadledvičnih ven z odvzemom vzorcev krvi za aldosteron in kortizol pred in po stimulaciji z ACTH. Ta tehnično zahtevna metoda predstavlja zlati standard za diagnozo APA tudi v vseh ostalih nejasnih primerih.

Zdravljenje

Če smo zanesljivo dokazali APA, je zdravljenje prvega izbora laparoskopska adenalektomija, ki normalizira ali znatno zniža krvni tlak pri večini operiranih

bolnikov. Če se bolnik z APA ne odloči za poseg, ga zdravimo z antagonistom aldosterona spirinolaktonom, ki ga prejemajo tudi vsi bolniki z IHA. Cilja zdravljenja sta normotenzija in normokalemija. Začetni odmerek zdravila je 2×25 do 2×50 mg dnevno, ki ga po potrebi postopno povišamo do 200 mg dnevno. Uporabo spirinolaktone zlasti pri moških bolnikih omejujejo stranski učinki zdravila (ginekomastija, impotenca, zmanjšanje libida). Moteče so tudi motnje menstrualnega ciklusa pri bolnicah, zato si veliko obetamo od novega zdravila eplerenon. Gre za selektivni antagonist aldosterona z bistveno manjšo afiniteto za gestagenski in androgenski receptor, kar pomeni manj stranskih učinkov. Arterijsko hipertenzijo pri bolnikih z IHA lahko učinkovito zdravimo tudi z ACE zaviralci ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev.

Zaključek

Primarni aldosteronizem je med redkimi vzroki arterijske hipertenzije, ki jih je moč v celoti odpraviti ali pa vsaj usmerjeno zdraviti. Bolezen je precej pogostejša, kot smo mislili do nedavnega, zato je potrebno nanjo večkrat pomisliti. Hitra diagnoza najbolj koristi mlajšim bolnikom z rezistentno hipertenzijo in simptomatsko hipokalemijo.

Priporočena literatura

1. Alexander EK, Dluhy R. Aldosterone excess.
<http://www.endotext.org/adrenal/adrenal23/adrenalframe23.htm> (23.10.2004).
2. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-34.
3. Young WF, Kaplan NM, Rose BD. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. *UpToDate*, Vol. 12, No. 3.
4. Edwards CRW. Primary mineralocorticoid excess syndromes. In: deGroot LJ, Jameson JL (eds.). *Endocrinology*. Saunders WB, 2000: 1820-44.

OCENA PRIZADETOSTI ŽILJA

Aleš Blinc

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000
Ljubljana

Arterijska hipertenzija povzroča hipertrofijo medije v uporovnih arterijah in arteriolah, velike arterije pa se na arterijsko hipertenzijo odzovejo z zmanjšanjem raztegljivosti in s pospešeno aterosklerozo (1–3). V tem prispevku obravnavamo le odkrivanje aterosklerotičnih sprememb v perifernih in karotidnih arterijah, ki ga opravljamo zaradi natančnejše ocene tveganja srčno-žilnih zapletov pri ogroženih posameznikih. Po evropskih smernicah se odločamo o načinu zdravljenja arterijske hipertenzije in ostalih dejavnikov tveganja na podlagi skupne srčno-žilne ogroženosti, ne le na podlagi posameznih podatkov (4, 5). Dokazana periferna arterijska bolezen (PAB) ali možganskožilna bolezen sodita poleg koronarne bolezni, ledvične bolezni in napredovale retinopatije med tako imenovana pridružena klinična stanja, ki avtomatično pomenijo visoko (5–8%) ali zelo visoko (>8%) tveganje srčno-žilne smrti v prihodnjih 10 letih. Tudi bolniki s prizadetostjo tarčnih organov, kamor poleg hipertrofije srca, mikroalbuminurije ali začetnega povečanja plazemske ravni kreatininina štejemo zadebelitev intime-medije ali prisotnost aterosklerotičnih leh v karotidnih ali femoralnih arterijah, so visoko ogroženi s srčno-žilnimi zapleti (4). Bolniki z razvito aterosklerotično boleznijo žilja sodijo v prvo prioriteto skupino za intenzivne preventivne ukrepe, med katerimi ima pomembno mesto ustrezno zdravljenje arterijske hipertenzije (5).

Periferna arterijska bolezen

Anamneza in klinični pregled

Simptomi intermitentne klavdikacije so tako značilni, da lahko diagnozo PAB v tem stadiju postavimo že na osnovi anamneze. Novejše raziskave pa kažejo, da je bolnikov z objektivno dokazljivo PAB kar 6–9-krat več kot tistih, ki navajajo značilne klavdikacijske težave (6). Gre za bolnike, ki so še asimptomatski ali imajo zgolj zmanjšano sposobnost hoje, vendar so zelo ogroženi s srčno-žilnimi zapleti, ker je PAB označevalec generalizirane, napredovale ateroskleroze (6, 7).

Pri kliničnem pregledu arterijske prekrvitve spodnjih udov je najpomembnejše tipanje pulzov na spodnjih okončinah, ugotavljanje trofičnih sprememb kože in adneksov ter morebitnih razjed ali gangrene. Priporočljivo je pregledati celoten cirkulacijski sistem: oceniti pulzacije karotidnih arterij, radialnih arterij na obeh rokah in morebitne pulzacije trebušne aorte, avskultirati razcepišča karotidnih in femoralnih arterij ter opraviti fizikalni pregled srca (8).

V diferencialni diagnozi PAB upoštevamo vzroke za bolečino ali nelagodje v spodnjih okončinah, ki niso povzročeni z ishemijo, zlasti: osteomuskularno bolečino, radikularno bolečino, npr. lumboishialgijo, nevropatsko bolečino, npr. pri diabetični polinevropatiji, in sindrom nemirnih nog (8).

Merjenje perfuzijskih tlakov z doplerskim detektorjem

je temeljna objektivna preiskava za potrditev suma na PAB, ki jo praviloma opravimo že na primarni ravni zdravstva. Priporočajo, da preiskavo opravimo pri vseh bolnikih s simptomi PAB, kot dodatno merilo srčno-žilne ogroženosti pa tudi pri osebah s koronarno, možganskožilno ali ledvično arterijsko boleznijo, pri asimptomatskih osebah, starejših od 50 let, ki kadijo ali imajo sladkorno bolezen, in pri vseh osebah, starejših od 70 let (9). Manšeto sfigmomanometra namestimo ležečemu bolniku nad gležnjem in z uporabo doplerskega detektorja izmerimo sistolični tlak v arteriji tibialis posterior in arteriji tibialis anterior, nato izmerimo tlak na obeh nadlaktah. Višji sistolični tlak v vsakem gležnju primerjamo z višjim sistoličnim tlakom na nadlakti, kar imenujemo gleženjski indeks. Normalno je arterijski tlak v gležnju enak ali večji od tlaka na nadlakti. Po dogovoru vrednotimo kot normalen rezultat gleženjski indeks od 0,91 do 1,30. Gleženjski indeks 0,9 ali manj je dokaz PAB s hemodinamsko pomembno zožitvijo ali zaporo vsaj ene od arterij spodnjih udov (9). Čim nižji je gleženjski indeks, tem bolj napredovala je PAB. Vrednosti gleženjskega indeksa pod 0,4 so znanilci kritične ishemije, pri čemer so absolutne vrednosti perfuzijskih tlakov v gležnju nižje od 40–50 mm Hg (10, 11).

Neinvazivno merjenje gleženjskega tlaka odpove pri nestisljivosti golenskih arterij zaradi mediokalcinoze, ki je pogosta pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali napredovalim kroničnim ledvičnim popuščanjem. Pri vrednosti gleženjskega indeksa nad 1,30 so ob kliničnem sumu za opredelitev PAB potrebne dodatne preiskave, ki jih opravimo na sekundarni ravni. Uporabno je pletizmografsko

merjenje perfuzijskega tlaka na palcu noge, saj mediokalcinoza ne sega v arterije prstov. Tlak v arterijah prstov je za približno 10 mm Hg nižji od tlaka v gležnju. O kritični ishemiji govorimo, kadar je tlak na palcu noge nižji od 30 mm Hg, vrednosti nad 50 mm Hg pa kritično ishemijo izključujejo (10, 11). Za dokaz PAB ob mediokalcinozi golenskih arterij lahko uporabimo tudi skozikožno oksimetrijo, ki je sicer uporabna preiskava mikrocirkulacije ob sumu na kritično ishemijo uda (10, 11).

Kadar sta klinični status in gleženjski indeks še normalna, anamneza pa je značilna za intermitentno klavdikacijo, uporabljamo **obremenitveno testiranje**, pri katerem preiskovanec hodi po tekočem traku s standardizirano hitrostjo in naklonom. Zabeležimo začetno in maksimalno klavdikacijsko razdaljo ter izmerimo perfuzijske tlake v gležnju pred obremenitvijo in po njej. Če gre za pomembno proksimalno zožitev arterije uda, se perfuzijski tlak v gležnju takoj po obremenitvi pomembno zniža v primerjavi s tlakom med mirovanjem (8).

Morfološke preiskave perifernih arterij

Kadar gre za PAB s kratko klavdikacijsko razdaljo, ki bolnika ovira pri vsakdanji aktivnosti, ali za kritično ishemijo uda, je zaradi načrtovnja revaskularizacijskega posega treba natančno prikazati morfologijo zožitev ali zapor v perifernih arterijah (8, 10). Še vedno najpogosteje uporabljamo rentgensko angiografsko preiskavo, ki ob sočasni namestitvi žilnega uvajala in ob ustreznih patoanatomskih pogojih omogoča takojšnje nadaljevanje diagnostičnega postopka s terapevtskim posegom - perkutano transluminalno angioplastiko (8, 10). Kadar se s terapevtskim posegom ne mudi, ali kadar se želimo izogniti arterijski punkciji, opravljamo ultrazvočno (UZ) preiskavo arterij uda. UZ-pregled omogoča poleg slikovnega prikaza žilne stene in aterosklerotičnih leh tudi meritve hitrosti arterijskega toka krvi, iz česar lahko zelo zanesljivo sklepamo o hemodinamski pomembnosti zožitve (8). V diagnostiki PAB se vse bolj uveljavljata tudi neinvazivna magnetno-resonančna angiografija (MRA) in angiografija z računalniško tomografijo (CTA) (8).

Funkcijske preiskave perifernih arterij

Za razliko od merjenja perfuzijskih tlakov v gležnju in morfoloških preiskav perifernih arterij, ki odkrivajo napredovale oblike ateroskleroze, je mogoče s funkcijskimi preiskavami, ki niso del klinične rutine, odkrivati zgodnejše

spremembe na žilju. Delovanje endotelija, ki je okrnjeno pri ogroženih osebah, še preden so prisotne vidne aterosklerotične spremembe. Odzivnost endotelija ocenjujemo z ultrazvočnim merjenjem premera brahialne arterije v bazalnih pogojih in po reaktivni hiperemiji, ki sledi nekajminutnemu zažemu podlakti (12). Pri zdravih preiskovancih se med reaktivno hiperemijo premer arterije poveča za 5-10%, pri bolnikih z motenim delovanjem endotelija pa je povečanje premera arterije značilno manjše (12). Z ultrazvočno preiskavo lahko merimo tudi dinamično togost prevodnih arterij, vendar je preiskava premalo standardizirana in preveč zahtevna za klinično rutino (13).

Bolezen karotidnih arterij

Anamneza in klinični pregled imata dokaj omejene možnosti pri prepoznavanju zožitve karotidne arterije, dokler le-ta ne povzroča simptomov. Arterijski šum nad razcepiščem skupne karotidne arterije ima 56-odstotno občutljivost in 91-odstotno specifičnost za odkrivanje 70–99-odstotne zožitve karotidne arterije (14).

Kadar zožitev karotidne arterije povzroča simptome in znake v obliki prehodnega ishemičnega napada (TIA) ali možganske kapi, opravimo nevrološki pregled, ki mu sledi CT glave in UZ-preiskava vratnih arterij (15).

Ultrazvočna preiskava karotidnih arterij je osnovna objektivna preiskava, ki jo uporabljamo v diagnostiki asimptomatske karotidne zožitve. Preiskavo svetujemo vsem asimptomatskim osebam s šumom nad karotidami in vsem simptomatskim osebam po TIA ali možganski kapi. Izkušeni preiskovalci, ki uporabljajo standardiziran protokol ultrazvočne preiskave, poročajo o več kot 90-odstotni občutljivosti in približno 95-odstotni specifičnosti za odkrivanje >50-odstotne stopnje zožitve notranje karotidne arterije (NKA) (16). Za zanesljivo opredelitev stopnje zožitve je potrebno NKA prikazati v vzdolžni in prečni smeri in nato v optimalnem vzdolžnem preseku s 60-stopinjskim vpadnim kotom doplerskega ultrazvočnega snopa izmeriti največjo sistolično hitrost v NKA, končno diastolično hitrost v NKA in razmerje med največjima sistoličnima hitrostima v notranji in skupni karotidni arteriji (NKA/SKA) ter rezultate ovrednotiti po standardiziranih tabelah (16). Ultrazvočna preiskava omogoča tudi natančno lokalizacijo in meritve velikosti aterosklerotičnih leh,

oceno njihove površine in sestave (16, 17). Ehogenost aterosklerotične lehe korelira z vsebnostjo veziva v lehi, ki je kazalec njene stabilnosti (18).

Zadebelitev slojev intime in medije je najzgodnejša makroskopsko vidna morfološka sprememba v razvoju ateroskleroze (19). V primerjavi z zdravimi preiskovanci sta intima in medija pri hipertoničnih zadebeljeni, stopnja zadebelitve pa korelira s starostjo bolnika, trajanjem arterijske hipertenzije, velikostjo krvnega tlaka in drugimi dejavniki tveganja za aterosklerozo (19). Običajno govorimo o zadebelitvi intime-medije, kadar njena debelina preseže 0,9 mm.

Nadrejene slikovne diagnostične metode pri karotidni bolezni

Kadar se na podlagi UZ-izvida pri asimptomatskem bolniku z zožitvijo NKA odločamo o revaskularizacijskem posegu, napotimo bolnika na eno od nadrejenih slikovnih preiskav: magnetno-rezonančno angiografijo (MRA), računalniško-tomografsko angiografijo (CTA) ali digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA) (20, 21). Poleg potrditve UZ-izvida nadrejene preiskave opredelijo prehodnost aortnega loka, skupnih karotidnih arterij in znotrajlobanjskega povirja karotidnih arterij, kar je pomembno pri odločanju o načrtovanju revaskularizacijskega posega (22).

Literatura

1. Struijker Boudier HAJ. Arteriolar and capillary remodeling in hypertension. *Drugs* 1999; 58, Spec Issue 1: 43-7.
2. Van Bortel LMAB, Struijker-Boudier HAJ, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 914-21.
3. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension – roles of apoptosis, inflammation and fibrosis. *Hypertension* 2001; 38, part 2: 581-7.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease in Clinical Practice. Executive summary - European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
6. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
7. Newman AB, Shemanski L, Manolio T, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as predictor of cardiovascular disease

- and mortality in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 538-45.
8. The TASC working group. Management of peripheral arterial disease – Transatlantic inter-society consensus. Intermittent claudication. *Int Angiol* 2000; 19, Suppl 1: 57- 139.
 9. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608- 21.
 10. The TASC working group. Management of peripheral arterial disease – transatlantic inter-society consensus. Critical limb ischemia. *Int Angiol* 2000; 19, Suppl 1: 183 -304.
 11. Dormandy JA, Stock G, eds. Critical leg ischemia – its pathophysiology and management. Berlin: Springer Verlag; 1990.
 12. Poredoš P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int Angiol* 2002; 21: 109-16.
 13. Safar ME, London GM, Asmar R, Frohlich ED. Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 156-61
 14. Magyar MT, Nam EM, Csiba L, Ritter MA, Ringelstein EB, Droste DW. Carotid artery auscultation – anachronism or useful screening procedure? *Neurol Res* 2002; 24: 705-8.
 15. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992; 23: 486-91.
 16. Filis KA, Arko FR, Johnson BL, Pipinos II, Harris EJ, Olcott C IV, Zarnis CK. Duplex ultrasound criteria for defining the severity of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 413-21.
 17. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition. Relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 23-30.
 18. Geroulakos G, Hobson RW, Nicolaidis A. Ultrasonographic carotid plaque morphology in predicting stroke risk. *Br J Surg* 1996; 83: 1479-80
 19. Poredoš P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004; 9: 46-54.
 20. Cinat M, Lane CT, Pham H, Lee A, Wilson SE, Gordon I. Helical CT angiography in the preoperative evaluation of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1998; 28: 290-300.
 21. Townsend TC, Saloner D, Pan XM, Rapp JH. Contrast material-enhanced MRA overestimates severity of carotid stenosis, compared with 3d time-of-flight MRA. *J Vasc Surg* 2003; 38: 36-40.
 22. Žvan B, Zaletel M, Milošević Z, Videčnik V, Tetičkovič E, Flis V. Smernice za odkrivanje in zdravljenje karotidne bolezni. In: Blinc A, Kozak M, Šabovič M, eds. Smernice za odkrivanje in zdravljenje najpogostejših žilnih bolezni. Ljubljana: združenje za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva; 2004: 29-44.

RACIONALNA DIAGNOSTIKA RENOVASKULARNE IN RENOPARENHIMSKE HIPERTENZIJE

Staša Kaplan-Pavlovčič

Klinični oddelek za nefrologijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000
Ljubljana

Uvod

Renovaskularna hipertenzija je najpogostejši vzrok sekundarne arterijske hipertenzije, ki je ozdravljiv, renoparenhimska hipertenzija pa je najpogostejši vzrok (5%) sekundarne hipertenzije. Pri renovaskularni hipertenziji hemodinamsko pomembno zožitev ledvične arterije ali njenih vej lahko odpravimo in hipertenzijo celo pozdravimo, pri renoparenhimsko hipertenzijo pa učinkovito zdravimo in z vključenimi renoprotektivnimi zdravili vplivamo na ledvično bolezen tako, da preprečimo ali upočasnimo slabšanje ledvičnega delovanja do končne ledvične odpovedi.

Renovaskularna hipertenzija

Renovaskularna hipertenzija je posledica zmanjšane prekrvitve ledvičnega tkiva kot posledica hemodinamsko pomembne zožitve ene ali obeh ledvičnih arterij ali njunih vej. Pogostnost renovaskularne hipertenzije je v neizbrani populaciji bolnikov z zvišanim krvnim tlakom od 1-3%, pri bolnikih s sumljivimi kliničnimi znaki za renovaskularno hipertenzijo pa do 25%.

Najpogostejša vzroka renovaskularne hipertenzije sta pri starejših ateroskleroza (>80%) (slika 1) in fibromuskularna displazija (<20%), ki prizadene predvsem mlajše ženske (slika 2).

Diagnostični pristop

Pri odločitvi za diagnostično obravnavo je najbolj pomembna klinična razpoznavna bolnikov pri katerih obstoja velika verjetnost za renovaskularno hipertenzijo. Za diagnostične teste se odločimo pri bolnikih z zmerno in veliko



Slika 1. Aterosklerotična stenoza ledvične arterije.



