

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

**XVI. STROKOVNI SESTANEK
SEKCIJE
ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO**

ZBORNİK

Portorož, 29. – 30. november 2007

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

**XVI. STROKOVNI SESTANEK
SEKCIJE
ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO**

ZBORNİK

Portorož, 29. – 30. november 2007

XVI. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo
<http://www.hipertenzija.org>

SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

UPRAVNI ODBOR SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Predsednica: asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.
Tajnik: mag. Primož Dolenc, dr. med.
Blagajnik: mag. Barbara Salobir, dr. med.
Člani: prof. dr. Rok Accetto, dr. med.
Ljubica Gašparac, dr. med.
Darja Gnezda-Mugerli, dr. med.
Orjana Hrvatin, dr. med.
Daroslav Ivašković, dr. med.
prim. Borut Kolšek, dr. med.
Vlasta Malnarič, dr. med.
† doc. dr. Jerica Maver, dr. med.
Marija Mulej, dr. med.
Igor Praznik, dr. med.
Mojca Savnik-Iskra, dr. med.
Janez Toplišek, dr. med.
asist. Ksenija Tušek-Bunc, 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)



XVI. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo
<http://www.hipertenzija.org>

ORGANIZACIJSKI ODBOR

prof. dr. Rok Accetto, dr. med.
asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.
mag. Primož Dolenc, dr. med.
mag. Barbara Salobir, dr. med.

PROGRAMSKI ODBOR

prof. dr. Rok Accetto, dr. med.

UREDNIK ZBORNIKA

mag. Primož Dolenc, dr. med.

GLAVNI SPONZORJI SREČANJA

AstraZeneca UK Limited
Bayer d.o.o.
Boehringer Ingelheim Pharma
Servier Pharma d.o.o.

SPONZORJI SREČANJA

Abbott Laboratories d.o.o.
Berlin-Chemie Menarini
Belupo d.o.o.
Diafit d.o.o.
GlaxoSmithKline d.o.o.
Krka d.d.
Lek d.d.
Merck d.o.o.
MSD Merck Sharp & Dohme, Inovativna zdravila d.o.o.
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Pfizer SARL Luxembourg, Podružnica Ljubljana
Pharma Swiss d.o.o.
Pliva Ljubljana d.o.o.
Sanofi – Aventis d.o.o.
Schering – Plough Central East AG, Predstavništvo v Sloveniji
Worwag Pharma

TISK

Tiskarna Pleško d.o.o., Ljubljana

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

KAZALO

Kazalo.....	1
Program strokovnega sestanka	3
Abecedni seznam predavateljev	5
Seznam kratic	6
Kako so nastajale Slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2007 (Rok Accetto)	7
Diagnostika arterijske hipertenzije (Primož Dolenc)	13
Zdravljenje arterijske hipertenzije (Jurij Dobovišek).....	27
Zdravljenje arterijske hipertenzije v posebnih okoliščinah (Barbara Salobir) ...	37
Radiofrekvenčna ablacija atrijske fibrilacije (Damijan Vokač)	47
Protitrombotično zdravljenje bolnikov z arterijsko hipertenzijo (Nina Vene) ...	51
Debelost in tveganje za srčnožilne bolezni (Marija Pfeifer)	57
Hipertrofija levega prekata – pomen, diagnostika, posebnosti pri zdravljenju (Borut Kolšek).....	65
Mikroalbuminurija kot vrsta proteinurije v praksi (Andreja Aleš).....	71
Hipertenzija in dislipidemija (Matija Cevc).....	77
Periferna arterijska bolezen, gleženjski indeks in arterijska hipertenzija (Aleš Blinc)	83
Sladkorna bolezen – zdravljenje pri bolniku s hipertenzijo (Jelka Zaletel Vrtovec)	89

PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

Četrtek, 29. november 2007

Strokovni simpozij – »Preventing target organ damage«

- 17.00 Blood Pressure Lowering in Cardiovascular Prevention - Benefit Beyond Blood Pressure Lowering? (*Jan A. Staessen, Leuven, Belgium*)
- 17.30 From Renal to Cardiovascular Protection (*Hans Ibsen, Holbaek, Denmark*)
- 18.00 Target Organ Protection by RAAS Blockade - Telmisartan and the ONTARGET Trial (*Ulrich Kintscher, Berlin, Germany*)
- 18.30 The Role of Central Aortic Blood Pressure on Outcomes in Randomized Trials (*J. Kennedy Cruickshank, Manchester, United Kingdom*)
- 19.00 Razpravljanje
- 20.00 Svečana večerja

Petek, 30. november 2007

Smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2007

- 8.00 Registracija
- 9.00 Uvodni nagovor (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 9.30 Kako so nastajale Slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2007 (*Rok Accetto*)
- 9.50 Diagnostika arterijske hipertenzije (*Primož Dolenc*)
- 10.10 Zdravljenje arterijske hipertenzije (*Jurij Dobovišek*)
- 10.30 Zdravljenje arterijske hipertenzije v posebnih okoliščinah (*Barbara Salobir*)
- 10.50 Razpravljanje
- 11.10 Premor

Iz teorije v prakso

- 11.30 Radiofrekvenčna ablacija atrijske fibrilacije (*Damijan Vokač*)
- 11.50 Protitrombotično zdravljenje bolnikov z arterijsko hipertenzijo (*Nina Vene*)
- 12.10 Debelost in tveganje za srčnožilne bolezni (*Marija Pfeifer*)
- 12.30 Hipertrofija levega prekata – pomen, diagnostika, posebnosti pri zdravljenju (*Borut Kolšek*)
- 12.50 Razpravljanje
- 13.10 Kosilo in društveni del

Petek, 30. november 2007 (nadaljevanje)

Obravnavna hipertenzije v posebnih okoliščinah

- 14.40 Mikroalbuminurija kot vrsta proteinurije v praksi (*Andreja Aleš*)
- 15.00 Hipertenzija in dislipidemija (*Matija Ceve*)
- 15.20 Periferna arterijska bolezen, gleženjski indeks in arterijska hipertenzija (*Aleš Blinc*)
- 15.40 Sladkorna bolezen – zdravljenje pri bolniku s hipertenzijo (*Jelka Zaletel-Vrtovec*)
- 16.00 Razpravljanje
- 16.20 *Premor*

Poročila o delu Sekcije za arterijsko hipertenzijo

- 16.40 Kakovost vodenja antikoagulantnega zdravljenja v zasebni ambulanti družinske medicine (*Erika Kavaš, Ljubica Gašparac, Vass Vilmos*)
- 16.50 Epidemiološka raziskava hipertenzije v Sloveniji (*Barbara Salobir*)
- 17.00 Tretji svetovni dan hipertenzije (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 17.10 Tretje srednjeevropsko srečanje o hipertenziji (*Rok Accetto*)
- 17.20 »ESH Advanced Course on Hypertension« Evropskega združenja za hipertenzijo (*Rok Accetto*)
- 17.30 »Educational Master Course on Hypertension and Cardiovascular Risk« Evropskega združenja za hipertenzijo (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 17.40 Poletna šola hipertenzije 2007 (*Tatjana Golob-Gulič*)
- 17.50 *Zaključek srečanja*

ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

prof. dr. Rok Accetto, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Andreja Aleš, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prof. dr. Aleš Blinc, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prim. Matija Cevc, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prim. dr. Jurij Dobovišek, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

mag. Primož Dolenc, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

prim. Borut Kolšek, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

doc. dr. Marija Pfeifer, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,
SPS interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

mag. Barbara Salobir, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

asist. dr. Nina Vene, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prim. mag. Damijan Vokač, dr. med.

Enota za elektrofiziologijo srca, Oddelek za kardiologijo in angiologijo,
Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični Center Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

asist. dr. Jelka Zaletel Vrtovec, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,
SPS interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

SEZNAM KRATIC

AB	blokator receptorjev alfa ₁	KT	krvni tlak
ACE	angiotenzinska konvertaza	KVB	kardiovaskularna bolezen
ACEI	zaviralec angiotenzinske konvertaze	LDL	LDL holesterol
AF	atrijska fibrilacija (migotanje preddvorov)	LIFE	raziskava »Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension«
AFFIRM	raziskava »Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management«	MACE	pomembni srčnožilni zaplet (»major cardiovascular event«)
AH	arterijska hipertenzija	MDRD	raziskava »Modification of Diet in Renal Disease«
ARB	blokator angiotenzinskih receptorjev	MLP	masa levega prekata
ASCOT	raziskava »Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm«	MRI	magnetno resonančno slikanje
BPLA	Ameriško združenje za ehokardiografijo	MS	metabolični sindrom
ASE	receptor za angiotenzin tip 1	NMKT	neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka
AT ₁ Rs	blokator receptorjev beta	OO	subklinična okvara organov
BB	raziskava »The BERgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial«	OP	obseg pasu
BENEDICT	antagonist kalcijevih kanalov	oxLDL	oksidativno spremenjen LDL
CaA	raziskava »Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events«	PAB	periferna arterijska bolezen
CAPRIE	diuretik	PAI-1	inhibitor tkivnega aktivatorja plazminogena 1
D	dihidropiridinski	PI3K	fosfatidilinozitol-3-kinaze
DHP	diastolični krvni tlak	PPAR	»peroxisome proliferator-activated receptors«
DKT	dejavnik tveganja	PREVEND	raziskava »Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease«
DT	elektrokardiogram	PREVEND IT	raziskava »Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial«
EKG	endotelijska sintaza dušikovega oksida	RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sistem
eNOS	glomerulna filtracija	RACE	raziskava »Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation«
GFR	gleženjski indeks	RAS	renin-angiotenzinski sistem
GI	glikozilirani hemoglobin	ROS	reaktivni kisikovi radikali
Hb _{A1c}	HDL holesterol	SCORE	tabela 10-letnega tveganja za srčnožilno smrt, Evropsko kardiološko združenje
HDL	hipertrofija levega prekata	SHEP	raziskava »Systolic Hypertension in the Elderly Program«
HLP	raziskava »The Heart Outcomes Prevention Evaluation«	SKT	sistolični krvni tlak
HOPE	raziskava »Hypertension Optimal Treatment«	STENO 2	raziskava z intenzivno obravnavo več dejavnikov tveganja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo
HOT	hipertenzija	Syst-Eur	raziskava »Systolic Hypertension – Europe«
HT	imunoglobulin	TIA	prehodni možganski napad (tranzitorna ishemična ataka)
Ig	interlevkin	TNF- α	faktor tumorske nekroze alfa
IL	debelina intime in medije	UZ	ultrazvok
IMT	meritev protrombinskega časa (»International Normalised Ratio«)		
INR	raziskava »Insuffisance Rénale et Médicaments Anticancéreux«		
IRMA	indeks telesne mase		
ITM	»Joint National Committee«		
JNC	»Kidney Disease Outcomes Quality Initiative«		
K/DOQI			

KAKO SO NASTAJALE SLOVENSKE SMERNICE ZA OBRAVNAVANJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE 2007

Rok Accetto

Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS interna klinika,
Klinični oddelek za hipertenzijo, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Uvod

Na rednem letnem strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo Slovenskega zdravniškega društva v letu 2003 smo sprejeli prve Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije in jih objavili v Zdravniškem vestniku.¹ Nastale so na podlagi Evropskih smernic, saj smo mnenja, da je populacija bolnikov s hipertenzijo v Sloveniji mnogo bolj podobna in primerljiva z evropsko kot pa ameriško. V ZDA namreč skupina strokovnjakov, združenih v ti. JNC (Joint National Committee) že vrsto let redno objavljajo priporočila, kako zdraviti arterijsko hipertenzijo. V zadnjih letih je prišlo do razhajanja med Evropo in ZDA. V Evropi smo zgodaj doumeli, da je z obvladovanjem samo hipertenzije tveganje bolnika za srčnožilno obolevnost in umrljivost zaradi prisotnosti drugih dejavnikov tveganja še vedno prevelika. Potreben je celovit pristop, potrebna je globalna ocena tveganja bolnika in tudi zdravljenje mora biti usmerjeno v obvladovanje vseh dejavnikov tveganja. Ta koncept se je uveljavil tudi v zadnjih ESH/ESC smernicah, ki so bile objavljene v Journal of Hypertension.² Ker so se pojavile nekatere novosti pri obravnavi bolnikov z arterijsko hipertenzijo, smo se odločili, da jih temeljito pregledamo in jih prilagodimo našim bolnikom in razmeram.

Skupina za pripravo smernic

K pripravi Slovenskih smernic smo povabili strokovnjake različnih strok iz cele Slovenije. Takšna sestava skupine je zagotovilo, da bodo smernice odražale dejanske možnosti, ki jih imamo na različnih nivojih zdravstvenega varstva v Sloveniji, kot tudi morebitne lokalne posebnosti. Po drugi strani pa tako široko sestavljena skupina zagotavlja, da bo implementacija Smernic uspešnejša. K sodelovanju so bili povabljeni Rok Accetto, Aleš Blinc, Bruno Bucić, Mateja Bulc, Matija Cevc, Jana Brguljan-Hitij, Borut Čegovnik, Jurij Dobovišek, Primož Dolenc, Ljubica Gašparac, Tanja Gulič, Radovan Hojs, Orjana Hrvatin,

7

Daroslav Ivaškovič, Staša Kaplan-Pavlovčič, Matjaž Klemenc, Tomaž Kocjan, Borut Kolšek, Marija Mulej, Andreja Pernat, Marija Petek-Šter, Olga Pirc-Čerček, Barbara Salobir, Mojca Savnik-Iskra, Frančiška Škrabl-Močnik, Ksenija Tušek-Bunc, Jelka Zaletel-Vrtovec, Leopold Zonik, Aleš Žemva, Bojana Žvan.

Sklenili smo, da se bomo zbrali na usklajevalnem sestanku v prijetnem okolju in pripravili Slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije. Na usklajevalnem sestanku 24.10.2007 žal nismo bili prisotni vsi, upoštevali pa smo vse poslane pripombe (slika 1).