Slika 2. Medijska fibrodizplazija ledvične arterije.

verjetnostjo za renovaskularno hipertenzijo, saj tako zmanjšamo število lažno negativnih oziroma pozitivnih rezultatov, ki je za racionalno diagnostiko

Tabela 1. Klinična znamenja pri bolnikih s hipertenzijo in verjetnost renovaskularne hipertenzije.

majhna verjetnost (prevalenca <1%)
mejna, blaga ali zmerna arterijska hipertenzija
zmerna verjetnost (prevalenca 5-15%)
huda arterijska hipertenzija
odporna hipertenzija
nenaden nastanek zmerne ali hude hipertenzije pri bolnikih mlajših od 25 let ali starejših od 50 let
zmerna arterijska hipertenzija pri kadilcu in/ali bolniku z znaki generalizirane ateroskleroze
velika verjetnost (prevalenca >25%)
huda arterijska hipertenzija pri kadilcu z napredujočo ledvično insuficienco ali odporno arterijsko hipertenzijo
hipertenzija in slabšanje ledvičnega delovanja po zdravljenju z zaviralci konvertaze ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev
zmerna ali huda arterijska hipertenzija in ugotovljena razlika v velikosti ledvic, šum v predelu ledvične arterije

preveliko pri boleznih z nizko prevalenco, kljub visoki občutljivosti in specifičnosti testa (na primer >95%).

Klinična znamenja pri bolnikih s hipertenzijo in verjetnost renovaskularne hipertenzije na podlagi katere se odločamo za nadaljnjo diagnostiko so prikazani v tabeli 1.

Diagnoza

V diagnostiki renovaskularne arterijske hipertenzije uporabljamo teste s katerimi ugotavljamo morfološko prisotnost zožitve ledvičnih arterij ali njihovih vej in teste s katerimi ugotavljamo posledice prisotne zožitve (zvečano aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema). Občutljivost, specifičnost testov in kratek komentar o prednosti in pomanjkljivosti testov, ki jih najpogosteje uporabljamo v diagnostiki renovaskularne hipertenzije so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Občutljivost, specifičnost in komentar testov, ki jih uporabljamo v diagnostiki renovaskularne hipertenzije. Obč. – občutljivost, Spec. – specifičnost.

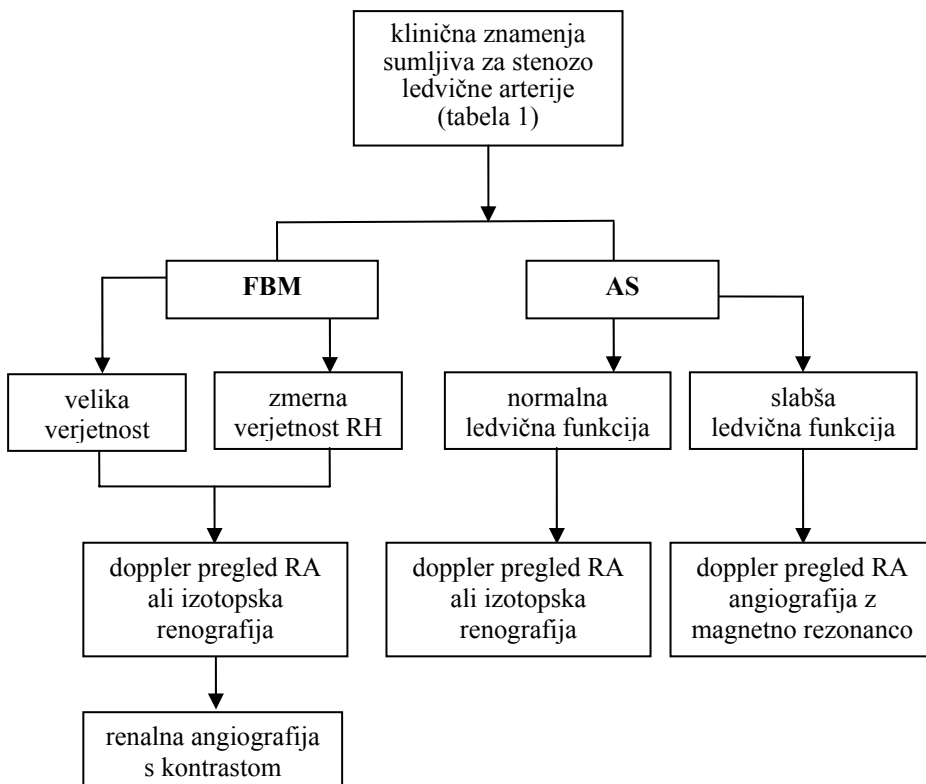
test	Obč. (%)	Spec. (%)	komentar prednost / pomanjkljivost
kaptoprilna renografija	85	85	brez kontrasta / vpliv ledvične funkcije na rezultat, ne prikaže zožitve vej RA
dvojna ultrazvočna preiskava	85	90	brez kontrasta, izvedba je možna ne glede na ledvično funkcijo, možnost določanja rezistenčnega indeksa kot napovednika učinkovitosti zdravljenja / prikaz vej RA ni mogoč
CT angiografija	95	95	Odličen prikaz RA in njihovih vej / velika obremenitev s kontrastom
magnetno rezonančna angiografija	95	90	brez kontrasta, neodvisna od ledvične funkcije, ni radiološkega obsevanja / draga, ocena stopnje zožitve lahko nezanesljiva
renalna angiografija	>95	>95	zlati standard: prikaže tudi zožitev vej LA, omogoča sočasen interventni terapevtski poseg (PTA) / uporaba kontrasta, invazivna (možnost ateroemboličnih zapletov)

Pri odločitvi za diagnostične teste moramo predvsem pri bolnikih s sumom na aterosklerotično stenozo upoštevati tudi stopnjo kronične ledvične bolezni (oslabele ledvične funkcije), ker lahko s preiskavo (uporaba kontrastnega sredstva, invazivno uvajanje diagnostičnega katetra močno poslabšamo ledvično delovanje. V teh primerih imajo prednost neinvazivne preiskave kot na primer ultrazvočna preiskava ledvičnih arterij z dopplerjevo tehniko in angiografija z magnetno rezonanco.

Diagnostični pristop pri sumu na renovaskularno hipertenzijo je prikazan na sliki 3.

Renoparenhimska arterijska hipertenzija

Renoparenhimska hipertenzija je posledica enostranskega ali obojestranskega ledvičnega obolenja, ki samo ni posledica hipertenzije. Ledvica je etiopatogenetsko vpletena pri številnih oblikah arterijske hipertenzije in obenem tarčni organ hipertenzije. Ledvica je tako žrtev in vzrok arterijske hipertenzije,



Slika 3. Diagnostični pristop pri sumu na renovaskularno hipertenzijo (RH). FBM – fibromuskularna displazija, AS – ateroskleroza, RA – ledvična arterija.

vpletena je v začaran krog hipertenzije, ki povzroči ledvično okvaro, ki poslabša arterijsko hipertenzijo. Zadnje raziskave in iznajdba renoprotektivnih zdravil so pokazali, da se navedeni cikel lahko ustavi z zgodnjim in učinkovitim zdravljenjem hipertenzije.

Prevalenca in vzroki renoparenhimske hipertenzije

Prevalenca hipertenzije je manjša na začetku kronične ledvične bolezni, na stopnji končne ledvične odpovedi pa jo ugotovimo pri 80 do 90% bolnikov.

Renoparenhimsko hipertenzijo ugotovimo pri akutnih in kroničnih ledvičnih boleznih:

- hipertenzija pri kronični ledvični bolezni:

- diabetična nefropatija (65-70%),
- glomerulonefritisi (GN) (GN IgA 30-35%), membranski GN 40-50%)
- sistemske bolezni (50-70%),
- kronični intersticijski nefritis (35%),
- policistična bolezen ledvic (60%).
- hipertenzija pri akutni ledvični bolezni:
 - akutna ledvična odpoved (40%),
 - akutni poinfekcijski GN (80%),
 - akutna obstrukcija sečil.

Hipertenzija pri akutni ledvični bolezni mine, ko se bolezen pozdravi.

Diagnostičnem pristop k izključitvi renoparenhimske hipertenzije je del začetne obravnave bolnika z ugotovljeno arterijsko hipertenzijo. Na možnost renoparenhimske hipertenzije lahko pomislimo že ob ugotovitvi hipertenzije, pri drugih kasneje, ko ugotovimo sumljiva znamenja, ki narekujejo nadaljnjo diagnostiko.

Tako kot pri številnih drugih boleznih velja tudi za vzroke renoparenhimske hipertenzije, da jih ugotovimo kadar nanje pomislimo.

Diagnostične preiskave usmerimo na podlagi anamneze in podatkov o morebitni kronični ledvični bolezni v družini, kliničnega pregleda in osnovnih laboratorijskih izvidov seča in krvi (tabela 3).

Tabela 3. Osnovne laboratorijske preiskave pri sumu na renoparenhimsko hipertenzijo.

serum	seč
kreatinin	mikroalbuminurija
sečnina	proteinurija
sečna kislina	eritrociturija
	levkociturija
	urinokultura

Proteinurija večja od 1g dnevno ne sodi v sliko esencielne arterijske hipertenzije, še posebno kadar sočasno ugotovimo tudi eritrociturijo. Za razjasnitev vzroka je pogosto potrebna ledvična biopsija. Kadar ugotovimo proteinurijo večjo od 2g dnevno, kronični nefritični sindrom, nefrotični sindrom, akutni nefritični sindrom ali akutno ledvično odpoved diagnoza renoparenhimske hipertenzije ni težka.

Pri vsakem bolniku določimo tudi glomerulno filtracijo, da določimo morebitno stopnjo ledvične okvare in je izhodišče za spremljanje poteka ledvične bolezni. Določimo jo na osnovi očistka serumskega kreatinina z zbiranjem 24-urnega seča ali izračunamo na podlagi Cockcroft-Gaultove enačbe.

Med morfološkimi preiskavami je temeljna slikovna preiskava ultrazvok sečil, s katerim dobimo podatke o prisotnosti in lokaciji ledvic, njihovo velikost in robove, kvaliteto in debelino ledvičnega parenhima, morebitno razširitev votlega sistema, prisotnost cist, solidnih tumorjev in ledvičnih kamnov.

Sodobne raziskave so pokazale, da je ne glede na vzrok renoparenhimske bolezni v fazi kronične ledvične bolezni, zdravljenje arterijske hipertenzije najpomembnejše za upočasnitev slabšanja ledvičnega delovanja do končne ledvične odpovedi. Zato je pomembno, da ugotovimo kronično ledvično bolezen in jo zdravimo po sodobnih načelih zdravljenja z uporabo renoprotektivnih zdravil in doseganjem ciljnega krvnega tlaka, ki ga zastavimo v odvisnosti od stopnje proteinurije.

Priporočena literatura

1. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of Art 1992. *Annals of Internal Medicine* 1992; 117: 845-53.
2. Chwatal N, Kaplan-Pavlovčič S. Testi za ugotavljanje renovaskularne hipertenzije. *Med Razgl* 1997; 36: 363-78.
3. Kaplan-Pavločič S, Chwatal N. Captopril renography and duplex Doppler sonography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 313-7.
4. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerebrg EW, et al. A clinical prediction rules for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 705-11.
5. Zoccali CM, Mallamaci F Finocchiaro P. Atherosclerotic Renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:179-83.
6. Bloch JM, Basile J. The diagnosis and management of renovascular disease: A primary care perspective. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 210-8.

7. Rachman M, Smith MC. Chronic renal insufficiency. Arch Intern Med 1998; 158: 1743-52.
8. Smith RC, Rachman M, Dunn MJ. Hypertension associated with renal parenchymal disease. In Scriver RW(ed): Diseases of the kidney and urinary tract. 7th ed. Vol 2. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001:1363-97.
9. Kaplan NM. Clinical hypertension, 8th edition. Baltimore. Williams and Wilkins; Renal parenchymal hypertension 1998: 281-99.

POMEN PREGLEDA OČESNEGA OZADJA PRI ARTERIJSKI HIPERTENZIJI

Jurij Dobovišek

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

Uvod

Vse do zadnjih evropskih smernic (ESH/ESC) za obravnavo arterijske hipertenzije (1) je pregled očesnega ozadja veljal za obvezno opravilo v diagnostiki te bolezni. Pomenil je okvaro tarčnega organa in s tem po mednarodnih smernicah (WHO/ISH) iz leta 1999 (2) veliko tveganje za srčnožilne zaplete. Zadnje omenjenim so se prilagodile tudi prve slovenske smernice iz leta 1999 (3). Tudi zadnje ameriške smernice iz leta 2003 (JNC VII) (4) hipertenzijske spremembe na očesnem ozadju še vedno uvrščajo med okvare tarčnih organov. Drugače pa kot doslej vrednotijo posledice hipertenzije na očeh nove evropske (1) in njim prilagojene nove slovenske smernice (5). Hipertenzijska retinopatija zaradi pomanjkanja jasnih dokazov, da imajo benigne spremembe (I. in II. stopnja) res prognostični pomen, ni več okvara tarčnega organa. Evropske smernice se pri tem opirajo na večjo italijansko raziskavo, ki je pokazala, da je pri ambulantnih bolnikih s hipertenzijo incidenca benigne retinopatije mnogo pogostejša (78%) kot incidenca naplastitev v karotidnih arterijah (42%), hipertrofije levega prekata (22%) in mikroalbuminurije (14%) (6). Zato naj ne bi imela tolikšne napovedne moči. Maligne spremembe (stopnja III in IV) pomenita po teh smernicah (1, 5) s hipertenzijo povezano pridruženo klinično bolezen in neodvisno od višine krvnega tlaka veliko ali zelo veliko dodatno srčnožilno tveganje.

Posledice zvišanega krvnega tlaka v očeh

Zvišan krvni tlak povzroča v očeh tri različne in med seboj neodvisne posledice: hipertenzijsko retinopatijo, hipertenzijsko nevropatijo vidnega živca in hipertenzijsko horioidopatijo (7). S pregledom očesnega ozadja odkrivamo prvi dve. Zadnja je manj znana in nastane zaradi ishemije šarenice.

Posebnosti mrežničnega krvnega obtoka

Pregled očesnega ozadja omogoča neposreden vpogled v stanje žil, na katerih so vidne posledice zvišanega krvnega tlaka. Samo središčna mrežnična arterija, ki je veja oftalmične arterije, je prava arterija, njene veje pa so že arteriole. Razen oftalmične arterije so žile mrežnice neoživčene, zato so za uravnavanje krvnega pretoka odvisne od svoje krčljivosti (8). Tako mrežnični kot šarenični krvni obtok nimata limfne drenaže, zato je izginjevanje edema v teh tkivih odvisno le od premika tekočine nazaj v kapilare (9). Endotelijske celice mrežničnih kapilar na svojih stikih skupaj z mrežničnim pigmentnim epitelijem tvorijo notranjo in zunanjo krvno-mrežnično pregrado, ki deluje podobno kot krvno-možganska pregrada (9, 10). Prekrvitev mrežnice in vidnega živca je odvisna od prekrvitvenega tlaka, ki je razlika med srednjim arterijskim tlakom in znotrajočesnim tlakom. Kadar se prekrvitveni tlak spreminja, avtoregulacija vzdržuje stalno prekrvitev očesne mrežnice. Avtoregulacija odpove, ko se prekrvitveni tlak zviša oziroma zniža nad ali pod kritično mejo, podobno kot v možganih. Pri bolnikih s hipertenzijo sta zaradi strukturnih sprememb arteriol obe meji avtoregulacije pomaknjeni navzgor. Pri čezmernem, zlasti hitrem zvišanju krvnega tlaka se zlomi krvno-mrežnična pregrada s prehanjem krvnih elementov in plazme v okolico. To velja za mrežnico in vidni živec, ne pa za šarenico, katere žile so oživčene.

Hipertenzijska retinopatija

Je najbolj znana posledica hipertenzije v očeh. Ni odvisna samo od višine krvnega tlaka, ampak tudi od vrste dejavnikov, ki niso neposredno povezani s krvnim tlakom, kot so: rasa, spol, kajenje in določeni specifični genotipi. Navadno spremlja okvare drugih tarčnih organov. Nekateri so ugotovili, da je pogostejša od njih (6). Prvi odziv mrežničnih arteriol na zvišanje krvnega tlaka je vazokonstrikcija. Če zvišan tlak dolgo traja, povzroči sekundarno arteriolosklerozo, če preseže zgornjo mejo avtoregulacije pa zvečanje propustnosti žil.

Neposredne posledice hipertenzije so: fokalno ali generalizirano zoženje arteriol, mikronevrizme, plamenaste krvavitve v mrežnico, bombažasto-volnaste pege, trdi eksudati in edem vidnega živca. **Znaki sekundarne arterioloskleroze**

so: arterio-venski križiščni znaki, spremembe v svetlobnem refleksu arteriol in zadebelitve stene ter zapora arteriol (11).

V klasični razvrstitvi po Keithu, Wagenerju in Barkerju iz leta 1939 (12), ki razlikuje znane 4 stopnje posledic hipertenzije na očesnem ozadju, so zgoraj omenjene spremembe med seboj pomešane. Okulisti jo še vedno uporabljajo, čeprav je netočna in zato zastarela. Leta 1978 je Svetovna zdravstvena organizacija priporočila razlikovanje samo med benigno retinopatijo (stopnji I in II), ki ni zanesljivo posledica samo hipertenzije in maligno retinopatijo (stopnji III in IV), ki je zanesljivo posledica hipertenzije (13). Leta 1999 so mednarodne (2) in slovenske (3), že prej pa leta 1997 prejšnje ameriške smernice (JNC VI) (14) za hipertenzijo priporočile povsem drugačen pristop. Kot okvaro tarčnega organa so določile spremembo arterio-venskega razmerja (<3:4) in fokalne spazme arteriol, kot srčnožilno oziroma pridruženo bolezen pa eksudate, krvavitve in edem papile. To velja še sedaj, le da je prognostični pomen okvare tarčnega organa za Evropo v zadnjih smernicah (1) postal sporen.

Kljub spornemu prognostičnemu pomenu nemalignih sprememb pa obstaja o hipertenzijski retinopatiji nekaj zanimivih opažanj (15):

- mikroalbuminurija pomeni pri esencialni hipertenziji zgodnejše pojavljanje retinopatije, bolniki z retinopatijo pa imajo manjšo glomerulno filtracijo
- retinopatija in hipertrofija levega prekata se pri hipertenziji razvijata vzporedno in lahko že zgodaj
- retinopatija je redkejša pri volumski kot pri vazokonstriksijski hipertenziji
- v nasprotnem smislu govori opažanje, da je retinopatija pogostejša pri občutljivih kot pri neobčutljivih za sol
- renoparenhimsko, aterosklerozno renovaskularno hipertenzijo ali feokromocitom spremlja pogosteje hujša retinopatija kot esencialno hipertenzijo, manj huda pa je običajno pri primarnem hiperaldosteronizmu
- prava odporna hipertenzija poteka navadno s hujšimi okvarami tarčnih organov in tudi z izrazitejšo retinopatijo.