Slika 1. Del skupine za pripravo Smernic

Definicija in klasifikacija hipertenzije

Krvni tlak je dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni in gre za zvezno odvisnost vse do 115–110 mm Hg sistoličnega ter 75–70 mm Hg diastoličnega krvnega tlaka. To dejstvo je tudi razlog, da se sprašujemo o umestnosti izraza hipertenzija. Zaradi praktičnih razlogov pa še vedno govorimo o hipertenziji (previsokem krvnem tlaku) takrat, ko je ta enak ali višji od 140/90 mm Hg. Meja je torej arbitrarna. Tabela 1 kaže razvrstitev glede na višino krvnega tlaka.

Samo višina krvnega tlaka ni dovolj za oceno tveganja posameznika. Skladno z metodologijo Framinghamskih tabel tveganja in SCORE tabel je izdelana tudi stratifikacija srčnožilnega tveganja bolnika s hipertenzijo. Majhno, zmerno, veliko in zelo veliko tveganje predstavlja 10-letno tveganje za usodne in

Tabela 1. Definicija in razvrstitev krvnega tlaka (mm Hg).

razvrstitev	sistolični		diastolični
optimalen	< 120	in	< 80
normalen	120 – 129	in / ali	80 – 84
visoko normalen	130 – 139	in / ali	85 – 89
hipertenzija 1. stopnje	140 – 159	in / ali	90 – 99
hipertenzija 2. stopnje	160 – 179	in / ali	100 – 109
hipertenzija 3. stopnje	≥ 180	in / ali	≥ 110
izolirana sistolična hipertenzija	≥ 140	in	< 90

neusodne srčnožilne dogodke. Gre za “dodano tveganje”, kar pomeni, da je tveganje večje od povprečja (tabela 2).

Dejavniki, ki vplivajo na tveganje in s tem na prognozo so naštetih v tabeli 3.

Ob tem se moramo zavedati, da imajo takšne in podobne tabele tudi pomanjkljivosti. Ni upoštevano trajanje izpostavljenosti posameznim dejavnikom tveganja, pa tudi vsi dejavniki tveganja niso upoštevani, kot sta na primer stres in telesna neaktivnost.

Literatura

1. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003). Zdrav Vestn 2004,73: 507-17.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007; 25: 1105-87.

Tabela 2. Razvrstitev srčnožilnega tveganja

	normalen SKT 120–129 ali DKT 80–84	visoko normalen SKT 130–139 ali DKT 85–89	HT stopnja 1 SKT 140–159 ali DKT 90–99	HT stopnja 2 SKT 160–169 ali DKT 100–109	HT stopnja 3 SKT \geq 180 ali DKT \geq 110
drugi dejavniki tveganja, OO ali bolezen					
brez drugih dejavnikov tveganja	povprečno tveganje	povprečno tveganje	nizko dodatno tveganje	zmerno dodatno tveganje	visoko dodatno tveganje
1-2 dejavnika tveganja	nizko dodatno tveganje	nizko dodatno tveganje	zmerno dodatno tveganje	zmerno dodatno tveganje	zelo visoko dodatno tveganje
3 ali več dejavnikov tveganja, MS, OO ali SB	zmerno dodatno tveganje	visoko dodatno tveganje	visoko dodatno tveganje	visoko dodatno tveganje	zelo visoko dodatno tveganje
izražena srčnožilna ali ledvična bolezen	zelo visoko dodatno tveganje	zelo visoko dodatno tveganje	zelo visoko dodatno tveganje	zelo visoko dodatno tveganje	zelo visoko dodatno tveganje

HT – hipertenzija, OO – subklinična okvara organov, MS – metabolični sindrom; SB – sladkorna bolezen

Tabela 3. Dejavniki, ki vplivajo na prognozo

dejavniki tveganja	subklinična okvara organov
<ul style="list-style-type: none"> • višina SKT in DKT • pulzni tlak (pri starejših) • starost (M>55 let; Ž>65 let) • kajenje • dislipidemija <ul style="list-style-type: none"> – holesterol >5,0 mmol/L ali – LDL >3,0 mmol/L ali – HDL: M <1,0 mmol/L, Ž <1,3 mmol/L ali – trigliceridi >1,7 mmol/L • krvni sladkor na tešče 5,6-6,9 mmol/L • motena toleranca za glukozo • abdominalna debelost <ul style="list-style-type: none"> – obseg trebuha >94cm (M), 80cm (Ž) • družinska anamneza o prezgodnji SŽ bolezni (M <55 let, Ž <65 let) 	<ul style="list-style-type: none"> • EKG hipertrofija levega prekata (indeks Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm·ms) in/ali • ehokardiografska hipertrofija levega prekata (LVMI M ≥125 g/m², Ž ≥110 g/m²) • debelina intime-medije a. carotis (IMT >0,9 mm) ali prisotnost plakov • karotido-femoralna hitrost pulznega vala >12 m/s • blago zvišanje serumskega kreatinina: M: 115-133 μmol/L Ž: 107-124 μmol/L • nizka ocenjena glomerulna filtracija (<60 mL/min/1,73 m²) ali kreatininski očistek (<60 mL/min) • gleženjski indeks <0,9 • mikroalbuminurija 30-300 mg/24 ur ali razmerje albumin/kreatinin: >30 mg/g kreatinina
sladkorna bolezen	izražena srčnožilna ali ledvična bolezen
<ul style="list-style-type: none"> • glukoza na tešče ≥7,0 mmol/L ob večkratnih meritvah, ali • glukoza postprandialno >11,0 mmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> • možganskožilna bolezen: ishemični infarkt; možganska krvavitev; tranzitorna ishemična ataka • srčna bolezen: miokardni infarkt; angina pektoris; koronarna revaskularizacija; srčno popuščanje • ledvična bolezen: diabetična ledvična bolezen; ledvična insuficienca (serumski kreatinin M >133, Ž >124 μmol/L); proteinurija (>300 mg/24 h) • bolezen perifernih arterij • napredovala retinopatija: krvavitve, eksudati, edem papile

DIAGNOSTIKA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Primož Dolenc

Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Uvod

V letošnjem letu so bile na 17. evropskem srečanju o hipertenziji v Milanu (15.–19.6.2007) sprejete nove Smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2007, ki jih je pripravila delovna skupina Evropskega združenja za hipertenzijo in Evropskega kardiološkega združenja.^{1,2} Na usklajevalnem sestanku 24.10.2007 smo zdravniki različnih strok uskladili Slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2007. V prispevku je predstavljen povzetek diagnostike arterijske hipertenzije.

Z diagnostiko hipertenzije želimo:

- ugotoviti višino krvnega taka
- ugotoviti sekundaren razlog hipertenzije
- oceniti celokupno srčnožilno tveganje, s tem, da ugotavljamo druge dejavnike tveganja, okvare organov in spremljajoče bolezni ali dodatna klinična stanja.

Diagnostika obsega:

- ponavljanje meritev krvnega tlaka
- anamnezo
- klinični pregled
- laboratorijske in druge preiskave.

Nekatere preiskave so del rutinske obdelave pri vseh preiskovancih z zvišanim krvnim tlakom; nekatere preiskave so priporočene in se jih uporablja pri večini preiskovancev v razvitih zdravstvenih sistemih po Evropi; nekatere so indicirane samo na podlagi ugotovitev osnovnega pregleda ali glede na klinične okoliščine pri bolniku.

Tabela 1. Meritev krvnega tlaka.

-
- pred meritvijo krvnega tlaka naj bolnik nekaj minut počiva v mirnem prostoru
 - izmerite vsaj 2 meritvi s presledkom 1-2 minut, in dodatne, če se vrednosti izraziteje razlikujeta
 - uporabite primerno velikost manšete: najpogosteje standardno velikost manšete (široka 12-13 cm in dolga 35 cm), imejte pa tudi veliko in majhno za ustrezno velikost nadlahti. Pri otrocih uporabite malo manšeto
 - manšeta mora biti v višini srca, ne glede na bolnikov položaj
 - za določitev sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka uporabite fazo I (pojav) in V (izginotje) korotkowovih tonov
 - pri prvem pregledu izmerite krvni tlak na obeh nadlahteh, da bi ugotovili morebitne razlike zaradi periferne žilne bolezni. Upoštevajte meritve, ki so višje
 - krvni tlak izmerite stoje po 1 in 5 minutah stanja pri starejših preiskovancih, bolnikih s sladkorno boleznijo in v okoliščinah, kjer je posturalna hipotenzija pogosta, ali nanjo sumite
 - izmerite srčni utrip s palpacijo (vsaj 30 s) po drugi meritvi sede
-

Merjenje krvnega tlaka

Za meritve krvnega tlaka je značilna velika spontana spremenljivost v samem dnevu in med dnevi, meseci in letnimi časi. Zato bi morala diagnoza hipertenzije temeljiti na več meritvah krvnega tlaka, ki jih izmerimo ob več priložnostih v določenem časovnem obdobju. Če je krvni tlak le rahlo zvišan, je primerno obdobje za ponavljanje meritev nekaj mesecev, da čimbolj natančno določimo bolnikov »običajni« krvni tlak. Če ima po drugi strani bolnik izraziteje zvišan krvni tlak, očitne znake prizadetosti organov zaradi hipertenzije, ali visoko oz. zelo visoko tveganje za srčnožilne bolezni, bi morali ponavljati meritve v krajših časovnih obdobjih (tednih ali dnevih). Na splošno bi morala diagnoza hipertenzije sloneti na vsaj 2 meritvah krvnega tlaka ob vsakem obisku pri vsaj 2 do 3 obiskih; ob posebej resnih okoliščinah bi zadoščali le meritvi ali meritve pri enem obisku. Krvni tlak lahko izmeri zdravnik, medicinska sestra ali tehnik v ordinaciji ali v ambulanti (krvni tlak v ordinaciji), bolnik ali njegov sorodnik doma ali samodejni merilnik v 24 urah.

Krvni tlak v ordinaciji

Krvni tlak lahko izmerimo z živosrebrnim sfigmomanometrom – njegovi sestavni deli morajo biti primerno vzdrževani (gumijaste cevke, ventili, količina

Tabela 2. Neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka in meritve krvnega tlaka doma

čeprav meritve v ordinaciji uporabljamo kot najbolj merodajne, bi morali posebej premisliti o neinvazivnem 24-urnem merjenju krvnega tlaka, če:

- opažamo precejšnjo spremenljivost krvnega tlaka med obiskom ali zaporednih obiskih bolnika
- ugotavljamo visok krvni tlak v ordinaciji pri bolnikih, ki imajo nizko tveganje za srčnožilne bolezni
- je izrazita razlika med meritvami v ordinaciji in doma
- sumimo na odporno (rezistentno, refraktarno) hipertenzijo
- sumimo na hipotenzivna obdobja, posebej pri starejših bolniki in pri bolnikih s sladkorno boleznijo
- je pri nosečnici krvni tlak v ordinaciji zvišan in sumimo na preeklampsijo

samomeritve krvnega tlaka doma so klinično dragocene in so prognostično pomembne. Samomeritve spodbujamo, da bi:

- dobili natančnejše podatke o znižanju krvnega tlaka pred naslednjim odmerkom in glede na učinkovanje zdravil v celem obdobju med odmerki
- izboljšali bolnikovo vztrajanje na predpisanem zdravljenju
- izključili dvome o tehnični zanesljivosti / zunanjih okoliščinah pri neinvazivnem 24-urnem merjenju krvnega tlaka

samomeritve krvnega tlaka doma odsvetujemo, če

- povzročajo pri bolnikih zaskrbljenost
- imajo za posledico, da bolnik sam spreminja shemo zdravljenja

normotenzivne vrednosti pri meritvah v ordinaciji in pri samomeritvah se razlikujejo (tabela 3)

živega srebra, itd.) (tabela 1). Lahko uporabimo tudi druge neinvazivne merilnike (avskultatorni ali oscilometrični polavtomatski merilniki). Njihova uporaba bo vse pomembnejša zaradi vse strožjega opuščanja živega srebra v medicinske namene. Te merilnike bi morali ocenjevati s standardiziranimi protokoli in njihovo natančnost občasno preverjati z živosrebrnimi vrednostmi.³

Neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka

Nekateri samodejni merilniki krvnega tlaka (predvsem oscilometrični) omogočajo preiskovancu večino običajnih aktivnosti. Z njimi dobimo podatke o 24-urnem povprečju krvnega tlaka, podobno kot v omejenih obdobjih, npr. podnevi, ponoči ali zjutraj. Ti podatki niso zamenjava za podatke iz konvencionalnih meritev krvnega tlaka, ampak pomembno klinično dopolnilo (tabela 2). Presečne in prospektivne raziskave so pokazale, da ima krvni tlak v ordinaciji omejeno povezavo z 24-urnim krvnim tlakom, oz. z vrednostmi, ki se

pojavnjajo pri vsakodnevnih okoliščinah.⁴ Te raziskave so tudi prikazale, da se 24-urno povprečje krvnega tlaka in njegovo spreminjanje z zdravljenjem bolje ujema s posledicami na organih kot krvni tlak v ordinaciji. 24-urno povprečje krvnega tlaka se bolje ujema s srčnožilnimi dogodki in bolje napoveduje srčnožilno tveganje kot krvni tlak v ordinaciji pri zdravljenih in nezdravljenih bolnikih s hipertenzijo. 24-urno merjenje krvnega tlaka (NMKT) natančneje prikaže znižanje krvnega tlaka pri zdravljenju zaradi večje ponovljivosti preiskave in odsotnosti ali zanemarljivega učinka »bele halje« in placeba. Čeprav lahko pridobimo večjo natančnost z večjim številom meritev v ordinaciji, je NMKT uporabno v diagnostiki hipertenzije in pri spremljanju zdravljenja z različnimi intervali preiskave. Moramo se potruditi, da preiskava traja 24 ur, da pridobimo podatke o krvnem tlaku podnevi in ponoči, razliko med obema ter jutranji porast in spremenljivost krvnega tlaka. Krvni tlak ponoči ima boljšo napovedno vrednost kot krvni tlak podnevi.^{5,6}

Bolniki, pri katerih krvni tlak ponoči ne upada (»non-dippers«) imajo večjo pogostnost okvar organov in slabšo prognozo.⁷ Srčnožilni in možganskožilni zapleti so najpogostejši zjutraj, kar bi bilo lahko posledica izrazitega naraščanja krvnega tlaka zjutraj po zburanju, podobno kot povečane agregabilnosti trombocitov, zmanjšane fibrinolitično aktivnosti in aktivacije simpatičnega živčevja.