Hipertenzijska nevropatija

Kako nastaja edem papile vidnega živca pri arterijski hipertenziji, ni dokončno pojasnjeno. Obstaja več hipotez, ki omenjajo ishemijo, zvečanje znotrajlobanjskega tlaka in vzporedni pojav pri hipertenzijski encefalopatiji (16). Eksperimentalne in klinične raziskave za sedaj dajejo prednost ishemiji. Če je vzrok hipertenzija, nastane edem papile obojestransko, je pa lahko na eni strani izrazitejši kot na drugi. Po znižanju krvnega tlaka izgine. Prognostični pomen obojestranskega edema papile brez krvavitev in eksudatov je sporen. Nekatere eksperimentalne in klinične raziskave so zavrnilo njegov prognostični pomen (17, 18), drugi pa menijo, da je lahko različica maligne hipertenzije, seveda po izključitvi drugih možnih vzrokov (19).

Spremljajoče očesne bolezni

Sočasno z arterijsko hipertenzijo lahko poteka več očesnih bolezni, vzročna povezava z njo pa ni tako jasna, kot pri prej omenjenih posledicah:

- arterijska hipertenzija lahko zveča tveganje za nastanek zapore centralne mrežnične vene ali njenih vej (20)
- hipertenzija, zlasti epizode hipotenzije v njenem poteku, so pomembno povezane z nearteritisno sprednjo ishemično nevropatijo vidnega živca (21, 22)
- pri arterijski hipertenziji niso redke paralize možganskih živcev, med njimi tudi tretjega, četrtega in šestega, kar se kaže s prehodnim dvojnimi vidom (23, 24)
- incidenca diabetesne retinopatije je tesno povezana z naraščanjem krvnega tlaka, boljši nadzor pa upočasni njeno napredovanje (25, 26).

Postopki v klinični praksi

Maligne spremembe na očesnem ozadju imajo pri arterijski hipertenziji zanesljivo velik pomen tako za aktualno oceno resnosti bolezni kot za prognozo. So *conditio sine qua non* za diagnozo maligne hipertenzije, ki nezdravljena vedno konča fatalno zaradi možganske kapi, koronarnega zapleta ali ledvične odpovedi. Slednja napreduje pri maligni hipertenziji občutno hitreje kot sicer.

Zato je pri vsakem bolniku, ki ima hudo hipertenzijo (razred III: ≥ 180 in/ali ≥ 110 mm Hg), treba čim prej pregledati očesno ozadje. Iščemo predvsem plamenaste ali lužaste krvavitve ob arteriolah in trde eksudate. Ocena roba papile, ki služi ugotavljanju edema, je zahtevnejše opravilo. Vendar za diagnozo maligne hipertenzije zadoščajo že krvavitve in eksudati. Če smo vsaj malo veščji, lahko očesno ozadje na eni strani v midriazi orientacijsko pregledamo sami. Če opazimo maligne spremembe, je treba naslednji dan v midriazi pregledati še drugo stran. Vse hipertenzijske spremembe, benigne in maligne, so namreč vedno obojestranske. Enostranske spremembe pomenijo, da hipertenzija, tudi če jo bolnik ima, ni vzrok spremembam. Bolnika lahko pošljemo tudi k okulistu, vendar: čim višji je krvni tlak, tem bolj se mudi. To bomo morali storiti, če je pri bolniku uporaba midriatika kontraindicirana. Pomembno je čim prej potrditi ali ovreči maligno hipertenzijo, ker se zdravljenje v začetku razlikuje od zdravljenja nemaligne hipertenzije. Če ugotovimo maligno hipertenzijo, je treba čim prej poiskati morebiten vzrok hipertenzije, saj je maligna hipertenzija pri sekundarnih oblikah pogostejša. Maligne spremembe na očesnem ozadju so ob ustreznem zdravljenju popolnoma reverzibilne. Dokler so prisotne, je bolnik z maligno hipertenzijo ne glede na vse ostalo dela nezmožen.

Benigne spremembe na očesnem ozadju nimajo jasnega prognostičnega pomena. Zlasti pri starejših bolnikih ne odražajo neposrednih okvar zaradi hipertenzije in tudi niso reverzibilne. Nasprotno pri mladih bolnikih s hipertenzijo pomenijo, da le-ti imajo zvišan krvni tlak. Pri njih ob ustreznem zdravljenju lahko sčasoma tudi izginejo. Precej izkušenj je potrebnih za razpoznavo generaliziranega zoženja arteriol, saj ocenjujemo njihov kaliber v primerjavi s kalibrom venul. Hudega zoženja ni težko razpoznati, teže pa je z običajno oftalmoskopijo brez slikanja ugotoviti blago zoženje arteriol. Laže je razpoznati arteriolarne spazme, saj se vidijo kot lokalno stanjšanje ali celo prekinitev v poteku arteriole. Zožene arteriole imajo zlasti pri starejših okrepljen svetlobni refleks, ki pa je že znak arterioskleroze zaradi hialinizacije žilne stene. Pomembno je vedeti, da križiščni znaki niso neposredna posledica hipertenzije, ampak so znak arterioskleroze, ker spremenjena adventicijska ovojnica arteriole na mestu križanja stisne venulo.

Pri starejših bolnikih s hipertenzijo in blago do zmerno zvišanim krvnim tlakom se pregled očesnega ozadja, če želimo odkrivati hipertenzijske posledice in

sklepati o prognozi, ne zdi smiseln. Nasprotno je pri mlajših bolnikih. Pri njih lahko blaga retinopatija opomni, da je treba hipertenzijo vzeti resno in da se bolnik, ki praviloma nima težav in se ne želi zdraviti, ker mu zdravljenje postavlja omejitve, ne more izgovarjati na občasno zvišan krvni tlak, hipertenzijo bele halje in podobno. Zato je pregled očesnega ozadja pri mladih bolnikih z zvišanim krvnim tlakom koristen, čeprav nima tolikšne napovedne moči kot hipertrofija levega prekata srca, albuminurija ali spremembe v velikih arterijah.

Zaključek

Pregled očesnega ozadja je pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo še vedno pomembna preiskava. Nujno ga moramo opraviti pri hudo zvišanem krvnem tlaku, koristen pa je tudi pri mlajših bolnikih s hipertenzijo ne glede na višino krvnega tlaka. V prvem primeru, ko gre za odkrivanje morebitne maligne hipertenzije, je, v kolikor ni kontraindikacije za uporabo midriatika, priporočljivo, da lečeči zdravnik sam v midriazi orientacijsko pregleda očesno ozadje. To posebej velja za zdravnike, ki se posebej ukvarjajo s hipertenzijo, kot so klinični specialisti ESH.

Literatura

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
2. Guidelines subcommittee of the WHO/ISH mild hypertension liaison committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
3. Accetto R, Dobovišek J. Slovenske smernice za obravnavanje bolnikov z arterijsko hipertenzijo. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2000: 1-66.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Office. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
5. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B v imenu delovne skupine za pripravo smernic. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003). *Zdrav Vestn* 2004; 73: 507-17.
6. Cuspidi C, Macca G, Salerno M et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination. *Ital Heart J* 2001; 2: 702-6.

7. Chatterjee S, Chattopadhyaya S, Hope-Ross M, Lip PL. Hypertension and the eye: changing perspectives. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 667-75.
8. Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns (VI): mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol* 1963; 69: 492-502.
9. Dollery CT. Hypertensive retinopathy. In: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. *Hypertension: Physiopathology and treatment*. New York: Mc Graw-Hill 1983: 723-32.
10. Patel V, Kohner EM. The eye in hypertension. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 1994: 1015-25.
11. Walsh JB. Hypertensive retinopathy: description, classification and prognosis. *Ophthalmology* 1982; 8: 1127-76.
12. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 323-43.
13. WHO. Arterial hypertension. WHO Tech Rep Ser 1978; 628: 57.
14. Joint National Committee. The Sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
15. Dobovišek J. Hipertenzija in oči. In: Dobovišek J, Accetto R, eds. *Arterijska hipertenzija, 5. izdaja*. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004: 151-9.
16. Hayreh SS. Systemic arterial blood pressure and the eye. Duke-Elder Lecture. *Eye* 1996; 10: 5-28.
17. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 74-87.
18. Hayreh SS, Jonas JB. Appearance of the optic disk and retinal nerve fiber layer in atherosclerosis and arterial hypertension: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 91-6.
19. Lip GY, Beevers M, Dodson PM, Beevers DG. Severe hypertension with lone bilateral papilloedema: a variant of malignant hypertension. *Blood Press* 1995; 4: 339-42.
20. Recchia FM, Brown GC. Systemic disorders associated with retinal vascular occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 462-7.
21. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR. Systemic diseases associated with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 766-80.
22. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica* 1999; 213: 76-96.
23. Tiffin PA, MacEwan CJ, Craig EA, Clayton G. Acquired palsy of the oculomotor, trochlear and abducens nerves. *Eye* 1996; 10: 377-84.
24. Richards BW, Jones Fr Jr, Younge BR. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 489-96.
25. Stratton IM et al. UKPDS 50: risk factor incidence and prognosis of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 165-63.
26. Gillow JT, Gibson JM, Dodson PM. Hypertension and diabetic retinopathy – what's the story? *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1083-7.

METABOLIČNI SINDROM

Marko Medvešček

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Metabolični sindrom (MetS) je skupek nenormalnosti pretežno metaboličnega karakterja, ki se bolj pogosto pojavljajo skupaj. Med različnimi definicijami MetS je najbolj razširjena klinično uporabna verzija, ki jo je sprejel National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) (tabela 1). Temeljna klinično pomembna patološka lastnost oseb z MetS je, da imajo zvečano tveganje za aterosklerotične srčno-žilne bolezni in tudi za sladkorno bolezen tipa 2. Nezdosten biološki odgovor na endogeni ali eksogeni insulin je posebno fiziološko stanje, ki je osnova za sindrom insulinske rezistence, katerega pa označuje skupek aterogenih nenormalnosti: protrombotično, proinflamatorno stanje, endotelna disfunkcija in druge, v njegovi patogenezi pa igra vidno vlogo endokrino aktivno visceralno maščevje. MetS in sindrom insulinske rezistence nista sinonima, se pa medsebojno

Tabela 1. Opredelitev metaboličnega sindroma po National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (1). Diagnoza je potrjena, kadar so prisotni vsaj trije od petih dejavnikov (2).

1. visceralna debelost (obseg trebuha)	
moški	>102 cm
ženske	>88 cm
2. trigliceridi	
	≥1,7 mmol/l
3. HDL holesterol	
moški	<1,0 mmol/l
ženske	<1,3 mmol/l
4. krvni tlak	
	≥130/85 mm Hg
5. glukoza (na tešče)	
	≥6,1 mmol/l

prekrivata. MetS, opredeljen po NCEP / ATPIII, je namensko klinično orodje za identifikacijo kardiovaskularno ogroženih oseb (vključno tistih brez zvečane vrednosti LDL holesterola v krvi), za katere pa lahko z veliko gotovostjo predpostavljamo, da imajo sindrom insulinske rezistence. Nekatere druge druge definicije MetS (oziroma sindroma insulinske rezistence, odvisno od poimenovanja) vsebujejo različne parametre insulinske rezistence, ki so za klinično rabo neprikladni, vse pa vsebujejo debelost (nekateri s parametri njene visceralne oblike), hipertenzijo, dislipidemijo in (z izjemo ene, ki izključuje diabetes iz MetS) hiperglikemijo.

Pogostnost MetS je v tesni zvezi z debelostjo, izrazito pa narašča s starostjo. V evropski populaciji ima MetS 10-15% ljudi. Nizka telesna teža ne izključuje MetS, saj ima 3 od 4 komponent po opredelitvi NCEP/ATPIII do 3% oseb z normalno ali zmerno zvečano težo. Pojavljanje MetS je toliko večje, kolikor slabša je toleranca za glukozo: prisoten je pri do 25% oseb z normalno glikemijo, do 75% z moteno toleranco za glukozo in pri skoraj 90% diabetikov tipa 2. Osebe z MetS imajo znatno večjo kardiovaskularno in splošno umrljivost, kar narekuje zgodnje odkrivanje oseb z MetS in intervencijo za zmanjšanje vseh komponent MetS in sindroma v celoti s ciljem preprečevanja srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni tipa 2.

Obravnavanje oseb z metaboličnim sindromom

Cilj obravnave osebe z MetS je preprečevanje srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni tipa 2 (slednje pri osebah z normalno ravniyo glukoze v krvi). Smiselna je celostna obravnava z učinkovitim intervencijskim nadzorom nad vsemi dejavniki tveganja, ki jih vsebuje MetS in morebitne dejavnike tveganja, ki jih oseba z MetS ima (n. pr. antiagregacijska terapija, opustitev kajenja). Osebe z MetS imajo nesporno večje tveganje za srčno-žilne bolezni, vendar po »evropskih« (konsenzu 8 strokovnih evropskih združenj) in »ameriških« (NCEP / ATPIII) smernicah za preventivo srčno-žilnih bolezni ne spadajo avtomatično v visoko kategorijo ogroženosti. Pač pa te smernice pa pozivajo k posebni pozornosti pri obravnavi oseb z MetS in potrebo po njihovi celostni obravnavi. Po evropskih smernicah za preprečevanje srčno-žilnih bolezni in smernicah za obravnavo hipertenzije mnoge osebe z MetS brez diabetesa lahko uvrstimo v kategorijo visoke ogroženosti zaradi multiplih dejavnikov tveganja in skladno s

tem sprejememo ustrezno bolj energične odločitve o postopkih klinične obravnave.

Terapevtična sprememba življenjskega sloga

Znižanje telesne teže pri debelih z MetS izboljša vse elemente MetS. Zmanjšanje teže zveča občutljivost na insulin, ugodno vpliva na lipide in tlak. 75% zmanjšanja telesne teže gre na račun manjše količine maščobe in to visceralne, intrahepatične in intracelularne (v mišičnih celicah). To dosežemo z manjšim vnosom energije s hrano, kar je tudi bolj učinkovita metoda kot s telesno dejavnostjo. Danes še nimamo prospektivne dolgotrajne kontrolirane študije, s katero bi raziskali vpliv hujšanja na tveganje za srčno-žilne bolezni, vendar spričo pozitivnega učinka znižanja teže na kardiovaskularno ogroženost ni razloga proti priporočilu za optimalno telesno težo pri osebah z MetS.

Telesna dejavnost zaviralno vpliva na aterosklerozo (napredovanje debeline intime karotidne arterije), pri osebah z MetS pa telesna pripravljenost močno ugodno vpliva na smrtnost iz srčno-žilnih vzrokov. Ugodne metabolične učinke in zmanjšanje telesne teže, pri kateri se lahko izrazito zmanjša obseg trebuha pri debelih osebah lahko dosežemo že z zmerno telesno dejavnostjo aerobnega tipa. Minimalni obseg in intenzivnost dejavnosti za dosego cilja je vsaj pol ure hoje dnevno.

Intenzivna terapevtična sprememba življenjskega sloga je sposobna preprečiti sladkorno bolezen tipa 2 pri osebah z visokim tveganjem zanjo. V treh raziskavah (Da Quing, Finnish DPS, DPP) se je pri osebah z moteno toleranco za glukozo (75% jih ima MetS) v 3 do 6 letih zmanjšalo tveganje za 42 do 58%, kar je bilo precej več od zmanjšanja, doseženega z zdravili (31% z metforminom in 21% z akarbozo).

Zdravljenje z zdravili

Izboljšanje občutljivosti na insulin z zdravili

Občutljivost na insulin izboljšajo tiazolidindioni (TZD) in metformin, večji učinek na občutljivost za insulin in močan antiaterogeni potencial pa postavlja TZD na prvo mesto med kandidati za to vrsto terapije.

TZD so agonisti periksozomskega nuklearnega receptorja PPAR- γ , ki je udeležen pri uravnavanju celičnega metabolizma glukoze in proliferaciji celic, predvsem maščobnih. Osnova izboljšanja občutljivosti na insulin je vpliv na distribucijo, sestavo in metabolično aktivnost maščobnega tkiva. Populacijo velikih in na insulin rezistentnih maščobnih celic TZD spremenijo v manjše in bolj občutljive na insulin, zmanjšajo pa količino visceralnega (ob ustreznem zvečanju podkožnega) maščobnega tkiva. Posledica je zmanjšano sproščanje prostih maščobnih kislin, ki generirajo insulinsko rezistenco v tarčnih tkivih in usmerjajo presnovo v diabetično smer. V jetrnem in mišičnem tkivu se izboljša signalna pot insulina in poveča občutljivost teh tkiv na insulin (po tej poti zmanjšajo hiperglikemijo pri diabetesu). Neodvisno od antihyperglikemičnega učinka imajo TZD še vrsto drugih učinkov, ki imajo antiaterogen potencial - izboljšajo dislipidemijo, vaskularno vnetje, endotelno disfunkcijo ter vaskularno reaktivnost, zmanjšajo tveganje za trombozo, znižajo tlak itd. Ni še raziskav o zmanjšanju tveganja za srčno-žilne bolezni na osnovi dolgotrajnih kontroliranih raziskav na velikih in različnih populacijah bolnikov, vključno takih z MetS, so pa številne v teku (PROactive, ACCORD, RECORD, DREAM, STARR). Nekaj manjših ključnih raziskav že kaže na pozitivne kardiovaskularne učinke TZD: zmanjšanje napredovanja debelitve intime karotidne arterije pri diabetikih in tudi pri koronarnih bolnikih brez diabetesa, zmanjšanje restenoze koronarnih žuil pri diabetikih po PTCA z vstavitvijo stenta, predvsem pa kar za 49% manjše tveganje za miokardni infarkt v 5 letih v opazovalni raziskavi pri 3000 diabetikih.

Tako metformin kot TZD (v tem primeru že ukinjeni troglitazon) precej učinkovito preprečijo sladkorno bolezen pri osebah z večjim tveganjem zanjo: troglitazon pri ženskah, ki so imele gestacijski diabetes za 56% in metformin pri osebah z moteno toleranco za glukozo za 31% v 3 letih. V teku so raziskave z drugimi TZD (DREAM, ACT NOW), vendar se nobena od njih ne nanaša na osebe z MetS in normalno ravniyo glukoze v krvi.

Uporaba TZD-jev pri diabetikih s tipom 2 sladkorne bolezni v praksi je opozorila na večje tveganje za pojava ali poslabšanje popuščanja srca. Diastolična disfunkcija je najbrž osnova za popuščanje. Zaradi klinično pomebnega problema popuščanja srca ob uporabi TZD-jev sta American Diabetes Association (ADA) in American Heart Association (AHA) sprejela

delovni konsenz o uporabi TZD-jev, retenci tekočine in popuščanju srca pri diabetikih. Dimenzije tega problema pri osebah z MetS brez sladkorne bolezni niso znane, ker ni tovrstnih izkušenj, ni pa razloga, da ne bi ista opozorila veljala tudi zanje.

Zdravljenje s TZD pri osebah z MetS ne more postati standardno dokler ni na razpolago pozitivnih rezultatov dolgotrajnih kliničnih raziskav o njihovem vplivu na pojavljanje srčno-žilnih bolezni.

Zdravljenje hipertenzije

Zadnje evropske in slovenske smernice za obravnavo hipertenzije ne opredelijo MetS kot stanja z zvečano ogroženostjo za srčno-žilne bolezni. Ogroženost oseb z MetS (brez sladkorne bolezni) ocenimo v skladu s številom dejavnikov tveganja (med katerimi sta tudi obseg trebuha in dislipidemija, obe sestavini MetS), zaradi njihovega večjega števila pri MetS pa večino oseb z njim lahko uvrstimo v drugi ali tretji razred ogroženosti. Uporaba zdravil pride v poštev pri drugem (1-2 dejavnika tveganja), če je tlak kljub nefarmakološkim ukrepom $\geq 140/90$ mm Hg oziroma pri tretjem razredu (≥ 3 dejavniki tveganja) že pri visokem normalnem tlaku. Ciljna vrednost tlaka pri osebah z MetS ni posebej opredeljena, vendar je že v definiciji MetS po NCEP/ATPIII meja za tlak 130/85 mm Hg.

Nekatera antihipertenzivna zdravila so diabetogena, ker zvečajo tveganje za pojav diabetesa. Že sama prisotnost nekaterih dejavnikov (hiperglikemija, visok indeks telesne mase, zvečan sistolični krvni tlak, znižan HDL holesterol), ki so v bistvu sestavine MetS, zvečajo verjetnost za diabetogeno delovanje zdravil. Pri populaciji z MetS brez diabetesa, pri katerih je tveganje zanj po naravi MetS zvečano, ni koristno spodbujati razvoja diabetesa, ker je po opazovalni raziskavi očitno, da z ima antihipertenzivnimi zdravili sprožena sladkorna bolezen enako neugoden potek zaradi srčno-žilnih bolezni kot pri onih s spontano nastalo boleznijo. Metaanaliza 11 raziskav je pokazala jasno prednost »novih« zdravil (inhibitorji angiotenzinske konvertaze in inhibitorji angiotenzinskih receptorjev, blokatorji kalcijevih kanalov) pred »starimi« (tiazidni diuretik in blokator receptorjev beta, npr. atenolol). Na to razliko kažejo tudi rezultati drugih raziskav: v metaanalizi 5 raziskav pri osebah z MetS so zdravila, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, imela zaviralni učinek na pojavljanje

diabetesa; v raziskavi ALPINE so diuretiki že po enem letu uporabe sprožili nastanek MetS in to v večji meri kot sam diabetes. Kolikšne so »varne nizke doze« diuretikov, ki naj bi še ne bile diabetogene (kar naj bi vlejalo tudi za MetS), ni popolnoma jasno, naj bi pa bil odmerek hidrokloriazida 12-15 mg, indapamida pa 1,5 mg/dan. O izboru zdravil pri osebah z MetS zadnje evropske in slovenske smernice za obravnavo hipertenzije ne dajejo priporočil. Vsekakor velja previdnost pri uporabi tiazidnih diuretikov in klasičnih blokatorjev receptorjev beta, medtem ko je uporaba inhibitorjev angiotenzinske konvertaze in angiotenzinskih receptorjev ter blokatorjev kalcijevih kanalov ugodnejša.

Zdravljenje dislipidemije

Pri MetS gre pa za dislipidemijo, pri kateri LDL holesterol ni bistveno večji kot pri primerljivi splošni populaciji, zvečani pa so trigliceridi in znižan HDL holesterol. Tej triadi je pridružena tudi kvalitativna sprememba LDL in HDL delcev, ki so majhni in gosti, ter postprandialna hiperlipidemija. Kljub heterogenosti dislipidemije pri osebah z MetS zanje velja, da je znižanje LDL prednostna naloga terapije, prvi izbor med zdravili pa je seveda statin. Upravičenost posameznika z MetS do zdravila moramo oceniti po standardnih merilih, po prisotnosti srčno-žilne bolezni, oziroma po tveganju zanjo. Merilo za začetek uporabe zdravila v primarni preventivi je po zadnjih evropskih smernicah za preprečevanje srčno-žilnih bolezni raven LDL holesterola 2,5 mmol/l ali več pri osebi z velikim tveganjem za smrt zaradi srčno-žilnih bolezni (5% v 10 letih). Trenutno v praksi pri nas še veljajo prejšnja merila in tudi način ocene ogroženosti (LDL >3,0 mmol/l, verjetnost za srčno-žilni dogodek >20% v 10 letih).

Pri MetS obstaja večja verjetnost, da ostanejo trigliceridi visoki, HDL holesterol pa nizek potem, ko smo že uspeli znižati LDL holesterol v ciljno področje (oziroma je izjemoma lahko že brez lipolitične terapije pod njo). Evropske smernice za preprečevanje srčno-žilnih bolezni ne navajajo obravnave za ta primer, čeprav sta tako nizek HDL kot visoki trigliceridi samostojen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni. Pred kratkim objavljena stališča evropskega konsenza o HDL holesterolu se zavzemajo za ciljno vrednost HDL 1,0 mmol/l ali manj pri visoko ogroženih osebah, med katere tudi uvrščajo tudi osebe z MetS. Kot najprimernejšo terapevtično opcijo za zvečanje ravni HDL priporočajo pridružiti k statinu nikotinsko kislino. Evropske smernice ne

omenjajo intervencije v primeru hipertrigliceridemije, ameriške NCEP/ATPIII smernice pa priporočajo intenzivnejšo terapevtično spremembo sloga, kadar so trigliceridi 2,2-5,6 mmol/l, pri vrednosti >5,6 mmol/l pa opredelijo za sekundarni cilj zdravljenja ne-HDL vrednost (celotni holesterol – HDL holesterol). Če ni učinka, je opcija dvojna – ali pojačanje odmerka statina, ali dodatek fibrata oziroma niacina, ki pa pride v poštev samo pri zelo visoko ogroženih osebah.

Nobene smernice ne omenjajo izbora statina, je pa za dislipidemijo pri MetS zaželeno sposobnost statina, da poleg učinka na LDL zniža trigliceride in zveča HDL holesterol. V tem oziru je najugodnejši rosuvastatin. V metaanalizi 5 raziskav je pri osebah z MetS dejansko dokazal zelo ugoden vpliv na dislipidemijo. Fluvastatin s podaljšanim sproščanjem ima pri diabetični dislipidemiji (ki se ne razlikuje od one pri MetS) v visokem odmerku tudi sorazmerno velik učinek tako na trigliceride kot na HDL.

Fibrati lahko dobro izboljšajo dislipidemijo pri MetS, ker znižajo trigliceride, zvečajo HDL in izboljšajo kakovost LDL delcev. S fibrati je dejansko možno zmanjšati tveganje za srčno-žilne bolezni pri osebah visokimi trigliceridi ter nizkih HDL holesterolom, kar je pokazala raziskava VA-HIT. Teoretično je ugodna kombinacija statina in fibrata zaradi kombiniranih učinkov na LDL, HDL, trigliceride ter kakovost LDL delcev, vendar ni raziskav učinkovitosti kombinacij na zmanjšanje tveganja za srčno-žilne bolezni. Pojavljanje miopatije kombinacij: simvastatin 10 mg / fenofibrat 200 mg/dan (pri osebah z MetS), rosuvastatin / fenofibrat (pri diabetikih tipa 2) in fluvastatin / bezafibrat ali fenofibrat (v 10 raziskavah, tudi z mešano hiperlipidemijo) ni bilo zvečano. Evropske smernice za preventivo srčno-žilnih bolezni in tudi v luči zadnjih lipidnih raziskav obnovljene smernice NCEP/ATPIII se ne izrekajo o specifičnih kombinacijah.

Nikotinska kislina, posebno njena formulacija s prirejenim sproščanjem, med vsemi antilipemičnimi zdravili najbolj zveča HDL holesterol, poleg tega pa zniža LDL, trigliceride ter izboljša kakovost LDL delcev, kot edini med lipolitičnimi zdravili zniža Lp(a). Tako delovanje je kompatibilno z želeno spremembo lipidov pri MetS ali diabetesu tipa 2. V sekundarno preventivni raziskavi Coronary Drug Project je nikotinska kislina zmanjšala tveganje za recidiv miokardnega infarkta tudi pri osebah z MetS. Stališče evropskega

konsenznega odbora o HDL holesterolu priporoča uporabo kombinacije pri klinični aterosklerozi, pa tudi v primarni preventivi visoko ogroženih oseb z MetS ali diabetesom. Zdravila še ni na našem tržišču.

Kljub opciji uporabe fibrata ali nikotinske kisline, bodisi v monoterapiji ali kombinaciji s statini, je v tem trenutku uporaba statina s primarnim ciljem znižati LDL holesterol v ciljno področje standarden pristop lipolitične terapije tudi pri osebah z MetS.

Priporočena literatura

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
2. Kendall DM, Peters Harmel AL. The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002; 8: S635-S53.
3. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 935-42.
4. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-4.
5. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern M, Haffner S. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 3153-9.
6. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108: 414-9.
7. Milani R, Lavie CJ. Prevalence and profile of the metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 50-4.
8. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 283-303.
9. Cameron A, Shaw J, Zimmet P. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 351-75.
10. Hu G, Qing Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johansen K, Pyorala K; for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to

- all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-76.
11. St-Onge M-P, Janssen I, Heymsfield SV. Metabolic syndrome in normal-weight Americans. New definition of the metabolically obese, normal weight individual. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222-8.
 12. Ilane-Parrikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Laakso M, Louheranta A et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Care* 2004; 27: 2135-40.
 13. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo LK, Tuomolehto J et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.
 14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
 15. Case CC, Jones PH, Nelson K, O'Brian Smith E, Ballantyne CM. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2002; 4: 407-14.
 16. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindstrom J, Tuomilehto J. Long-term improvement in the insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2003; 52: 2532-8.
 17. Klein S, Fonatana L, Young L et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2549-57.
 18. Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care*. 2002; 25: 431-8.
 19. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 92-103.
 20. Rauramaa R, Halonen P, Valsanen B et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DINASVO study. A six-year randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1007-14.
 21. Katzmarzyk P, Church T, Blair S. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1092-7.
 22. Slencz C, Duscha D, Johnson J et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity. STRIDE – a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 31-9.
 23. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107: 3109-16.
 24. Wagh A, Stone N. Treatment of metabolic syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 213-28.

25. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2887-8.
26. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johansen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive Summary. *Eu H J* 2003; 24: 1601-10.
27. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
28. Meridien T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26: 177-90.
29. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nohypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 61-71.
30. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 810-7.
31. Pershad Singh H. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ; therapeutic target for diseases beyond diabetes: quo vadis? *Expert Opin Invest Drugs* 2004; 13: 215-28.
32. Koshiyama H, Shimono O, Kuwamura N, Minakiwama J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3425-6.
33. Koro CE, Fu Q, Dirani RG, Fedder DO. Beneficial effects of thiazolidinediones on myocardial infarction risk in patients with type 2 diabetes Program and abstracts of the 64th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 4-8, 2004; Orlando, Florida. Abstract 1009-P.
34. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes.* 2002; 51: 2796-803.
35. Nesto R, Bell D, Boniw V et al. Thiazolidine use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 256-63.
36. Verdecchia P, Reboldi G, Borgioni C et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-69.
37. Pepine C, Coper-DeHoff R. Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 509-12.
38. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes by inhibition of the renin-angiotensin system: Meta-analysis of randomized clinical trials. Program and abstracts of the 64th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 4-8, 2004; Orlando, Florida. Abstract 363-PD.
39. Lindholm L, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the

- anthypertensive treatment and lipid profile in the North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE) study. *J Hypertens* 2003; 1563-74.
40. Opie L, Schall R. Old hypertensives and new diabetes. *J Hypert* 2004; 22: 1453-8.
 41. Chapman MJ, Assman G, Fruchart J-C, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid – a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1253-68.
 42. Grundy SM, Cleemeean JI, Merz NB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
 43. Blasetto J, Stein E, Brown W, Chitra R. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91: 3C-10C.
 44. Scott L, Curran P, Figgitt D. Rosuvastatin. A review of its use in the management of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 117-38.
 45. Ballantyne CM, Stein A, Paoletti R, Southworth H, Blasetto J. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardio* 2003; 91: 25C-8C.
 46. Durrington P, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64: 137-51.
 47. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, Reckless JP, Stein E, McKenney J et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001; 23: 177-92.
 48. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Shaefer EJ et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-604.
 49. Gavish D, Lebovitz E, Shapira I, Rubinstein A. Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidemia: efficacy and safety. *J Intern Med* 2000; 247: 563-9.
 50. Vega GL, Ma PT, Cater NB, Filipchuk N, Meguro S, Garcia AB et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 956-60.
 51. Farnier M, Bortolini M, Salko T, Freundereich MO, Isaacsohn JL, Troendle AJ, Gonasun L. Frequency of creatinine kinase elevation during treatment with fluvastatin in combination with fibrates (bezafibrate, fenofibrate, or gemfibrozil). *Am J Cardiol* 2003; 91: 238-40.
 52. Wild S, Byrne CD. The role of treatment to increase HDL-cholesterol and decrease triglyceride concentrations in prevention of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004 (supl 4); 21: 8-11.
 53. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Niacin decreases myocardial infarction and total mortality similarly in patients with and without metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (6 supl A): 291A.

54. Wolfe ML, Vartanian SF, Ross JL, Bansavich LL, Mohler ER, Meagher E et al. Safety and effectiveness of Niaspan when added sequentially to a statin for treatment of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2001; 87: 476-9.
55. Zhao X-Q, Morse J, Chait A. Simvastatin plus niacin protect against atherosclerosis progression and clinical events in coronary artery disease patients with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (suppl A): 242 A (abstract 1130-73).

HIPERTENZIVNA ENCEFALOPATIJA ALI CEREBROVASKULARNI INZULT?

Anton Grad

Klinični oddelek za nevrologijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Možganskožilne bolezni so bolezni možganov, ki posledica žilne okvare. Torej gre za dvojnost: okvara možganskih struktur, ki predstavlja klinično manifestacijo bolezni, in okvara ožilja možganov, ki predstavlja vzrok oziroma mehanizem nastanka teh bolezni (1).

Ta dvojnost se kaže tudi v Mednarodni klasifikaciji bolezni, saj so možganskožilne oz. cerebrovaskularne bolezni tako v poglavju I. Bolezni obtočil (pod I.60 do I.69), kakor tudi v poglavju G. Bolezni živčevja (pod G.45: Prehodni možganski ishemični napadi in sorodni sindromi; pod G.46: Možganski žilni sindromi pri cerebrovaskularnih boleznih). Ta razvrstitev, ki sicer ni idealna, v veliki meri sledi

Klinični klasifikaciji možgansko žilnih bolezni:

1. Asimptomatska možganskožilna bolezen
2. Žariščna možganskožilna bolezen
3. Subarahnoidna krvavitev
4. Vaskularna demenca
5. Hipertenzivna encefalopatija

Ad 1) Pri **asimptomatski** možganskožilni bolezni gre za slučajno odkrito zaporo ali zožitev možganskega žilja ali pa s slikovnimi metodami dokazano okvaro možganov, ki temelji na žilni okvari.

Ad 2) Žariščna možganskožilna bolezen je klasičen primer možganskožilnih bolezni. Značilno gre za nenadno nastale žariščne nevrološke izpade, ki imajo svojo anatomsko osnovo v jasno definiranem povirju ene od možganskih žil. Po

Mednarodni klasifikaciji bolezni bi jo morali oceniti glede na to ali gre za **ishemičen infarkt** ali za **znotrajmožgansko krvavitev**. Glede na trajanje simptomov pa že 25 let velja, da imenujemo pojav prehodnih (<24 ur) žariščnih nevroloških izpadov, ki imajo svojo žilno osnovo, **tranzitorna ishemična ataka**. Delimo jih glede na lokalizacijo nevroloških izpadov v karotidnem ali vertebrobazilarnem sistemu. Znotrajmožganske krvavitve nekateri dodatno delijo v krvavitve v možganski parenhim in v krvavitve v možganske prekate.

Ad 3) Za **subarahnoidno krvavitev** je značilen trias: glavobol, bruhanje, meningealni znaki, saj gre za krvavitev iz anevrizme, atriovenske malformacije na površini možganov, zato tudi ni žariščnih možganskih izpadov.

Ad 4) **Vaskularno demenco** imenujemo stanje upada višjih živčnih dejavnosti, praviloma kognitivnih, zaradi zmanjšanega možganskega krvnega pretoka (kar je med laiki znano kot »skleroza«) ali zaradi okvare asociativnih živčnih poti zaradi enega večjega ali več, praviloma lakunarnih, cerebrovaskularnih infarktov.

Ad 5) **Hipertenzivna encefalopatija** je motnja delovanja možganov zaradi možganskega edema, ki je posledica čezmerne prekrvavitve možganov ob tako visokem krvnem tlaku, da ga sistem avtoregulacije ne more več obvladati.

Namen prispevka

Organizatorji tega sestanka so me zadolžili, da razložim razliko med hipertenzivno encefalopatijo in cerebrovaskularnim inzultom. V nadaljevanju bom na kratko opisal osnovne značilnosti obeh bolezni. Naj poudarim, da je diagnoza v zgodnjem obdobju bolezni, tako hipertenzivne encefalopatije, kakor tudi cerebrovaskularnega inzulta izključno klinična. Računalniška tomografija (CT) v času znotraj šestih ur praviloma ne more potrditi ne hipertenzivne encefalopatije ne cerebrovaskularnega inzulta. Magnetno resonančno slikanje (MRI) je sicer bolj občutljiva metoda, toda v naših razmerah je v urgentni situaciji težko dostopna, tehnična izvedba slikanja pri nemirnem bolniku je praktično nemogoča. Bolnika je potrebno sedirati, kar pa zamegli klinično sliko in je tako potencialno nevarno. Torej, zanesti se moramo izključno na klinično sliko.

Hipertenzivna encefalopatija

Srednji arterijski krvni tlak je presegel kritično mejo sposobnosti avtoregulacije, da z oženjem žil ob porastu krvnega tlaka vzdržuje konstanten možganski krvni pretok. Poprej zožene žile se razširijo, tekočina prestopi iz žil, pojavi se možganski edem. Pojavi se glavobol, slabost, bruhanje (75-90% vseh bolnikov) z motnjami zavesti (100%): zmedenost, nemir, ali pa zaspanost, sopor ali celo koma. Bolniki imajo motnje vida (65%), redkeje krče, motnje hoje. Zdi sem mi zanimivo, da se opisi stanja in njihova razlaga od leta 1986, ko sem prvič pisal o hipertenzivni encefalopatiji (2), ni bistveno spremenilo. Brez zdravljenja je potek hipertenzivne encefalopatije usoden, ob pravilnem zdravljenju pa se stanje izboljša v nekaj urah (3). Preiskave z magnetnoresonančnim slikanjem so pokazale, da je začetna lokalizacija možganskega edema v področju možganskega debla (4).

Cerebrovaskularni inzult

Nastane zaradi kritičnega upada možganskega pretoka skozi eno ali več možganskih arterij, kar se kaže kot nenaden nastanek nevroloških simptomov in znakov. Kakšni bodo simptomi oz. znaki je odvisno od lokalizacije povirja prizadete žile. Gre za jasno definirane simptome in znake, ki imajo svoj anatomske vzrok, zato jih imenujemo žariščne znake. Praviloma so negativni, kar pomeni, da gre za izgubo funkcije (afazija, pareza, izguba občutka, izguba spretnosti, izguba vida itd). Pojavijo se nenadoma in so praviloma popolno izraženi že ob samem začetku ali pa v zelo kratkem času po nastopu bolezni. Bolniki s cerebrovaskularnim inzultom imajo lahko dodatno tudi nežariščne znake, ki so posledica zvišanega intrakranialnega tlaka, npr. glavobol, bruhanje, motnja zavesti, vendar so le-ti redkejši in v bolj blagi obliki kot pri hipertenzivni encefalopatiji. So posledica možganskega edema in so praviloma polno izraženi šele po nekaj urah ali celo šele po nekaj dneh. Pravilnost postavitve diagnoze cerebrovaskularnega inzulata zgolj na podlagi klinične slike ocenjujejo na 80-85% (5). Računalniška tomografija (CT) glave nam omogoči razlikovanje med ishemičnim cerebrovaskularnim inzultom (v tem primeru je vidna hipodenzna lezija, ali pa je v zgodnji fazi CT v mejah normale) in znotrajmožganske krvavitve.