Pri NMKT bi morali biti pozorni, da:⁸

- uporabljamo merilnik z ustrezno oceno po mednarodnih priznanih protokolih
- uporabimo primerno veliko manšeto in na začetku preiskave s sfigmomanometrom preverimo ujemanje meritev – razlike naj bi bile manjše od 5 mm Hg
- je samodejno spuščanje zraka iz manšete pod 2 mm Hg/s
- se bolnik med preiskavo izogiba velikih naporov in naj ima nadlaket iztegnjen in z njim miruje v času merjenja
- povprašamo preiskovanca o neobičajnih dogodkih in trajanju in kakovosti spanja
- preiskavo ponovimo, če je uspešnost meritev <70%
- so povprečja neinvazivnega 24-urnega krvnega tlaka nekaj mm Hg nižja od meritev v ordinaciji (tabela 3)

Tabela 3. Razmejitev krvnega tlaka (mm Hg) za potrditev hipertenzije pri različnih metodah meritev krvnega tlaka

	sistolični KT	diastolični KT
ordinacija	140	90
24-urno povprečje	125–130	80
podnevi	130–135	85
ponoči	120	70
doma	130–135	85

- bi morala klinična ocena sloneti predvsem na povprečjih meritev – 24-urnem, dnevnem in nočnem.

Samomeritve krvnega tlaka doma

Samomeritve krvnega tlaka ne morejo prikazati tako podrobnih podatkov o krvnem tlaku kot NMKT. Lahko pridobimo vrednosti ob različnih dnevih v okoliščinah, ki so blizu vsakdanjemu življenju. Povprečja meritev nekaj dni imajo nekatere prednosti, podobno kot NMKT – v primerjavi z meritvami v ordinaciji pri samomeritvah ni večjega učinka bele halje, meritve so bolj ponovljive in bolj napovedujejo prisotnost in napredovanje okvar na organih in tveganje za srčnožilne dogodke.^{9,10} Meritve krvnega tlaka doma lahko zato uporabljamo pred in med zdravljenjem tudi, ker ta relativno poceni preiskava lahko izboljša vztrajanje bolnika pri zdravljenju.¹¹

Ko svetujemo samomeritve krvnega tlaka, upoštevamo naslednja priporočila:⁸

- svetujemo nakup naprav, ki so ustrezno neodvisno ocenjene kot kvalitetne. Le redki merilniki na podlaktu so ustrezni – če ga bolnik uporablja, naj ima podlaket v višini srca
- polavtomatski merilniki so primernejši od živosrebrnih
- bolnik naj si izmeri krvni tlak sede po nekaj minutah počitka, po možnosti zjutraj in zvečer. Bolnika poučimo, da lahko izmerjene vrednosti nihajo zaradi običajne spremenljivosti krvnega tlaka
- bolnik naj si ne meri krvnega tlaka prepogosto. Krvni tlak naj bo izmerjen pred jemanjem zdravil, da pridobimo podatke o trajanju učinka zdravil
- normalne vrednosti samomeritev so nižje kot pri meritvah v ordinaciji (tabela 3)
- bolnik naj prejme jasna navodila kako naj ustrezno dokumentira vrednosti meritev in naj se izogiba samostojnih sprememb pri zdravljenju

Hipertenzija bele halje

Pri nekaterih preiskovancih je krvni tlak v ambulantni vztrajno zvišan, medtem ko so NMKT ali samomeritve krvnega tlaka normotenzivne. Temu pojavu rečemo »hipertenzija bele halje« ali »hipertenzija v ordinaciji«. Drugačen pojav je »učinek bele halje«, kjer se razlika pri začetnih meritvah NMKT ne ujema s porastom krvnega tlaka v ordinaciji zaradi vznemirjenja ob prisotnosti zdravnika ali medicinske sestre.¹² Pogostnost hipertenzije bele halje je lahko do 15% v splošni populaciji in kar do 30% posameznikov, ki imajo postavljeno diagnozo hipertenzije. Tveganje za srčnožilne zaplete je v tej populaciji vmesno, med normotenzivnimi in hipertenzivnimi posamezniki. Hipertenzija bele halje je pogostejša pri preiskovancih, ki imajo ugotovljeno blago hipertenzijo, pri ženskah, pri starejših, nekadilcih, kjer je bila hipertenzija ugotovljena pred kratkim in ko je na voljo manj meritev v ordinaciji.⁸ Skupina s hipertenzijo bele halje pri NMKT ni povsem enaka kot pri samomeritvah krvnega tlaka.¹³

Ko ugotovimo hipertenzijo bele halje, je potrebno preveriti dejavnike tveganja in morebitno okvaro organov. Zdravila uvajamo, če ugotovimo okvaro organov ali visoko tveganje za srčnožilne zaplete, pri vseh preiskovancih pa spremembo življenjskega stila.

Prikrita hipertenzija

Obraten pojav kot je hipertenzija bele halje imenujemo »normotenzija bele halje« ali »prikrita hipertenzija«. Pogostnost v populaciji je podobna kot pri hipertenziji bele halje. Ocenjujemo, da bi lahko med normotenzivnimi preiskovancev 1 od 7–8 lahko sodil v to kategorijo. Ti posamezniki imajo pogostejšo okvaro organov kot običajno in večjo pogostnost metaboličnih dejavnikov tveganja kot ljudje, s »pravim« normotenzivnim krvnim tlakom.¹³

NMKT in samomeritve krvnega tlaka lahko nudijo koristne dodatne podatke, tudi če v ordinaciji ne opazamo očitno zvišanega krvnega tlaka, posebej pri preiskovancih, ki imajo več dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni in z okvarami na organih.

Krvni tlak med fizičnimi in laboratorijskimi obremenitvami

Preiskovanca lahko obremenimo z različnimi obremenitvami: dinamičnimi ali statičnimi, fizično pasivnimi (testiranje s hladom, »cold pressor test«) ali mentalnimi (matematični, tehnični ali odločitveni preizkusi) ter ocenjujemo odziv krvnega tlaka. Vse obremenitve zvišujejo krvni tlak.

Raziskave niso zanesljivo prikazale neodvisnih povezav, da bi poraščanje krvnega tlaka med obremenitvami napovedovale hipertenzijo v prihodnosti ali okvaro organov. Ne smemo tudi pozabiti, da neinvazivno merjenje krvnega tlaka med obremenitvijo nudi le podatke o sistoličnem krvnem tlaku, in da so meritve bistveno manj natančne kot v mirovanju.