Zaključek

Pri bolniku z izjemno visokim krvnim tlakom in nežariščnimi nevrološkimi simptomi in znaki, bomo pomislili na hipertenzivno encefalopatijo. Pri bolniku z izjemno visokim krvnim tlakom in žariščnimi nevrološkimi simptomi in znaki, bomo pomislili na cerebrovaskularni inzulat.

Izven obsega tega prispevka moram omeniti, da bi sam pri bolniku z visokim krvnim tlakom in žariščnimi nevrološkimi simptomi in znaki najprej pomislil na znotrajmožgansko krvavitev. Za potrditev bi se odločil za CT glave.

Pri bolniku z visokim krvnim tlakom in nežariščnimi nevrološkimi simptomi in znaki bi najprej pomislil na hipertenzivno encefalopatijo. Ker je arterijska hipertenzija zelo pogosta bolezen, je možna sočasnost visokega krvnega tlaka in subarahnoidne krvavitve (večinoma so prisotni meningealni znaki, v pomoč nam bo CT glave), encefalitisa, vaskulitisa centralnega živčevja, presnovna encefalopatija, itd. Ker se ob pravilnem zdravljenju stanje bolnikov s hipertenzivno encefalopatijo izboljša v nekaj urah, se seveda odločimo za zdravljenje. Če se stanje po padcu krvnega tlaka ne izboljša, se odločimo za dodatne preiskave: MRI glave, lumbalna punkcija s pregledom likvorja, itd.

Literatura

1. Grad A. Razvrstitev in epidemiologija možganskožilnih bolezni. V. Tetičkovič E in Žvan B, eds. Sodobni pogledi na možganskožilne bolezni. Obzorja Maribor, 2003: 13-5.
2. Grad A, Hrastnik F. Hipertenzijska encefalopatija. Nevrološki dnevi, zbornik predavanj, Ljubljana, 1986: 67-70.
3. Bucić B, Čegovnik B. Izjemno nujna in nujna stanja arterijske hipertenzije. V. Dobovišek J in Accetto R, eds. Arterijska hipertenzija, 5. izdaja, Lek, Ljubljana, 2004: 308-9.
4. Chang GY, Keane JR. Hypertensive brainstem encephalopathy: Three cases presenting with severe brainstem edema. Neurology 1999; 53: 652-654.
5. Hankey GJ. Stroke – your questions answered. Churchill Livingstone, Sydney, 2002: 37.

NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Jana Brguljan-Hitij, Olga Pirc-Čerček

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

Arterijska hipertenzija in artritis se pogosto pojavljata skupaj pri starejših bolnikih, tako je postalo pomembno vprašanje kako inhibicija tvorbe prostaglandinov vpliva na krvni tlak in trombotično dogajanje. Prostaglandini so odgovorni za normalno fiziološko funkcijo gastrointestinalnega trakta (GIT), ledvic, reproduktivnega sistema, trombocitov in žilja, hkrati s tromboksanom so tudi ključni mediatorji vnetja in bolečine.

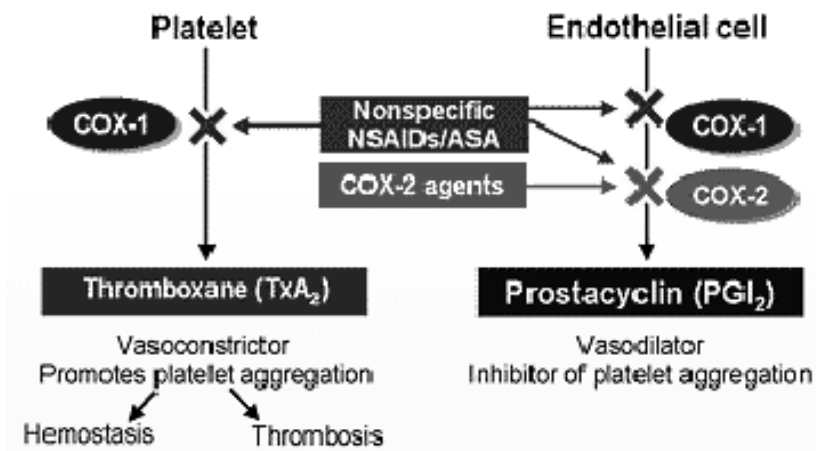
Nesteroidni antirevmatiki so široka skupina zdravil, ki se uporabljajo v zdravljenju artritisa, ker imajo protivnetno in protibolečinsko delovanje. V to široko skupino zdravil sodijo tudi selektivni COX-2 inhibitorji. Le ti so tako učinkoviti kot kovencionalni neselektivni nesteroidni antirevmatiki (NSAID) za zdravljenje artritisa in bolečine, ob tem pa imajo malo gastrointestinalnih stranskih učinkov.

Biosinteza prostaglandinov iz arahidonske kisline je odvisna od ciklooksigenaznih (COX) encimov, ki pretvorijo arahidonsko kislino v prostaglandin H₂ (PGH₂), ki je nestabilen. Stabilni prostaglandini se nato tvorijo s pomočjo isomeraz in sintetaz. Ugotovili so dve vrsti COX encimov: COX-1 isoformo encima so našli v večini tkiv v telesu, vključno v GIT, ledvicah in trombocitih; COX-2 isoformo encima so ugotovili v majhni količini v normalnem tkivu in povečano na mestu vnetja, igra pa tudi pomembno vlogo pri nastanku bolečine (slika 1).

Predpostavljali so, da terapevtični učinki nesteroidnih antirevmatikov temeljijo na zaviranju COX-2 encima in da povzročajo njihove želodčne in ledvične stranske učinke zaviranje COX-1 encima. Zadnje raziskave na živalih pa kažejo, da hkratna inhibicija COX-1 in COX-2 encimov povzroči nastanek želodčnih razjed, izolirana COX-1 ali COX-2 inhibicija pa ne. Eden od klinično



Slika 1. Biosinteza prostaglandinov in tromboksana. COX – ciklooksigenaza, koksibi – COX-2 inhibitorji, PG – prostaglandin, TxA₂ – tromboksan A₂, NSAID – nesteroidni antirevmatiki, ASA – aspirin.



Slika 2. Učinki neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov (NSAIDs) / ASA (aspirin) in COX-2 selektivnih inhibitorjev na trombocite in žilni endotelij.

relevantnih produktov COX-2 encimov v odgovoru na vnetje je prostaciklin (PGI₂). Ta prostanoid se tvori v žilnem endoteliju, kjer povzroča povečanje pretoka krvi v poškodovano tkivo, zmanjša adhezivnost levkocitov in inhibira agregacijo trombocitov. Tromboksan A₂ (TxA₂), ki se tvori v trombocitih, pa je vazokonstriktor in povzroča agregacijo trombocitov (slika 2).

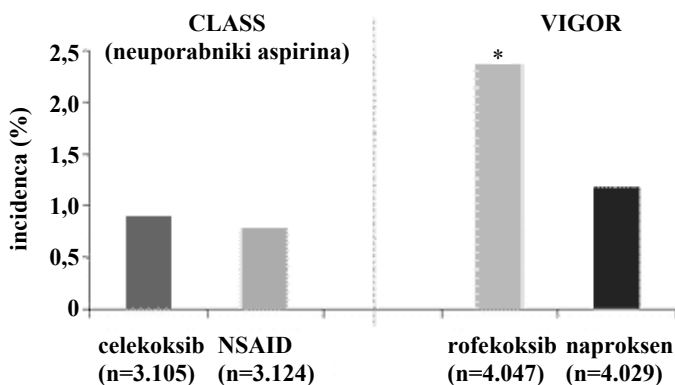
Tabela 1. COX-1 in COX-2 selektivnost nesteroidnih antirevmatikov.

relativno COX-1 selektivni / neselektivni inhibitorji
piroksikam
diklofenak
aspirin
indometacin
naproksen
ibuprofen
relativno COX-2 selektivna inhibitorja
etodolak
meloksikam
COX-2 selektivni inhibitorji
celekoksib
rofekoksib
etorikoksib
valdekoksib

NSAID inhibirajo reverzibilno, aspirin (ASA) pa ireverzibilno COX-1 in COX-2 isoformo encimov, selektivni COX-2 inhibitorji pa samo COX-2 isoformo encima (tabela 1).

Nekatere raziskave so pokazale "škodljive" kardiovaskularne učinke COX-2 selektivnih inhibitorjev. Selektivni COX-2 inhibitorji, ki inhibirajo tvorbo PGI₂, ne pa TxA₂, lahko pospešijo trombozo preko nezavrtega potencialnega delovanja na trombocitno funkcijo (protrombotična hipoteza). Zadnje raziskave (M.A. Buerkle in sod.) kažejo, da selektivno zaviranje COX-2 encimov poveča adhezijo trombocitov na žilno steno in vivo in adhezijo trombocitov po stimulaciji z ADP in vitro. Tako selektivna inhibicija lahko sproži trombotične dogodke s tem, da zmanjša antitrombotične lastnosti endotelija (slika 3).

Na podlagi teh raziskav je obstajala domneva, da ima rofekoksib, ne pa celekoksib, od odmerka odvisen učinek na kardiovaskularne trombotične dogodke. Visoki odmerki rofekoksiba >50 mg/dan so povezani s povečanim



* $p < 0,005$ proti naproksenu

Slika 3. Prikazani so vsi resni trombotični kardiovaskularni dogodki v 2 raziskavah CLASS (Celecoxib Long term Arthritis Safety Study) in VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study), kjer so primerjali COX-2 selektivna inhibitorja, celekoksib in rofekoksib, nasproti klasičnim nesteroidnim antirevmatikom (NSAID). Ni pomembne razlike med celekoksibom in primerjanim zdravilom, pomembna pa je razlika pri rofekoksibu v VIGOR raziskavi.

relativnim tveganjem za MI, povečanim pojavljanjem edemov in hipertenzije v primerjavi s celekoksibom ne glede na odmerek. D. Graham je letos predstavil izsledke velike raziskave, ki jo je financirala ameriška FDA (Food and Drug Administration). Bolniki, ki so jemali rofekoksib zaradi artritisa so imeli 50% večje tveganje za miokardni infarkt in nenadno srčno smrt kot bolniki, ki so dobivali celekoksib.

Z drugimi raziskavami pa so dokazali, da imajo COX-2 selektivni inhibitorji ugodne kardiovaskularne učinke, ker zmanjšajo tvorbo aterosklerotičnega plaka, zaradi njihovega protivnetnega delovanja. R. Altman s sod. je proučeval učinke meloksikama, relativno selektivnega COX-2 inhibitorja, pri 120 bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. V tej raziskavi so bolniki z AP in denivelacijo ST veznice, brez znakov za miokardni infarkt, dobivali meloksikam ali placebo kot dodatek standardnemu zdravljenju (aspirin + heparin). Pri bolnikih, ki so dobivali meloksikam so ugotovili 50% zmanjšanje pojavljanje angine in drugih vaskularnih dogodkov. Predpostavljajo, da je lahko prišlo do zmanjšanja vnetja v žilni steni in stabilizacije aterosklerotičnega plaka po zdravljenju s COX-2

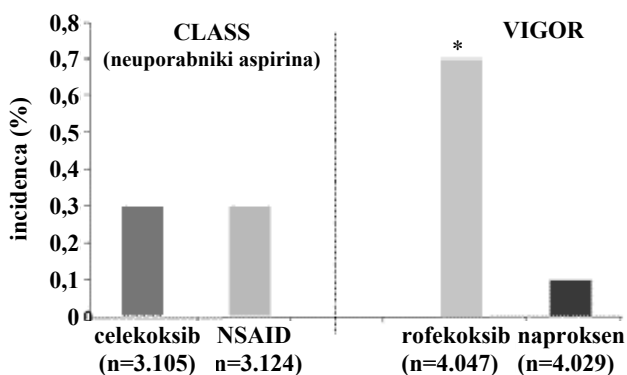
selektivnim inhibitorjem. Potrebne bodo večje randomizirane raziskave za potrditev te hipoteze.

Chenevard R. s sod. je ugotovil, da selektivni COX-2 inhibitor celekoksib izboljša endotelijsko funkcijo in zmanjša kronično vnetje ter oksidativni stres pri koronarni bolezni. M.E. Wildansky je dokazal, da zdravljenje s COX-2 inhibitorjem celekoksibom delno izboljša endotelijsko funkcijo pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo. Predklinične raziskave kažejo, da imajo sulfonamid - koksibi (celekoksib) dodatne antiproliferativne in antitrombotične učinke, ki so neodvisni od inhibicije COX-2 encima (F. Ruschitzka). Celekoksib vpliva tudi na aktivnost ogljikove anhidraze.

V eksperimentalnem modelu s soljo sprožene hipertenzije celekoksib izboljša endotelijsko funkcijo, zmanjša markerje oksidativnega stresa in vnetje. Ritz E. je na modelu spontano hipertenzivnih podgan z maligno arterijsko hipertenzijo dokazal, da vnetje (arteriolitis pri maligni nefrosklerozi) regredira po zdravljenju s selektivnim COX-2 inhibitorjem–celekoksibom. Ne gre za značilnost skupine («class effect») in drugi COX-2 inhibitorji nimajo tega učinka. Izgleda, da sta maligna arterijska hipertenzija in ateroskleroza vnetni žilni bolezni, na kar kažejo dejavniki vnetja. Sprožilni dejavnik ni jasen. Potrebne so randomizirane klinične raziskave, ki bodo potrdile ali ovrgle ugodne učinke selektivne in neselektivne COX-2 inhibicije na kardiovaskularne dogodke pri bolnikih z aterosklerozo in bolnikih z artritidom ali drugimi kroničnimi vnetnimi obolenji ter bolniki, ki potrebujejo kronično analgetično terapijo.

Znano je, da ima ASA kot relativno COX-1 selektivni inhibitor dokazano kardioprotektivno delovanje v odmerku 80-160 mg v primarni in sekundarni preventivi miokardnega infarkta (zmanjšanje tveganja za 25-30%) zaradi svojega antiagregacijskega učinka. Nasprotno pa NSAID, tudi naproksen ne zmanjšajo kardiovaskularnega tveganja. COX-2 selektivni inhibitorji nimajo kardioprotektivnega delovanja.

Raziskave COX-2 selektivnih inhibitorjev na krvni tlak so ugotovile, da obstajajo klinično pomembne razlike v delovanju posameznih COX-2 inhibitorjev na krvni tlak pri bolnikih, ki jemljejo antihipertenzivno terapijo, zaradi zmanjšanja vazodilatacijskih prostaglandinov. Rofekoksib je pomembno zvišal sistolični krvni tlak v primerjavi s celekoksibom. Celekoksib v nasprotju s



* $p < 0,0001$ proti naproksenu

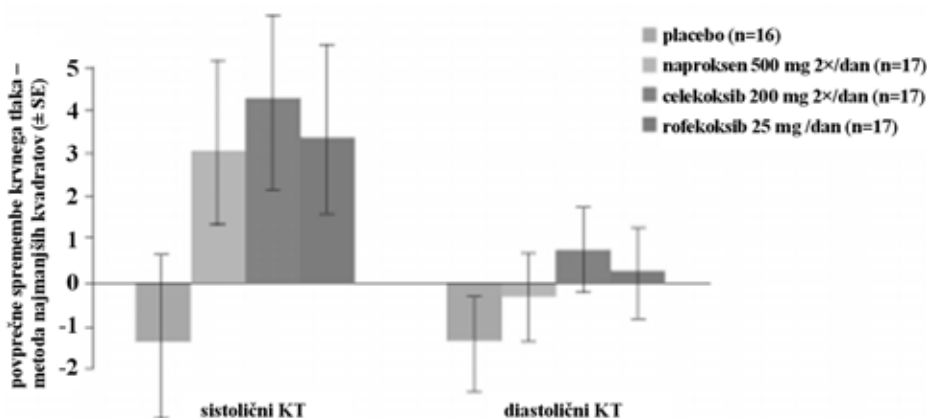
Slika 4. Prikazani so bolniki, ki so jih morali izključiti zaradi hipertenzije v raziskavah CLASS in VIGOR. Problemi s hipertenzijo so bili pri bolnikih, ki so prejeli celekoksib podobni kot pri tistih, ki so dobivali konvencionalne nesteroidne antirevmatike, pri rofekoksibu pa znatno večji.

rofekoksibom in konvencionalnimi nesteroidnimi antirevmatiki ne vpliva na antihipertenzivne učinke ACE inhibitorjev in beta blokatorjev. Tudi pojav oteklina je bil znatno večji pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s rofekoksibom kot s celekoksibom.

D.H. Solomon in sod. so poročali o retrospektivni raziskavi zdravljenja s selektivnimi COX-2 inhibitorji pri bolnikih starih nad 65 let in ugotovili, da je bilo zdravljenje s rofekoksibom povezano s pomembno večjim relativnim tveganjem za novo nastalo hipertenzijo. Tega niso ugotovili pri bolnikih, ki so jemali celekoksib. Zdravljenje s rofekoksibom 25 mg/dan v primerjavi celekoksibom 200 mg/dan je povezano s pomembnim povečanjem sistoličnega krvnega tlaka, srednjega sistoličnega krvnega tlaka in pojavljanjem perifernih edemov.

Starejše bolnike z arterijsko hipertenzijo, ki jemljejo nesteroidne antirevmatike, je potrebno skrbno spremljati ter prilagoditi odmerke antihipertenzivnih zdravil, oziroma predpisati drugo analgetično terapijo, če postane arterijska hipertenzija odporna na zdravljenje (slika 4).

Tudi konvencionalni nesteroidni antirevmatiki povišajo krvni tlak pri bolnikih z zdravljeno arterijsko hipertenzijo (4-6 mm Hg), normotenzivni bolniki pa niso



Slika 5. Učinek naproksena in koksibov na sistolični krvni tlak pri zdravih starejših ljudeh. Spremembe krvnega tlaka po 14 dneh zdravljenja.

prizadeti. Toda problem je večji pri tistih bolnikih, ki jemljejo ACE inhibitorje in blokatorje β receptorjev, ne pa pri tistih, ki jemljejo diuretike in kalcijeve antagoniste. Konvencionalni nesteroidni antirevmatiki povzročajo zadrževanje vode in soli ter nastanek edemov pri 5% bolnikov. Lahko se pojavi kongestivno srčno popuščanje. Akutna ledvična odpoved nastane najverjetneje zaradi zmanjšane ledvične perfuzije zaradi vazokonstrikcije, ker je zavrtja sinteza prostaglandinov.

V dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi pri 67 zdravih starejših ljudeh so primerjali učinek ekvivalentnih odmerkov rofekoksiba (25 mg/dan), celekoksiba (200 mg 2-krat dnevno) in naproksena (500 mg 2-krat dnevno) glede na krvni tlak in izločanje natrija. Po dveh tednih so ugotovili pri preiskovancih v vseh 3 zdravljenih skupinah, ne pa v placebo skupini, majhen statistično pomemben porast sistoličnega krvnega tlaka. Dnevno izločanje natrija je bilo podobno pri vseh treh zdravljenih skupinah. Ni pa bilo signifikantnega učinka na diastolični krvni tlak. Rezultati te majhne raziskave kažejo, da imata rofekoksib in celekoksib podobne učinke na krvni tlak in izločanje natrija in da so ti učinki podobni kot pri neselektivnih nesteroidnih antirevmatikih (slika 5).

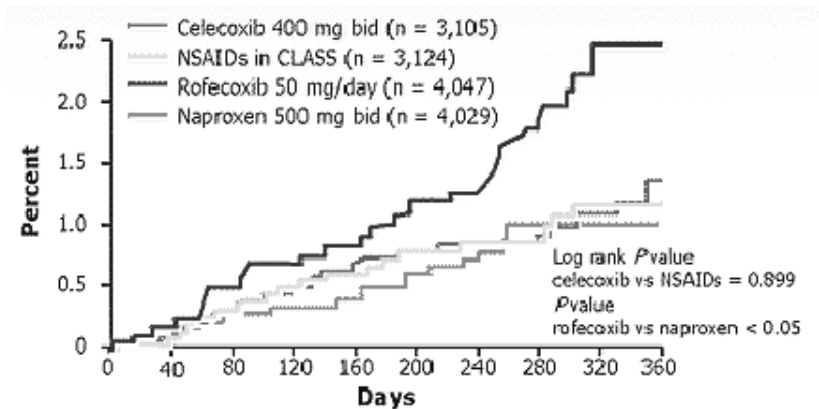
G.C. Curhan in sod. so ugotovili, da je pogosta uporaba analgetika paracetamola povezana s tveganjem za hipertenzijo pri mladih ženskah. Danes je znano, da paracetamol inhibira COX-3 encim, inačico COX-1 encima, ki je prisoten v možganih in srcu. Ni znano, ali ima to kaj povezave s hipertenzijo.

Podjetje Merck Sharp & Dohme (MSD) je 30.09.2004 objavilo prostovoljni umik zdravila Vioxx (rofekoksib) z vseh svetovnih tržišč. Prospektivna, randomizirana raziskava – APPROV (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) je ugotovila pomembno 3,9-krat večjo incidenco resnih trombemboličnih stranskih učinkov pri skupini bolnikov po 18 mesecih zdravljenja s rofekoksibom 25 mg/dan v primerjavi s placebom. Krvni tlak se je povečal pri bolnikih, ki so dobivali rofekoksib že zgodaj v začetku raziskave, toda incidenca miokardnega infarkta in možganske kapi se je povečevala progresivno po letu ali več zdravljenja. Pri podjetju MSD so mnenja, da rezultatov kliničnih raziskav z enim zdravilom iz določene skupine, ne moremo razširiti na vsa ostala zdravila iz te skupine, ker so molekule zdravil kemično različne in da ne gre za značilnost skupine («class effect«).

V reviji The New England Journal of Medicine (NEMJ) z dne 21. oktobra 2004 znani kardiolog E.J. Topol kritizira delovanje ameriške FDA in firme MSD, ker nista ukrepala, čeprav se je že leta 2001 pojavila zaskrbljenost glede povečanega kardiovaskularnega tveganja povezanega z jemanjem rofekoksiba, pri celekoksibu pa povečanje ni bilo signifikantno (*Failing the Public Health – Rofecoxib, Merck, and the FDA*). Takrat je predlagal prospektivno raziskavo pri bolnikih s koronarno boleznijo, ki jemljejo nesteroidne antirevmatike, vendar je niso izvedli. V retrospektivnih raziskavah CLASS in VIGOR, ki so bile objavljene leta 2001 je Kaplan-Meierjev diagram pokazal, da je število trombotičnih kardiovaskularnih dogodkov v enem letu pri bolnikih, ki so prejeli rofekoksib, spomembno večje v primerjavi s celekoksibom, naproksenom in drugimi nesteroidnimi antirevmatiki (slika 6).

V isti številki NEJM G.A. FitzGerald zaključuje pregledni članek o koksibih in kardiovaskularnih boleznih z vprašanjem ali gre res za učinek skupine ali ne in pravi, da se moramo zavedati, da pomanjkanje dokazov ni dokaz, da teh stranskih učinkov ni.

V uvodniku revije British Medical Journal (BMJ) z dne 16. oktober 2004 (Lessons from the withdrawal of rofecoxib) so ugotovitve avtorjev podobne in zaključujejo, da je nujno ugotoviti ali gre za značilnost skupine («class effect«) ali ne in če je tako, kako velika mora biti selektivnost COX-2 inhibicije, da nastopijo stranski učinki. Potrebne so prospektivne randomizirane klinične

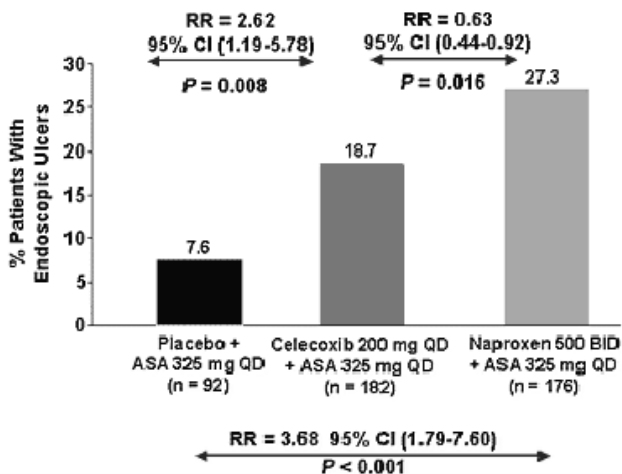


Slika 6. Resni trombembolični kardiovaskularni stranski učinki v VIGOR in CLASS raziskavi.

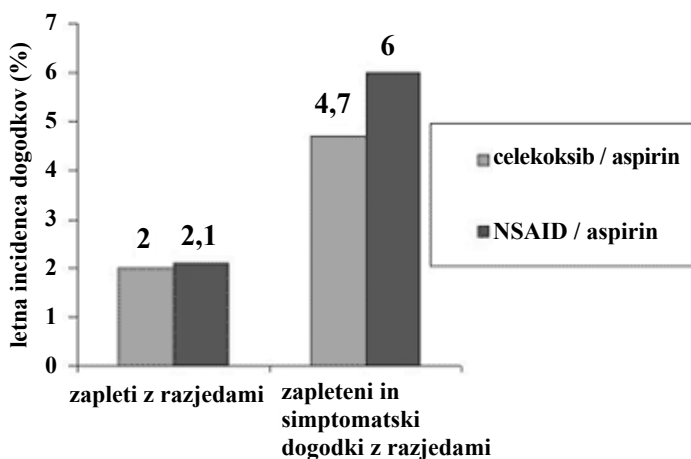
raziskave neodvisne od farmacevtske industrije, ki bodo pri bolnikih z velikim kardiovaskularnim tveganjem morale odgovoriti na mnoga nerešena vprašanja.

Novejša metaanaliza 10 objavljenih randomiziranih raziskav (W.B. White in sod.) o učinku COX-2 selektivnega inhibitorja valdekoksiba pri bolnikih z osteoartritisom in revmatoidnim artritisom v primerjavi s konvencionalnimi nesteroidnimi antirevmatiki (diklofenak, ibuprofen, naproksen) in placebom je pokazala, da je incidenca trombotičnih dogodkov pri vseh testiranih zdravilih in placebo podobna. Tveganje za resen trombotični dogodek je bilo podobno tudi ne glede na višino odmerka valdekoksiba. Trombotično tveganje je bilo večje pri bolnikih, ki so zaradi kardiovaskularne ogroženosti prejeli aspirin v primerjavi s tistimi, ki niso jemali aspirina in je bilo podobno pri vseh treh zdravljenih skupinah. Zaključili so, da kratko in srednje dolgo zdravljenje z valdekoksibom v terapevtskih (10-20 mg/dan) in tudi večjih odmerkih (40-80 mg/dan) ni povezano s povečano incidenco trombotičnih dogodkov v primerjavi z neselektivnimi nesteroidnimi antirevmatiki in placebom v kontroliranih kliničnih raziskavah pri bolnikih z osteoartritisom in revmatoidnim artritisom.

Sočasno zdravljenje z aspirinom in klasičnimi nesteroidnimi antirevmatiki ter COX-2 selektivnimi inhibitorji izpostavlja bolnike povečanemu tveganju za pojavljanje gastrointestinalnih (GI) stranskih učinkov, ker je izražena dvojna, COX-1 In COX-2 inhibicija. V prospektivni dvojno slepi endoskopski raziskavi, ki je trajala 1 teden, so primerjali učinek placeba + aspirina, celecoxiba +



Slika 7. Incidenca gastroduodenalnih razjed po 1 tednu zdravljenja.



Slika 8. Raziskava CLASS: letna incidenca zapletov zaradi razjed, zapletenih in simptomatskih razjed pri bolnikih, ki so dobivali celekoksib + aspirin ali NSAID + aspirin.

aspirina in naproxena + aspirina na pojav gastro-duodenalnih razjed. Ugotovili so, da je sočasna uporaba celecoxiba + aspirina boljša kot naproxena + aspirina glede na pojavljanje razjed (slika 7).

V raziskavi CLASS pa ni bilo pomembne razlike med pojavljanjem simptomatskih razjed in njihovih zapletov pri bolnikih, ki so jemali celecoxib in

aspirin, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali neselektivne nesteroidne antirevmatike in aspirin (slika 8).

L. Hooper in sod. so poročali o metaanalizi 112 kontroliranih randomiziranih raziskavah, ki je pokazala, da pri bolnikih, ki jemljejo neselektivne nesteroidne antirevmatike, lahko zaviralci protonske črpalke (PPI) zmanjšajo tveganje za nastanek simptomatskih razjed, misoprostol zmanjša tveganje za resno GI komplikacijo in za nastanek simptomatskih razjed, antagonist H2 receptorjev pa niso učinkoviti. Zdravljenje s samo relativno COX-2 selektivnimi NSAID je zmanjšalo tveganje za nastanek simptomatskih razjed, zdravljenje s samo COX-2 selektivnimi inhibitorji, pa je zmanjšalo tveganje za nastanek simptomatskih razjed in lahko tudi za razvoj resnih GI zapletov. Majhno število endoskopsko ugotovljenih razjed po zdravljenju z relativno COX-2 selektivnimi NSAID ni bilo pomembno različno od zdravljenja z neselektivnimi NSAID; endoskopsko ugotovljene razjede pa so bile pomembno manj pogoste pri bolnikih, ki so jemali samo COX-2 specifične inhibitorje.

Zaključek

Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in artritidom ter pri starejših bolnikih z izolirano sistolično arterijsko hipertenzijo je potrebna previdnost pri predpisovanju neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov kot tudi selektivnih COX-2 inhibitorjev, ker je zvišanje sistoličnega krvnega tlaka pomemben in neodvisen dejavnik tveganja za pojav kardiovaskularne bolezni. COX-2 selektivni inhibitorji preprečijo tvorbo PGI₂, kar zmanjša antitrombotične lastnosti endotelija. Na drugi strani pa ni zavrta tvorba trombocitnega TXA₂, kar tudi lahko prispeva k povečanemu tveganju za nastanek tromboze. Zato svetujejo sočasno jemanje aspirina v majhnem odmerku pri bolnikih z velikim kardiovaskularnim tveganjem. Sočasno zdravljenje z dvema nesteroidnima antirevmatikoma pa poveča nezaželene gastrointestinalne stranske učinke zdravil, zato priporočajo še preventivno jemanje PPI.

Glede na doslej znana dejstva o stranskih učinkih ter stroških zdravljenja z neselektivnimi NSAID, COX-2 selektivnimi inhibitorji ter preventivnim zdravljenjem z PPI so v Združenih državah Amerike izdelali smernice za racionalno predpisovanje teh zdravil pri bolnikih, ki potrebujejo kronično protivnetno zdravljenje. Nizko tveganje za nezaželene stranske učinke zdravil

Tabela 2. Pravilna izbira zdravila glede na ključne klinične dejavnike. NSAID – nesteroidni antirevmatiki, PPI – inhibitorji protonске črpalke, COX2 – COX2 selektivni inhibitorji, ASA – acetilsalicilna kislina.

	brez predhodnega GI dogodka	predhodni GI dogodek
brez ASA	samo NSAID (<65)	COX2 NSAID + PPI
zdravljenje z ASA	COX2 NSAID + PPI	NSAID + PPI COX2 + PPI

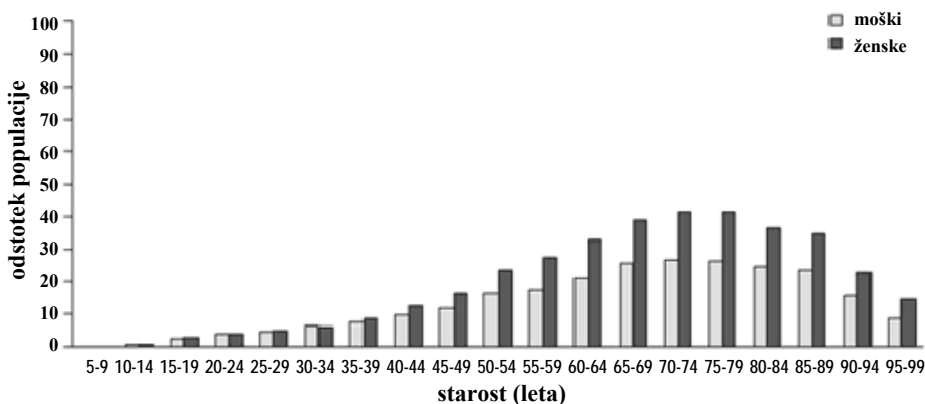
imajo bolniki, ki so mlajši od 65 let (<65), ne prejemajo ASA in v anamnezi niso imeli predhodnega gastrointestinalnega dogodka (ukus, perforacija, krvavitev) (tabela 2).

M. Fendrick in sod. pa so objavili priporočila za predpisovanje nesteroidnih antirevmatikov in selektivnih COX-2 inhibitorjev z ozirom na tveganje glede kardiovaskularnih in GI stranskih učinkov. Veliko GI tveganje imajo bolniki starejši od 60 let (tveganje narašča s starostjo), tisti, ki so okuženi z bakterijo *Helicobacter pylori*, bolniki z anamnezo o ulkusni bolezni in tisti, ki potrebujejo kronično zdravljenje z NSAID ali istočasno jemljejo aspirin, kortikosteroide ali varfarin. Kardiovaskularno tveganje pa obsega: moške starejše od 40 let, ženske v menopavzi, družinsko anamnezo o koronarni bolezni, dejavnike tveganja za koronarno bolezen (dislipidemija, hipertenzija, sladkorna bolezen, metabolični sindrom, kajenje), kar izpostavlja tudi mlajše ljudi večjemu tveganju.

Dokazano gastroprotektivno delovanje pred nastankom z nesteroidnimi antirevmatiki povzročeni razjedami imajo misoprostol in inhibitorji protonске črpalke (tabela 3). Problem predpisovanja nesteroidnih antirevmatikov je velik, tako z medicinskega kot z ekonomskega stališča, ker jih jemlje ogromno ljudi in uporaba teh zdravil s starostjo narašča (slika 9). S starostjo se večajo tudi nezaželeni stranski učinki teh zdravil, pridružene pa so tudi druge kronične bolezni. Pred pričetkom zdravljenja je potrebno pretehtati koristi za vsakega posameznega bolnika ter tveganje za kardiovaskularne in gastrointestinalne nezaželene stranske učinke teh zdravil, upoštevati pa je treba tudi stroške zdravljenja.

Tabela 3. Tveganje za gastrointestinalno poškodbo. NSAID – neselektivni nesteroidni antirevmatik, PPI – inhibitor protonske črpalke, H2RA – antagonist receptorjev H2.

kardiovaskularno tveganje	gastrointestinalno tveganje	
	nerizični bolnik	rizični bolnik
bolnik ne jemlje aspirina	NSAID če bolnik dobi GI simptome, dodaj antacid ali PPI ali H2RA <i>vir: Fendrick et al.</i>	COX-2-selectivni inhibitor če bolnik dobi GI simptome dodaj PPI ali H2RA upoštevati: če bolnik že jemlje PPI, predpiši NSAID <i>vir: Bombardier et al; Deeks et al; and Graham et al.</i>
bolnik jemlje aspirin	NSAID in PPI ali misoprostol	ali: COX-2 in PPI ali misoprostol



Slika 9. Prevalenca jemanja nesteroidnih antirevmatikov glede na starost (5 letne skupine) in spol.

Priporočena literatura

1. White WB. Cardiovascular Aspects of Prostaglandin Inhibition: Focus on the COX-2 Specific Inhibitors. <http://www.medscape.com/viewarticle/456379>
2. White WB. A cardiovascular and renal assessment of pharmacological agents used in pain and arthritis therapy. V: New insights into cox-2 specific inhibition for pain and arthritis therapy. <http://www.medscape.com/viewprogram/2004>
3. Schachter M. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk,

- <http://www.medscape.com/viewarticle/460082>
4. DeMaria AN. NSAIDs, coxibs, and cardio-renal physiology: a mechanism-based evaluation.
<http://www.medscape.com/viewprogram/1000>
 5. Basamania CJ. Cardiovascular safety issues with cox-2 specific inhibitors: the gastrointestinal tract and beyond, with perspectives on cardiorenal effects. In: A new era in pain management with cox-2 specific inhibitors.
<http://www.medscape.com/viewprogram/1739>
 6. Golstein JL. Gastrointestinal safety issues in effective pain management. In: a primer on pain management: optimal therapy for the patient in pain.
<http://medscape.com/viewprogram/3111>
 7. Dubois RW, et al. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy.
<http://www.medscape.com/viewarticle/467415>
 8. Fendrick AM et al. Does an aspirin a day take the GI benefit of coxib away?
<http://www.medscape.com/viewprogram/3285>
 9. Barclay L. Vioxx withdrawal prompts reevaluation of cox-2 inhibitor safety.
<http://www.medscape.com/viewarticle/490979>

Viri k slikam

Slika 1, 5 <http://www.medscape.com/viewprogram/1000>

Slika 2, 3, 4 <http://www.medscape.com/viewprogram/1739>

Slika 6 <http://www.medscape.com/viewprogram/2004>

Slika 7 <http://www.medscape.com/viewprogram/3111>

Slika 8 <http://www.medscape.com/viewprogram/3285>

Viri k tabelam

Tabela 1 <http://www.medscape.com/viewarticle/460082>

Tabela 2 <http://www.medscape.com/viewarticle/467415>

Tabela 3 <http://www.medscape.com/viewprogram/3285>

ODPORNA HIPERTENZIJA

Barbara Salobir

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

Uvod

Znaten odstotek bolnikov z arterijsko hipertenzijo kljub zdravljenju nima urejenega krvnega tlaka. Eden izmed vzrokov za to je tudi na zdravljenje odporna ali refrakтерна hipertenzija.