Družinska in osebna anamneza

Družinska anamneza naj bo natančna, s poudarkom na hipertenziji, sladkorni bolezni, dislipidemiji, prezgodnji koronarni srčni bolezni, možganski kapi, periferni žilni bolezni ali ledvični bolezni.

Osebna anamneza naj vsebuje:

- trajanje in prejšnjo višino krvnega tlaka
- družinsko zgodovino ali simptome, ki nakazujejo sekundarni vzrok hipertenzije: družinska anamneza ledvične bolezni (policistične ledvice), ledvična bolezen, vnetja sečil, hematurija, zloraba analgetikov (parenhimska ledvična bolezen), napadi znojenja, glavobola, anksioznosti, palpitacij (feokromocitom), napadi mišične oslabiljenosti in krči (aldosteronizem)
- vnos zdravil ali snovi, ki zvišujejo krvni tlak (likviricija, nosne kapljice, kokain, amfetamini, peroralni kontraceptivi, steroidi, nesteroidna protivnetna zdravila, eritropoetin, ciklosporin)
- osebni stil, kot je vnos maščob (posebej živalskega izvora), kuhinjske soli, alkohola, kajenje (količinsko), fizična aktivnost, povečanje telesne mase od zgodnjih odraslih let
- zgodovino ali simptome koronarne bolezni, srčnega popuščanja, možganskožilne ali periferne žilne bolezni, ledvične bolezni, sladkorne bolezni, protina, dislipidemije, astme ali katerokoli pomembne bolezni in zdravila za zdravljenje stanj:
- prejšnjo antihipertenzivno terapijo, njeno učinkovitost in neželene učinke
- osebne, družinske ali okoliške dejavnike, ki bi lahko vplivali na krvni tlak, srčnožilno tveganje, tako kot na potek in izid zdravljenja
- bolnika ali njegovega partnerja povprašamo o smrčanju, ki je lahko znak sindroma nočne apneje in povečanega srčnožilnega tveganja.

Tabela 4. Znaki za sekundarno hipertenzijo, okvaro organov in visceralno debelost

znaki, ki nakazujejo sekundarno hipertenzijo in okvare organov
<ul style="list-style-type: none">• značilnosti Cushingovega sindroma• kožne spremembe v sklopu nevrofibromatoze (feokromocitom)• palpacija povečanih ledvic (policistične ledvice)• avskultacija žilnega šuma v trebuhu (renovaskularna hipertenzija)• avskultacija prekordialnega šuma ali šuma v prsnem košu (koarktacija ali bolezen aorte)• oslabljeni in zakasneni femoralni pulzi in znižan femoralni krvni tlak (koarktacija ali bolezen aorte)
znaki okvare organa
<ul style="list-style-type: none">• možgani: žilni šum nad vratnimi arterijami, motorične ali senzorične okvare• mrežnica: fundoskopske spremembe• srce: mesto in značilnost srčnega iktusa, nepravilen srčni ritem, prekatni galop, poki nad pljuči, periferne otekline• periferne arterije: odsotnost, oslabljeni ali asimetrični pulzi, hladne okončine, ishemične kožne spremembe• vratne arterije: sistolični šumi
visceralna debelost
<ul style="list-style-type: none">• telesna teža• povečan obseg trebuha (stoje) M: >94 cm; Ž: >80 cm• povečan indeks telesne mase: [telesna teža (kg)] / [višina (m)]²• prekomerna telesna teža $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; debelost $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Klinični pregled

Poleg krvnega tlaka bi morali natančno izmeriti tudi srčni utrip (štetje pulza vsaj 30 s ali več pri aritmiji), ker je lahko vztrajno povišan utrip lahko znak večjega tveganja, povečane simpatične ali pomanjšane parasimpatične aktivnosti, ali srčnega popuščanja. Klinični pregled naj bo usmerjen v iskanje dodatnih dejavnikov tveganja, npr. v znake, ki nakazujejo sekundarno hipertenzijo in iskanje okvare organov. Obseg trebuha izmerimo pri bolniku stoje, izmerimo bolnikovo telesno težo in višino za izračun indeksa telesne mase (ITM) s standardno enačbo (tabela 4).

Laboratorijske preiskave

Z laboratorijskimi preiskavami želimo preveriti dodatne dejavnike tveganja, možnost sekundarne hipertenzije in odsotnost ali prisotnost okvare organov. Pri preiskavah napredujemo od najbolj enostavnih k bolj zapletenim. Čim mlajši je bolnik, čim višji je krvni tlak in čim hitreje se je razvila hipertenzija, tem bolj podrobna bi morala biti diagnostična obdelava (tabela 5).

Iskanje subklinične okvare organov

Subklinična okvara organov je pomembna vmesna stopnja v nastajanju žilne bolezni in ključni del celotnega srčnožilnega tveganja, zato je treba skrbno iskati znake prizadetosti organov, z ali brez krvnega tlaka:

- mikroalbuminurija je povezana s povečano incidenco srčnožilnih bolezni, ne samo pri sladkorni bolezni, ampak tudi brez nje. Enako je bilo dokazano za koncentracije beljakovin pod pragom, določenim za mikroalbuminurijo^{14,15}
- hipertrofija levega prekata in povečano razmerje debeline intime in medije je veliko pogostejše, če delamo ultrazvočne preiskave v primerjavi z rutinskimi preiskavami pri bolnikih s hipertenzijo¹⁶
- retrospektivne analize prospektivnih raziskav so dokazale, da zmanjšanje proteinurije in hipertrofije levega prekata zmanjša incidenco srčnožilnih dogodkov. To opažanje nas napeljuje na preverjanje okvar na organih, ne le da ovrednotimo skupno srčnožilno tveganje, ampak da preverjamo tudi zaščito, ki jo nudi zdravljenje.¹⁷

Srce

Elektrokardiografija bi morala biti del rutinske ocene bolnikov z zvišanim krvnim tlakom. S preiskavo ugotavljamo hipertrofijo levega prekata (HLP), vzorec »obremenitve«, ishemijo in aritmijo. Ehokardiografija je koristna v okoliščinah, kjer želimo z večjo zanesljivostjo preveriti možnost HLP. S preiskavo lahko ugotovimo različne geometrične vzorce hipertrofije, s tem da ima koncentrična HLP najslabšo prognozo.¹⁸ S transmitralno dopplersko preiskavo ocenimo diastolično funkcijo.¹⁹

Dodatne preiskave srca (MRI, scintigrafske preiskave, obremenitveno testiranje in koronarna angiografija) so primerne za posebne indikacije. Rentgenska slika prsnega koša je lahko koristna kot dodatna metoda za oceno dispneje oz. pri diagnostiki velikih intratorakalnih žil ali pljučnega žilja. Na splošno pa je