Po definiciji govorimo o odporni hipertenziji kadar kljub dovolj dolgo trajajočem zdravljenju, ki vključuje ustrezne nefarmakološke ukrepe in najmanj trotirno antihipertenzivno terapijo v približno največjih priporočenih odmerkih, bolnik pa pri zdravljenju sodeluje, ne dosežemo ciljnega krvnega tlaka.

Če ciljnega krvnega tlaka nikoli nismo dosegli, gre zelo verjetno za primarno odporno hipertenzijo. Kadar pa iztiri predhodno urejen krvni tlak, gre najpogosteje za sekundarno odporno hipertenzijo.

Ocene prevalence odporne hipertenzije močno nihajo, gibljejo se med 5% in 18%.

Vzroki odpornosti na zdravljenje arterijske hipertenzije so različni. Najpomembnejši vzrok je nezavzetost bolnika za zdravljenje. Pogost vzrok so tudi zdravila, in sicer manj učinkovite kombinacije antihipertenzivnih zdravil ter hkratno jemanje zdravil, ki zmanjšujejo učinek antihipertenzivnih zdravil. Večkrat je vzrok odporne hipertenzije spregledana sekundarna hipertenzija ali volumska obremenitev.

Pogostejša kot prava je lažna odporna hipertenzija.

Lažna odporna hipertenzija ali psevdorezistenca

Na psevdorezistenca pomislimo, kadar se, kljub višanju odmerkov in uvajanju dodatnih antihipertenzivnih zdravil, krvni tlak ne zniža. Izključevati jo je potrebno tudi pri bolnikih, ki po uvedbi zdravil navajajo simptome, ki kažejo na

prisotnost hipotenzije in pri hipertoničnih pri katerih ugotavljamo neskladje med višino krvnega tlaka in stopnjo prizadetosti tarčnih organov.

Navidezno odporna hipertenzija ni tako redka, vzroki zanjo pa so različni. Pomemben vzrok je nepravilno merjenje krvnega tlaka zaradi neustrezne velikosti manšete. Hipertenzija bele halje je tudi pogost vzrok psevdorezistentne hipertenzije. Pickering je s sodelavci ugotovil, da ima kar 20% bolnikov z vrednostmi diastoličnega krvnega tlaka med 90 in 104 mm Hg ob pregledu, sicer normalen krvni tlak. Sum na hipertenzijo bele halje potrdimo s pomočjo 24-urnega merjenja krvnega tlaka ali samomeritvami. Pri starejših in bolnikih s sladkorno boleznijo ali napredovalo ledvično odpovedjo je rezistentna hipertenzija posledica rigidnih arterij, ki ne kolabirajo kljub temu, da je tlak v manšeti višji od dejanskega intraarterijskega tlaka. V teh primerih lahko krvni tlak izmerimo le z intraarterijskim merjenjem.

Zavzetost za zdravljenje

Nezavzetost za zdravljenje je eden najpomembnejših vzrokov odporne hipertenzije, zato jo je treba izključevati pri vsakem bolniku z neurejenim krvnim tlakom.

Kadar sumimo, da bolnik ne jemlje predpisanih zdravil, je najbolje, da se z njim odkrito pogovorimo. Pozorni smo tudi na posredne znake, ki kažejo na nezavzetost za zdravljenje, npr.: bolnik ne prihaja na dogovorjene kontrole, ne poskrbi, da mu ne zmanjka zdravil, ne pozna zdravil in odmerkov, ki naj bi jih jemal, pogosto se pritožuje nad stranskimi učinki in podobno. V pomoč so nam lahko tudi pričakovani učinki predpisanih zdravil, npr. znižanje srčnega utripa po uvedbi beta blokatorjev.

Zavzetost za zdravljenje izboljšamo s stalnim poučevanjem bolnikov o pomenu in ciljih zdravljenja, s posamezniku prilagojenem zdravljenjem in učinkovitim obvladovanjem stranskih učinkov. Pomemben je tudi odnos med zdravnikom in bolnikom.

Zdravila in odporna hipertenzija

V okoli 50% je odporna hipertenzija posledica neoptimalnega antihipertenzivnega zdravljenja zaradi prenizkih odmerkov in/ali manj

učinkovitih kombinacij antihipertenzivnih zdravil. Najučinkovitejše so kombinacije zdravil z različnim mehanizmom delovanja (npr. kombinacija ACE inhibitorja in diuretika je bolj učinkovita kot ACE inhibitorja in beta blokatorja).

Odporna hipertenzija je lahko tudi posledica interakcije antihipertenzivnih zdravil z drugimi zdravili, ki jih bolniki jemljejo zaradi pridruženih bolezni. To so: kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, nesteroidni antirevmatiki, antidepresivi, simpatikomimetiki, nosni dekongestivi, ciklosporin, eritropoetin, holestiramin, kokain, amfetamin. Po ukinitvi takega zdravila se krvni tlak zniža. Kadar pa ukinitvev ali ustrezna zamenjava zdravila ni možna, je potrebno modificirati in/ali pojačati antihipertenzivno zdravljenje.

Življenjske navade in odporna hipertenzija

Hipertenzija je pri osebah, ki imajo prekomerno telesno težo ali čezmerno uživajo alkohol oziroma kadijo, težje vodljiva. V teh primerih pogosto ugotavljamo tudi odporno hipertenzijo. Za uspešen nadzor hipertenzije pa je nujno potrebno izboljšanje življenjskih navad.

Odporna hipertenzija je lahko povezana tudi z obstruktivno apnejo v spanju. Uspešno zdravljenje le-te pa se odraža tudi z znižanjem krvnega tlaka.

Sekundarna arterijska hipertenzija

V 10% je odporna hipertenzija posledica spregledane sekundarne hipertenzije, zato je pri vsakem primeru ta sum potrebno z ustreznimi postopki ovreči oziroma potrditi.

Volumska obremenitev

Volumska obremenitev je pomemben vzrok rezistentne hipertenzije. Največkrat je posledica prekomernega uživanja natrija (soli), lahko pa tudi reaktivne retence natrija, nezadostne ali neustrezne diuretične terapije ali slabšanja ledvične funkcije.

Prekomerno uživanje natrija (soli) zmanjšuje učinkovitost antihipertenzivnih zdravil. Dnevni vnos lahko ocenimo z merjenjem natrija v 24-urnem vzorcu urina. Po priporočilih naj bi zaužili do 6 g NaCl na dan.

Reaktivna retenca natrija je posledica znižanja krvnega tlaka in s tem manjšega izločanja natrija preko ledvic. Ta učinek se zmanjša z uvedbo ustreznega diuretika. Zato je, zlasti pri odporni hipertenziji, za uspešnejše nadziranje krvnega tlaka nujno v terapijo uvesti še diuretik.

Zaključek

Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, ki jim ne uspemo urediti krvnega tlaka s kombinacijo treh antihipertenzivnih zdravil, moramo pomisliti na odporno hipertenzijo. V primeru, da je sum na pravo odporno hipertenzijo potrjen, je priporočljivo napotiti bolnika k ustreznemu specialistu.

Priporočena literatura

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
2. Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 543-7.
3. Barenbrock M, Rahn KH. Resistant hypertension. In: Mancia G, Chalmers J, eds. *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone, 2002: 613-21.
4. Accetto R, Dobovišek J, Salobir B, Dolenc P. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003). *Zdrav Vestn* 2004; 73: 507-17.

MODEL AMBULANTNE OBRAVNAVE BOLNIKA Z VISOKIM KRVNIM TLAKOM

Rok Accetto

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

Uvod

O hipertenziji govorimo, kadar je krvni tlak pri ljudeh, ki ne jemljejo antihipertenzivnih zdravil enak ali večji od 140/90 ali pa redno jemljejo zdravila za znižanje krvnega tlaka. Na osnovi epidemioloških raziskav v Sloveniji (1) ocenjujemo, da je v odrasli populaciji več kot 40% takih, ki imajo po teh kriterijih visok krvni tlak. Antihipertenzivnih zdravil je vedno več in so učinkovita, kljub temu pa ugotavljamo tako pri nas kot po svetu, da je odstotek hipertonikov, ki so dobro zdravljeni premajhen (tabela 1).

Hipertenzija je dejavnik tveganja za miokardni infarkt, za možgansko kap, za ledvično odpoved ter arteriosklerozo na sploh, uspešna kontrola krvnega tlaka pa pomeni manj prizadetosti tarčnih organov (3, 4).

Tabela 1. Dobro nadzorovan krvni tlak v Evropi (2).

<140/90 mm Hg (%)		<160/95 mm Hg (%)	
Anglija	6	Finska	23,5
Belgija	25	Nemčija	22,5
Češka	17,8	Škotska	17,5
Francija	33		
Italija	9		
Poljska	4		
Rusija	5,7		
Španija	16,3		

Vzroki za nezadosten nadzor

Vzrokov za slabo in nezadostno zdravljenje hipertenzije je več. Razdelimo jih lahko na tiste, ki so povezani z bolnikom samim in na tiste, ki so povezani z delom zdravstvenih delavcev.

Da bi izboljšali uspešnost zdravljenja hipertenzije zaradi nezadostne zavzetosti za zdravljenje bolnikov kot tudi zdravstvenih delavcev, predlagamo model ambulantne obravnave hipertona.

Modeli ambulantne obravnave bolnika z visokim krvnim tlakom

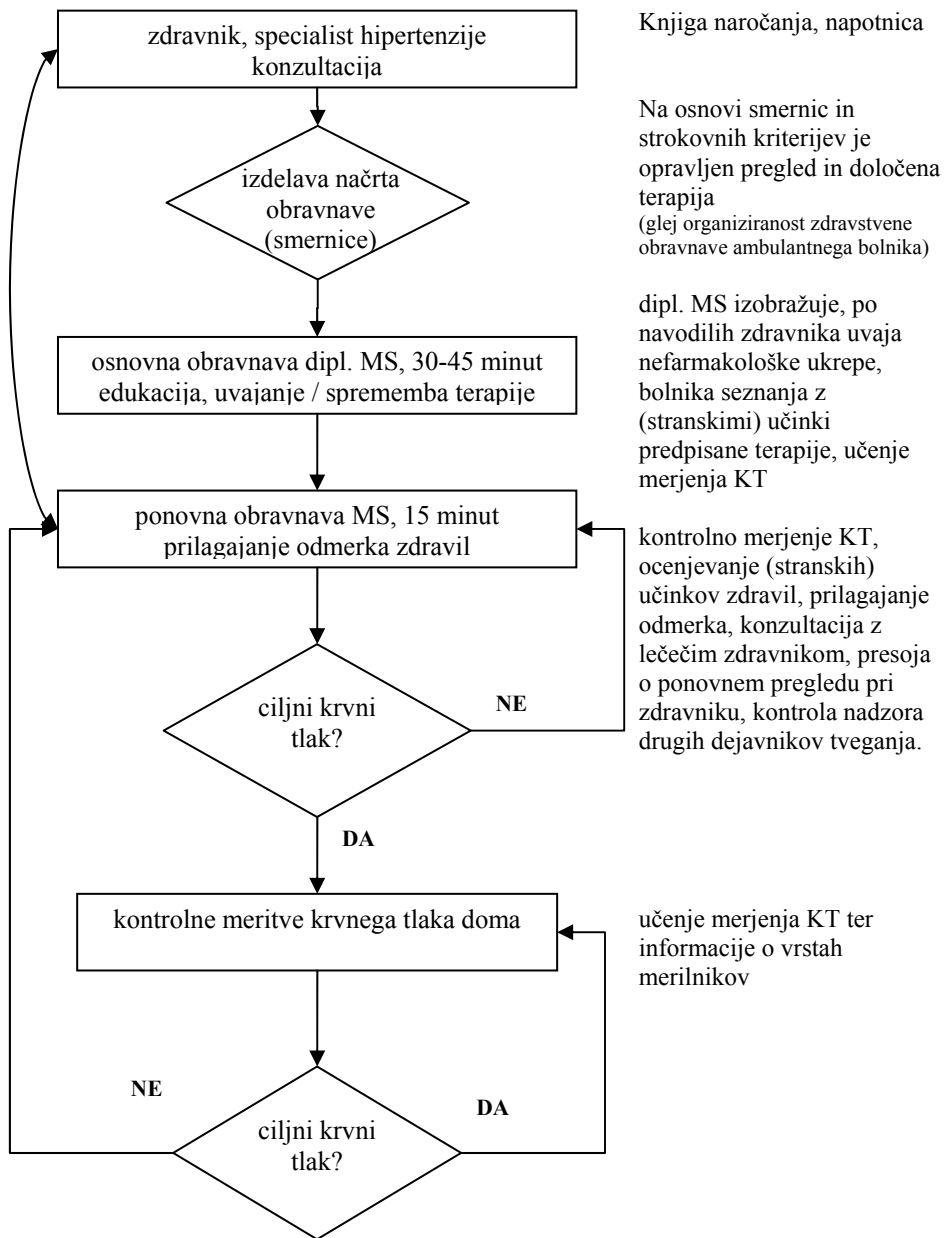
Slovenske smernice (4) kot tudi druge, dovolj jasno svetujejo, kako in kdaj začeti določeno obliko zdravljenja ter kakšni so cilji. Malo pa je navodil, na kakšen način optimalno zviševati odmerek zdravil (titracija), da bomo dosegli ciljne vrednosti krvnega tlaka, skopa so navodila za vodenje hipertona.

Bolnike z arterijsko hipertenzijo obravnavamo na treh nivojih:

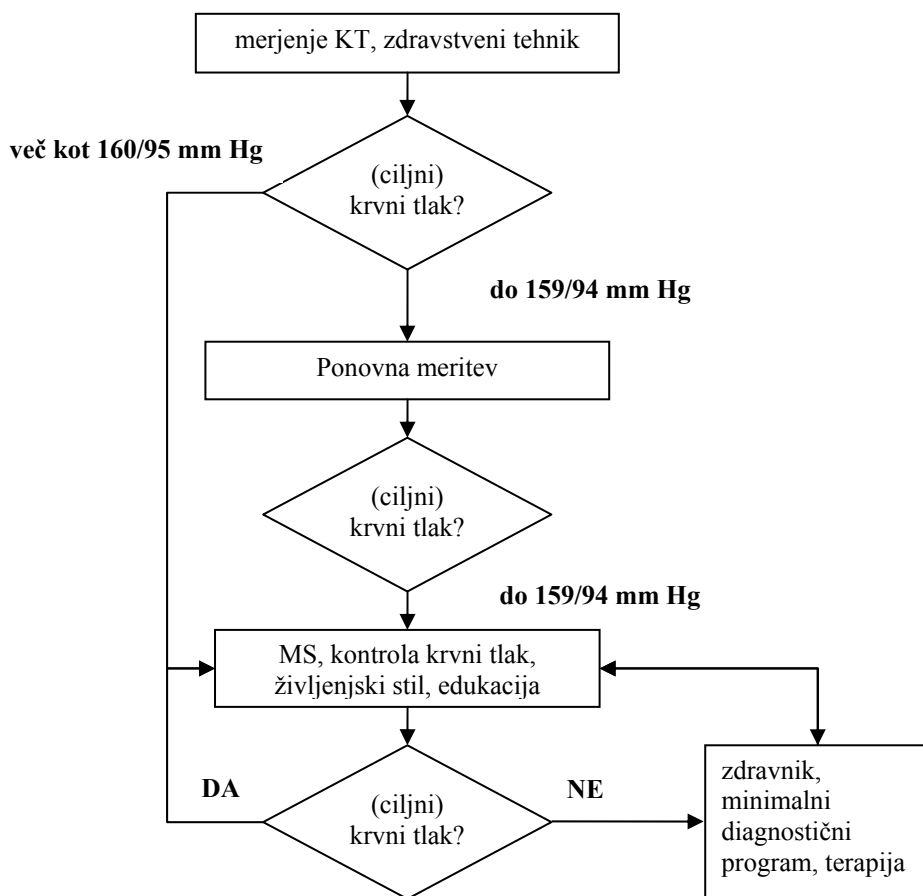
- v ustanovi, specializirani za obravnavo bolnikov z visokim krvnim tlakom (KO za hipertenzijo Kliničnega centra Ljubljana)
- v internističnih ambulantah drugih subspecialnosti (nefrološka, kardiološka, ipd.)
- v ambulantah družinskega zdravnika.

Model ambulantne obravnave v specialistični ustanovi

Medicinska sestra po tem modelu prilagaja odmerek zdravila (ga znižuje ali zvišuje) glede na višino krvnega tlaka in morebitne stranske pojave. Prvi obisk pri njej traja 30-45 minut, ko izvaja tudi program edukacije o posameznih poglavjih etiopatogeneze hipertenzije, spremembah življenjskih navad, pomenu rednega jemanja zdravil in posebnostih pri jemanju »bolnikovih« zdravil, pomenu meritev krvnega tlaka in učenje tehnike merjenja, stranski učinki zdravil. Naslednji obiski pa trajajo največ 15 minut, gre za kontrolo krvnega tlaka ter prilagajanje odmerka zdravil (titracija) (slika 1).



Slika 1. Model ambulantne obravnave na Kliničnem oddelku za hipertenzijo. KT – krvni tlak, MS – medicinska sestra.



Slika 2. Obravnava bolnika v splošni ambulanti.

Model ambulantne obravnave v splošni ambulanti

Model predvideva večjo angažiranost zdravstvenih tehnikov pri obravnavi bolnikov, predvsem pri merjenju krvnega tlaka in kontroli uspešnosti zdravljenja (slika 2).

Zaključek

Zavedam se, da tak model obravnave hipertoničnega postavlja pred medicinske sestre in zdravstvene tehnike večje odgovornosti, o katerih se bo potrebno

dogovoriti na drugih nivojih. Že sedaj pa se da vpeljati vsaj del tega modela, ki bi nedvomno prispeval k boljšemu in učinkovitejšemu vodenju bolnikov, ki imajo visok krvni tlak.

Literatura

1. Jezeršek P, R. Accetto, B. Cibic 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, (WHO Regional publications, European series, No. 47). Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 1993, 43-54.
2. ESH Scientific Newsletter 2000;1: N°3.
3. Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija. Ljubljana: SZD, Sekcija za arterijsko hipertenzijo, 2004: 432 str.
4. Accetto R, Dobovišek J, Salobir B, Dolenc P. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije. Zdrav Vestn 2004; 73: 507–17.

OBRAVNAVA HIPERTENZIJE IN NORMOTENZIJE BELE HALJE

Primož Dolenc

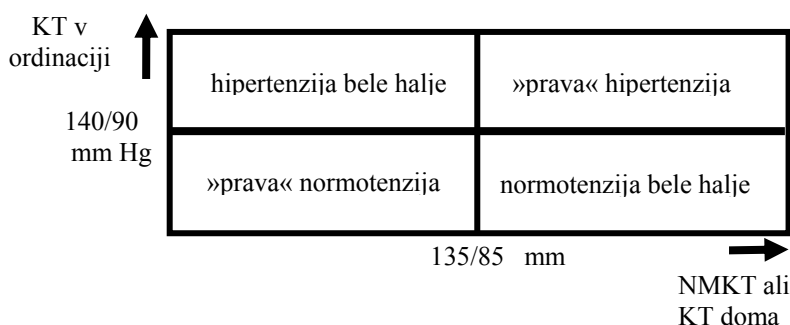
Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000
Ljubljana

Uvod

Če primerjamo meritve krvnega tlaka v ordinaciji z dodatnimi meritvami krvnega tlaka, ki so vse bolj v diagnostični uporabi (neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka – NMKT) in meritvami krvnega tlaka doma, nastanejo pri njihovem primerjanju štiri možnosti. Prispevek opisuje okoliščini, ki ju srečujemo pri vsakdanjem ambulantnem delu pri preiskovancih, ki jim merimo krvni tlak, če se meritve krvnega tlaka v ordinaciji ne ujemajo s tistimi, ki jih dobimo pri NMKT oz. z meritvami doma – govorimo o hipertenziji in normotenziji bele halje (prikriti hipertenziji) (slika 1).