Tabela 5. Laboratorijske preiskave

rutinske preiskave

- krvni sladkor na tešče
- serumski celokupni holesterol
- serumski LDL holesterol
- serumski HDL holesterol
- serumski trigliceridi na tešče
- serumski kalij
- serumska sečna kislina
- serumski kreatinin
- ocenjeni kreatininski očistek (enačba po Cockcroft-Gaultu) ali glomerulna filtracija (enačba MDRD)
- hemoglobin in hematokrit
- urinski izvid (dopolnjeno z mikroalbuminurijo s testnim lističem in pregledom sedimenta)
- elektrokardiogram

priporočene preiskave

- ehokardiogram
- ultrazvok vratnih arterij
- proteinurija kvantitativno (če je testni listič pozitiven)
- gleženjski indeks
- pregled očesnega ozadja
- glukozni tolerančni test (če je krvni sladkor na tešče >5,6 mmol/L)
- samomeritve in 24-urno merjenje krvnega tlaka
- hitrost pulznega vala (če je preiskava dosegljiva)

razširjena diagnostika (specialistična obdelava)

- nadaljnje preiskave možganskih, srčnih, ledvičnih in žilnih okvar. Obvezno pri zapleteni hipertenziji
- iskanje sekundarne hipertenzije, ko tako nakazujejo anamneza, klinični pregled ali rutinske preiskave:
 - določanje renina, aldosterona, kortikosteroidov, kateholaminov, v plazmi in/ali urinu; arteriografija; ultrazvok ledvic in nadledvičnic; računalniška tomografija; magnetno resonančno slikanje

rentgensko slikanje prsnega koša zastarela metoda za diagnostiko hipertenzivne srčne bolezni.

Krvne žile

Ultrazvočno preiskavo vratnih arterij naredimo, ko želimo preveriti hipertrofijo žilne stene ali asimptomatsko aterosklerozo. Razmerje debeline intime in medije

(IMT) na skupni vratni arteriji je povečano pri vrednostih $>0,9$ mm. Znižana vrednost gleženjskega indeksa ($<0,9$) potrjuje napredovalo periferno arterijsko bolezen.

Z metodo hitrosti pulznega vala lahko preverimo togost velikih arterij, ki vodi v izolirano sistolično hipertenzijo pri starejših. Metoda bo verjetno zelo uporabna, ko bo lažje dosegljiva. Uvajamo jo na našem kliničnem oddelku. Trenutno veljavna mejna vrednost (>12 m/s) je konzervativna ocena pomembnih sprememb v delovanju aorte pri bolnikih s hipertenzijo srednjih let.¹

Ledvice

Diagnoza ledvične okvare zaradi hipertenzije temelji na povečanem izločanju albumina v urinu. Ledvično funkcijo sedaj ocenjujemo s skrajšano enačbo MDRD.²⁰ Vrednosti <90 mL/min/1,73 m² kažejo na kronično ledvično bolezen 2. stopnje, <60 mL/min/1,73 m² kažejo na kronično ledvično bolezen 3. stopnje, <30 mL/min/1,73 m² 4. stopnje in <15 mL/min/1,73 m² 5. stopnje.²¹

Druga enačba po Cockcroft-Gaultu je ocena kreatininskega očistka. Ta enačba je natančna v območju >60 mL/min, vendar precenjuje kreatininski očistek pri kronični ledvični bolezni 3. do 5. stopnje.²¹

Obe enačbi pomagata ugotoviti blago okvaro ledvičnega delovanja tudi pri vrednostih serumskega kreatinina, ko je le-ta še v normalnem območju. Rahlo zvišanje serumske koncentracije kreatinina (do 20%) se včasih pojavi pri uvajanju ali intenziviranju antihipertenzivnega zdravljenja, vendar tega ne bi smeli ocenjevati kot znak poslabševanja ledvične funkcije.²² Pri nezdravljenih bolnikih s hipertenzijo pogosto opazamo hiperurikemijo (posebej pri preeklampsiji), ki ravno tako sovпада z zmanjšanim pretokom krvi v ledvicah in nefrosklerozo. Proteinurijo bi morali iskati s testnimi lističi pri vseh bolnikih s hipertenzijo. Če je le-ta negativna, bi morali preveriti še mikroalbuminurijo iz enkratnega urinskega vzorca in jo določiti glede na količino izločenega kreatinina.

Fundoskopija

Pregled očesnega ozadja je primeren le pri hudi hipertenziji. Blage spremembe na mrežnici so v veliki meri nespecifične, povedne so pri mladih preiskovancih. Krvavitve, eksudate in edem papile najdemo le pri hudi hipertenziji in se ujemajo s povečanim srčnožilnim tveganjem.²³

Možgani

Tihi možganski infarkti, lakunarni infarkti, mikrokrvavitve in lezije v beli možganovini niso redki v splošni populaciji in so še pogostejši z naraščajočo starostjo in pri bolnikih s hipertenzijo.²⁴ Spremembe so povezane s povečanim tveganjem za možgansko kap, kognitivnim upadanjem in demenco. Ugotavljamo jih z magnetno resonančnim slikanjem in računalniško tomografijo. Zaradi slabše dosegljivosti in cene teh preiskav, jih ne moremo uporabljati v večji meri. Pri starejših bolnikih s hipertenzijo lahko kognitivni testi pomagajo pri ugotavljanju začetnega poslabševanja delovanja možganov.²⁵

Literatura

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-87.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J* 2007; 28: 1462-1536.
3. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001; 322: 531-6.
4. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1755-63.
5. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
6. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83.
7. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
8. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
9. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83.
10. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801-7.

11. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10: 58–67.
12. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9: 209-15.
13. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.
14. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
15. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
16. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307-14.
17. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-9.
18. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731-8.
19. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
20. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84-93.
21. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
22. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
23. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153-9.
24. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274-82.
25. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-6.

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Jurij Dobovišek

Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Priporočila za zdravljenje arterijske hipertenzije se v primerjavi z zadnjimi slovenskimi smernicami iz leta 2003¹ ne spreminjajo v veliki meri. Na podlagi nekaterih novih spoznanj, ki so jih prinesle intervencijske raziskave objavljene po letu 2003, pa se le zdi potrebno nekatere stvari spremeniti oziroma prilagoditi. V tem smislu so pripravljene tudi nove smernice Evropskega združenja za hipertenzijo in Evropskega združenja za kardiologijo.²

Cilj zdravljenja ostaja nespremenjen. Gre za dolgoročno in kar največje možno zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi srčnožilnih in ledvičnih bolezni. To zahteva tako čim bolj uspešen nadzor krvnega tlaka kot tudi vseh drugih spremenljivih dejavnikov tveganja ter odpravljanje oziroma zdravljenje že nastalih posledičnih okvar in kliničnih bolezni organov. Pri vseh bolnikih je treba poizkušati doseči krvni tlak pod 140/90 mm Hg oziroma nižjega, če bolnik nižji krvni tlak prenaša. Pri bolnikih z velikim ali zelo velikim tveganjem za srčnožilne zaplete je treba krvni tlak znižati pod 130/80 mm Hg. To so bolniki s sladkorno boleznijo, ledvično okvaro z ali brez proteinurije in bolniki po miokardnem infarktu ali možganski kapi. Doseganje omenjenih ciljnih vrednosti krvnega tlaka je zelo pogosto težko zlasti pri starejših bolnikih, diabetikih in tistih s klinično srčnožilno boleznijo. Zato je treba začeti z nadzorom krvnega tlaka dovolj zgodaj, še preden postane okvara organov očitna.