Hipertenzija bele halje

Čustvene okoliščine lahko povišajo krvni tlak do 30 mm Hg, nihanje krvnega tlaka v dnevnem obdobju pa lahko pri sistoličnem krvnem tlaku presega 50-60 mm Hg (1-3). Pojav je lahko fiziološki – ti. obrambna ali alarmna reakcija, reakcija »boja in bega«. Pogosto nanjo naletimo na nezgodnih in urgentnih



Slika 1. Razvrstitev krvnega tlaka (KT) glede na krvni tlak v ordinaciji in neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka (NMKT, povprečje podnevi), oz. krvni tlak doma.

oddelkih, kjer so preiskovanci prestrašeni ali v stiski, lahko pa do nje prihaja tudi v ordinaciji splošnega zdravnika ali ožje usmerjenih ambulant. To obrambno reakcijo na prisotnost zdravnika imenujemo »učinek bele halje« in se lahko pojavlja pri normotenzivnih in hipertenzivnih preiskovancih (3).

Učinek bele halje moramo razlikovati od pojava, ki ga imenujemo »hipertenzija bele halje« (izolirana hipertenzija v ordinaciji), tj. stanja, ko je preiskovanec vztrajno hipertenziven pri ponavljajočih se meritvah krvnega tlaka v ordinaciji; krvni tlak pa je normotenziven, ko je preiskovanec izven zdravstvenega okolja (4, 5). Pomembna posledica hipertenzije bele halje je, da se ne bi smeli odločati o zdravljenju hipertenzije izključno na osnovi meritev v okoliščinah, kjer je verjetnost obrambne reakcije precejšnja. Velikost obrambne reakcije je individualno zelo različna. Pri precejšnjem delu populacije ni klinično pomembna, pogostnost hipertenzije bele halje v splošni populaciji pa je pribl. 10% (6), v tem deležu pa je tudi precej preiskovancev z diagnozo hipertenzije. Bistveno ne moremo vplivati nanjo s pomirjanjem preiskovanca ali njegovim privajanjem na okoliščine meritev krvnega tlaka (2). Hipertenzijo bele halje najustrezneje ugotavljamo z neinvazivnim 24-urnim merjenjem krvnega tlaka (NMKT) (7), ali z meritvami krvnega tlaka v domačem okolju, če so tehnično meritve pravilne (8).

Tveganje za srčnožilne dogodke je pri hipertenziji bele halje manjše kot pri preiskovancih z »pravo hipertenzijo« (hipertenzivne meritve v ordinaciji in pri NMKT) (6). Hipertenzija bele halje ni povsem nedolžen pojav: nekatere raziskave, vendar ne vse, so prikazale, da je v tej skupini preiskovancev večja pogostnost prizadetosti tarčnih organov in metaboličnih nepravilnosti (9). Diagnoza hipertenzije bele halje je potrjena, če je krvni tlak v ordinaciji vztrajno zvišan ($>140/90$ mm Hg), medtem ko je povprečje NMKT nižje od $125/80$ mm Hg ali meritve krvnega tlaka v domačem okolju nižje od $135/85$ mm Hg. Pri preiskovancu je treba preveriti stanje tarčnih organov in metaboličnih dejavnikov tveganja ter uvesti antihipertenzivna zdravila pri njihovi okvari ali visokem tveganju za srčnožilne bolezni. Vsi preiskovanci s hipertenzijo bele halje bi morali upoštevati splošne ukrepe pri hipertenziji. V kolikor preiskovanci ne prejemajo antihipertenzivnih zdravil, jih je treba spremljati (8).

Normotenzija bele halje

Redkejši in obraten pojav kot je hipertenzija bele halje imenujemo »normotenzija bele halje« (prikrita hipertenzija) (slika 1). Pri preiskovancih gre za pogostejšo prizadetost tarčnih organov, kot bi v povprečju pričakovali (10).

Pri NMKT je povprečje krvnega tlaka podnevi običajno višje ali enako meritvam v ordinaciji pri preiskovancih s pravo normotenzijo, medtem ko je pri preiskovancih s hipertenzijo obratno. Višje povprečje krvnega tlaka podnevi pri NMKT v primerjavi z meritvami v ordinaciji je lahko posledica kajenja ali fizične aktivnosti. S starostjo se razlike med NMKT in meritvami krvnega tlaka v ordinaciji zmanjšujejo; tako predvidevamo, da je prikrita hipertenzija v starosti manj pogosta.

Kajenje akutno poviša krvni tlak. NMKT pri kadilcih prikaže podnevi višji krvni tlak kot pri nekadilcih, ponoči pa so povprečja enaka (11). To opažanje podpira predpostavko, da je kajenje del sindroma prikrite hipertenzije (12). Pri eni prvih raziskav normotenzije bele halje je imela skupina bolnikov s prikrito hipertenzijo manj pogosto prizadetost tarčnih organov (hipertrofija levega prekata) v primerjavi s preiskovanci s pravo hipertenzijo, ter pogostejšo prizadetost žilnih sten karotidnih arterij kot preiskovanci s pravo normotenzijo (10). V raziskavi Pamela je bila pogostnost prikrite hipertenzije ocenjena na 9%, pri primerjavi meritev v ordinaciji z NMKT in meritvami krvnega tlaka doma. Preiskovanci s prikrito hipertenzijo ugotovljeno z NMKT se niso dobro ujemali s preiskovanci, ki so imeli ugotovljeno prikrito hipertenzijo z meritvami krvnega tlaka doma. Masa levega prekata je bila pri preiskovancih z prikrito hipertenzijo večja kot pri preiskovancih s pravo normotenzijo (8). V raziskavi o prikriti hipertenziji, ki je bila ugotovljena z meritvami krvnega tlaka doma je tveganje za srčnožilne zaplete podobno kot pri bolnikih s hipertenzijo (relativno tveganje 2,06 proti 1,96, hipertenzija bele halje 1,08) (13).

Na prikrito hipertenzijo pomislimo pri preiskovancih:

- s predhodnimi podatki o zvišanih vrednostih krvnega tlaka v ordinaciji
- mlajših z normalnimi ali mejno povišanimi vrednostmi krvnega tlaka in hipertrofijo levega prekata
- z anamnestičnimi podatki o hipertenziji pri starših, posebej pri obeh starših

- z več dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni
- ki kadijo, imajo prekomerno telesno težo in verjetno pri sladkorni bolezni

Zaključek

Izključno z meritvami krvnega tlaka v ordinaciji sicer odkrijemo hipertenzijo pri velikem delu preiskovancev s pravo hipertenzijo, ne moremo pa prepoznati preiskovancev s hipertenzijo bele halje in preiskovancev s prikrto hipertenzijo. NMKT ima boljšo prognostično vrednost kot meritve krvnega tlaka v ordinaciji. V dodatno diagnostično pomoč so nam tudi meritve krvnega tlaka doma, ki pa morajo biti tehnično brezhibne. Medtem ko je o hipertenziji bele halje že precej poznanih dejstev, bodo nadaljnje raziskave pri preiskovancih s prikrto hipertenzijo ugotovile več njihovih značilnosti. Natančnejša pogostnost prikrte hipertenzije še ni znana, podobno kot najboljši način za njeno odkrivanje. Preiskovanci, pri katerih ugotavljamo družinsko obremenjenost s hipertenzijo, debelost, mlajši preiskovanci z mejno povišanim krvnim tlakom ali prizadetostjo tarčnih organov, so kandidati za NMKT.

Literatura

1. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; ii: 695–8.
2. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13 (suppl 4): S27–S34.
3. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31: 1185–9.
4. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225–8.
5. Parati G, Ulian G, Sampieri L, Palatini P, Villani A, Vanasia A, et al., on behalf of the Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE) Study Group. Attenuation of the 'white coat effect' by antihypertensive treatment and its relationship to regression of target organ damage. *Hypertension* 2000; 35: 614–20.
6. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V. White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4: 333–41.
7. Dolenc P. Neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka. Accetto R, Dobovišek J (ur). *Arterijska hipertenzija*. 5. izd. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, 2004: 75-97.

8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
9. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104: 1385–92.
10. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131: 564–72.
11. Failla M, Grappiolo A, Carugo S, Calchera I, Giannattasio C, Mancia G. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertens* 1997; 15:1659-64.
12. Kjeldsen SE, Jamerson K, Julius S et al. Characteristics of reversed office hypertension –may treatment resistant home hypertension be explained by smoking? *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl 2): Abstract 4A.5.
13. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of ‘masked hypertension’ detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-9.

VISOK KRVNI TLAK IN TELESNA AKTIVNOST

Borut Kolšek

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

Telesna dejavnost ima ugoden vpliv na številne dejavnike tveganja: krvni tlak, trigliceride, HDL holesterol, inzulinsko rezistenco in na telesno težo. Gibanje in izguba telesne teže pa vplivata tudi na znižanje LDL holesterola in zmanjšanje upada HDL holesterola, ki ga lahko povzroči dietna prehrana revna na maščobah. Predpis gibanja različne intenzitete in vrste je zato nepogrešljiv, tako v primarni kot sekundarni preventivi srčnožilnih bolezni in tudi v različnih rehabilitacijskih programih.

Odveč je strah, da so bolniki z visokim krvnim tlakom, ki so telesno dejavni v večji nevarnosti za možgansko kap ali za nenadno srčno smrt (1). Podobno velja tudi za hipertenzivne vrhunske športnike mlajše od 35 let (2).

Kako telesna aktivnost vpliva na krvni tlak?

Pri znižanju krvnega tlaka s telesno aktivnostjo je vpletenih več mehanizmov. Zniža se minutni volumen v mirovanju ter vse do submaksimalne obremenitve, zmanjša se raven kateholaminov v krvi, zmanjša se odzivnost adrenoceptorjev in odzivnost krvnega tlaka na stres. Zmanjša se plazemska reninska aktivnost. Raziskovalci so našli tudi višjo raven atrijskega natriuretičnega peptida pri dobro treniranih ljudeh in prehodno zvišanje pri netreniranih, če so bili podvrženi telesni dejavnosti (3). Zanimivo je tudi opažanje, da telesna dejavnost zmanjša centralno nalaganje maščobe, ki je povezano z arterijsko hipertenzijo. Vse to velja tako za mlade kot za starejše bolnike z visokim krvnim tlakom in za normotenzivne ljudi.

Fagard RH je pri metaanalizi 44 randomiziranih raziskav, z 2674 udeleženci, ki so raziskovale učinek telesne aktivnosti na krvni tlak ugotovil, da je tlak pri normotenzivnih znižal za 2,6/1,8 mm Hg, pri hipertenzivnih pa za 7,4/5,8 mm

Hg in zaključil, da je redna telesna dejavnost lahko edini ukrep pri nekaterih blažjih oblikah hipertenzije (4).

V neki drugi metaanalizi 15 raziskav so bili pri hipertenzivnih bolnikih rezultati še boljši. Redna telesna aktivnost je znižala krvni tlak za 11/8 mm Hg (5).

Med vsemi nefarmakološkimi ukrepi je bolnikovo sodelovanje pri predpisu telesne aktivnosti najboljše in krepko presega zavzetost za redukcijo telesne teže, omejitev alkohola in soli (6).

Razpolagamo s številnimi dokazi, da je telesna aktivnost učinkovit nefarmakološki ukrep pri nadzoru blage in zmerno hipertenzije. V primeru lažjih oblik je lahko tudi edini ukrep. Pri hujših oblikah, pa pripomore k uspehu zdravljenja in zmanjša odmerke in število potrebnih zdravil (7).

Znižanje krvnega tlaka je tudi akuten odgovor na telesno aktivnost, ki smo jo opravili pred kratkim in traja do 12 ur po obremenitvi. Menimo, da bi blagi in zmerni hipertonični teoretično lahko nadzorovali svoj tlak z dvema seansama telesne aktivnosti dnevno (8).

Koliko in kakšna telesna aktivnost?

Stopnja znižanja krvnega tlaka je odvisna od vrste, trajanja in intenzivnosti telesne aktivnosti in od individualnih genetskih lastnosti. Zato mora biti načrt (predpis) telesne aktivnosti skrben. Primerne so aktivnosti, ki so aerobne (izotonične, dinamične) in zajamejo velike skupine mišic v ritmičnem gibanju, kot so hoja, plavanje, tek in kolesarjenje.

Bolniki z blago in zmerno hipertenzijo (razred 1 in 2) se lahko ukvarjajo z dinamičnimi (izotoničnimi) in statičnimi (izometričnimi) telesnimi obremenitvami, z večjim poudarkom na dinamičnih telesnih aktivnostih, če je krvni tlak slabše nadzorovan. Visoko intenzivna statična (izometrična) aktivnost je za vse hipertonične neustrezna (npr. dviganje uteži itd). Izogibati bi se morali tudi veslanju, potapljanju, rokoborbi, tenisu, tekmovalnim športom z žogo in treningu z večjo intenziteto od 80% maksimalnega srčnega utripa.

Bolj konkretna navodila posreduje The American College of Sports Medicine (ACSM), ki priporoča za blage hipertonične 20-60 min aerobne telesne aktivnosti 3- do 5-krat tedensko s 50-85% maksimalne aerobne kapacitete, za hipertonične

razreda 2. in 3. pa le 40-70% maksimalne aerobne kapacitete in s pogojem, da je krvni tlak z zdravili urejen.

Mimo statične (izometrične) telesne aktivnosti ne moremo, saj so vse bolj popularni fitness centri. ACSM priporoča le blago do zmerno izometrično telesno aktivnost z največ 30-60% največjega napora (9).

Pri hudi arterijski hipertenziji (razred 3) so stvari bolj zapletene. Svetujemo oceno prizadetosti tarčnih organov, funkcijske preiskave in ustavitve telesne dejavnosti do popolne ureditve krvnega tlaka, nato pa skrbno individualno predpisano telesno aktivnost, kjer bo stanje bolnika narekovalo vrsto in intenzivnost vadbe.

Pri hipertniku, ki ima hipertrofijo levega prekata (hipertenzijska srčna bolezen), je med telesno aktivnostjo kljub normalni sistolični funkciji, telesna zmogljivost pomembno omejena, zaradi tršega levega prekata in odpora polnitvi levega prekata (diastolična disfunkcija). Popustljivost levega prekata je slaba, zato in zaradi naraščanja srčnega utripa je končni diastolični volumen manjši, tlak v prekату pa neustrezno visok. Frank-Starlingov mehanizem v takih okoliščinah ne deluje v celoti (11).

Katera zdravila so primerna?

Razen terapevtske uporabnosti telesne dejavnosti, se je pomembno v hipertonološki ambulanti zavedati tudi razlik posameznih zdravil glede na njihov učinek pri telesno aktivnih bolnikih. Doseči moramo znižanje krvnega tlaka v mirovanju, zmanjšati dvige sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka med telesno aktivnostjo, ohraniti centralno hemodinamiko in že doseženo raven telesne zmogljivosti (delovne kapacitete). Pravilna izbira učinkovine lahko zmanjša z naporom sprožene hipertenzivne hemodinamske odgovore in izboljša rezultate pri rekreativnih in aktivnih športnikih. Na splošno najmanj prizadenejo telesno zmogljivost učinkovine, ki zmanjšajo periferni žilni upor.

Za vrhunske športnike so priporočljivi zaviralci konvertaze, antagonisti angiotenzinskih receptorjev, antagonisti kalcijevih kanalov in blokatorji receptorjev alfa-1 saj nimajo vpliva na telesno zmogljivost.

Tudi kardioselektivni blokatorji receptorjev beta so primerni za športnike, saj najbolj znižajo z naporom povzročen dvig krvnega tlaka in srčnega utripa. Zato

jim nekateri strokovnjaki dajejo prednost pred ostalimi (10). Njihov vpliv na telesno zmogljivost pa ni zanemarljiv, kar je to pri vrhunskih športnikih že dovolj, da so neuporabni.

Neselektivni blokatorji receptorjev beta so za športno aktivne hipertonike neuporabni, ker preveč zmanjšajo aerobno kapaciteto, prekrvavitev mišic in posledično povzročijo občutek šibkosti in hladnih udov. Mednarodni olimpijski komite pa jih prepoveduje pri strelcih, lokostrelcih, biatloncih, sankalcih, smučarskih skakalcih, sabljačih, itd.

Tudi diuretiki so prepovedani, ker jih športniki uporabljajo za hitro izgubo telesne teže in za zakrivanje uporabe anaboličnih steroidov s forsirano diurezo.

Pri rekreativnih športnikih je potrebna previdnost pri uporabi diuretikov, ker so lahko negativni učinki poudarjeni (hipokaliemija, hiponatriemija, izguba volumna, krči in dehidracija). Zaradi tega se jim izogibamo pri vztrajnostnih športnikih (tekači na dolge proge, itd.)

Odsvetujem tudi centralno delujoča antihipertenzivna zdravila in rezerpin, ki lahko povzročajo sedacijo, zaspanost, depresivnost, vrtoglavico, podaljšanje reakcijskega časa, suha usta in poobremenitveno hipotenzijo, kar je vse povsem neprimerno za telesno aktivnost.

Na kliničnem oddelku za hipertenzijo svetujemo, da začnejo hipertoniki s telesno dejavnostjo postopno. Potrebna je ocena srčnožilnega tveganja in če je večje, je treba prej opraviti obremenitveno testiranje. Svetujemo postopno, zmerno, predvsem izotonično telesno dejavnost, povprečno trikrat na teden po 30 minut (12).

Literatura

1. Kaplan NM, Devereux RB, Miller HS. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 4: systemic hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: S268-S70.
2. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 204-14.
3. Rogers PJ, Tyce GM, Bailey KR. Exercise-related increases in atrial natriuretic factor are attenuated by endurance training. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 518-24.
4. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 34: 393-403.

5. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000; 30: 193-206.
6. Martin JE, Dubbert PM, Cushman WC: Controlled trial of aerobic exercise in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1560-7.
7. Marceau M, Kouame N, Lacourciere Y, et al. Effects of different training intensities on 24 hour blood pressure in hypertensive subjects. *Circulation* 1993; 88: 2803-11.
8. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, et al. The acute versus chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33 (suppl 6): S438-S45.
9. ACSMs Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 6th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 206-8.
10. Klaus D. Management of hypertension in actively exercising patients: implications for drug selection. *Drugs* 1989; 37: 212-8.
11. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, et al. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation* 1990; 81: 978-86.
12. Salobir B, Brguljan-Hitij J. Izboljšanje življenjskega sloga pri hipertenziji. V: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija, 5. izd. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, 2004: 339-48.