Vsem bolnikom s hipertenzijo priporočamo izboljšanje njihovega življenjskega sloga. Ti ukrepi morajo biti pri naraščanju tveganja bolj intenzivni. Vzporedna uporaba antihipertenzijskih zdravil je odvisna od ocene tim. dodatnega srčnožilnega tveganja. Če ocenimo, da je tveganje veliko ali zelo veliko, moramo brez odlašanja bolniku resno svetovati in ga po potrebi tudi prepričati, da se odloči tudi za začetek zdravljenja z zdravili. To je potrebno zaradi preprečevanja škode in kasneje lažjega nadzora bolezni. Splošno je znano, da bolniki s hipertenzijo v veliki večini dolgoročno nezadovoljivo izvajajo ukrepe izboljšanja življenjskega sloga. Zato pri zmernem tveganju nima pomena odlagati uporabe zdravil za več kot nekaj tednov oziroma pri majhnem tveganju dlje kot nekaj mesecev, saj okvara organov pri zvišanem krvnem tlaku ves čas

neustreznega nadzora neovirano nastaja oziroma napreduje. Tabela 1 podrobno prikazuje začetek zdravljenja hipertenzije.

Izboljšanje življenjskega sloga

Na tem področju ni v primerjavi s smernicami iz leta 2003 nič bistveno novega. Velja spomniti, da so nefarmakološki ukrepi zelo pomembni za nadzor hipertenzije. Samo z njimi večinoma lahko nadzorujemo blago zvišan krvni tlak (stopnja 1), po drugi strani pa brez njih tudi z vsemi razpoložljivimi antihipertenzijskimi zdravili ni mogoče dolgoročno uspešno nadzorovati hude hipertenzije (stopnja 3). Žal, nasprotno kot za večino zdravil, ni dokazov, da bi samo z njimi lahko pomembno zmanjšali srčnožilne zaplete pri bolnikih s hipertenzijo, saj ustrezne raziskave niso bile izpeljane. Zato je treba uspešnost nadzora krvnega tlaka samo z nefarmakološkemu ukrepi dokaj intenzivno nadzorovati in pravočasno intervenirati z zdravili.

Farmakološko zdravljenje arterijske hipertenzije

Z antihipertenzijskimi zdravili začnemo zdraviti bolnika s hipertenzijo, kadar njegovo tveganje za srčnožilne zaplete ocenimo kot veliko ali zelo veliko. Pri takšni oceni z uvajanjem zdravil ne smemo odlašati.

Že huda hipertenzija (stopnja 3), to je krvni tlak 180 in/ali 110 mm Hg ali več, pomeni sama po sebi veliko tveganje. Enako je na drugi strani pri visoko normalnem krvnem tlaku (130–139 in/ali 85–89 mm Hg) in tremi dodatnimi dejavniki tveganja ali značilno hipertenzijsko okvaro vsaj enega organa ali presnovnim sindromom ali sladkorno boleznijo. Prisotnost klinične bolezni povezane s hipertenzijo pomeni zelo veliko tveganje ne glede na krvni tlak.

Glavna korist antihipertenzijskega zdravljenja je odvisna od znižanja krvnega tlaka. Koristi, ki niso odvisne od znižanja krvnega tlaka, ugotovili ali domnevali pa so jih v nekaterih raziskavah, so v veliki meri za klinično prakso malo uporabne. Še vedno so predvsem predmet teoretičnih razprav in marketinških pristopov proizvajalcev zdravil.

Za začetek zdravljenja pridejo v poštev antihipertenzijska zdravila iz petih farmakoloških skupin: diuretiki, blokatorji receptorjev beta, kalcijevi antagonisti, zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji receptorjev angiotenzina. Zdravila iz teh skupin namreč ob učinkovitem znižanju krvnega tlaka dokazano zmanjšajo srčnožilno obolenost in umrljivost. Praviloma ta

Tabela 1. Začetek antihipertenzijskega zdravljenja.

krvni tlak (mm Hg)					
	visoko normalen SKT 130–139 ali DKT 85–89	HT stopnja 1 SKT 140–159 ali DKT 90–99	HT stopnja 2 SKT 160–169 ali DKT 100–109	HT stopnja 3 SKT \geq 180 ali DKT \geq 110	
drugi dejavniki tveganja, OO ali bolezen	normalen SKT 120–129 ali DKT 80–84	HT stopnja 1 SKT 140–159 ali DKT 90–99	HT stopnja 2 SKT 160–169 ali DKT 100–109	HT stopnja 3 SKT \geq 180 ali DKT \geq 110	
brez drugih dejavnikov tveganja	brez intervencije za KT	brez intervencije za KT	spremembe življenjskega stila nekaj tednov, nato zdravila, če KT ni urejen	spremembe življenjskega stila nekaj tednov, nato zdravila, če KT ni urejen	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj
1-2 dejavnika tveganja	spremembe življenjskega stila	spremembe življenjskega stila nekaj tednov, nato zdravila, če KT ni urejen	spremembe življenjskega stila nekaj tednov, nato zdravila, če KT ni urejen	spremembe življenjskega stila	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj
3 ali več dejavnikov tveganja, MS, OO ali sladkorna bolezen	spremembe življenjskega stila	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj
sladkorna bolezen	spremembe življenjskega stila	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj
izražena srčnožilna ali ledvična bolezen	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj	spremembe življenjskega stila + zdravila takoj

KT – krvni tlak, HT – hipertenzija, OO – subklinična okvara organov, MS – metabolični sindrom

zdravila uporabljamo v monoterapiji in v raznih kombinacijah. Pri večini bolnikov je za uspešen nadzor krvnega tlaka treba poseči po kombinacijskem zdravljenju, tako da je pojem zdravila prve izbire najpogosteje povsem akademski.

Izbira antihipertenzijskega zdravila naj bo prilagojena konkretnemu bolniku. Pri izbiri monoterapije ali kombinacij je treba upoštevati naslednje:

- predhodne dobre ali slabe izkušnje bolnika s farmakološko skupino, iz katere nameravamo izbrati zdravilo
- učinek zdravil na druge srčnožilne dejavnike tveganja v odvisnosti od stopnje tveganja pri bolniku
- prisotnost subkliničnih okvar organov, klinične srčnožilne bolezni, ledvične bolezni ali sladkorne bolezni, ki morda zahteva bolj ciljano izbiro zdravil
- prisotnost drugih bolezenskih stanj, ki lahko omejujejo uporabo zdravil iz določenih farmakoloških skupin
- možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih bolnik prejema zaradi drugih bolezni
- ceno zdravil za plačnika, vendar cena zdravljenja ne sme prevladati nad učinkovitostjo, prenašanjem in zaščito posameznega bolnika; pri izbiri zdravil(a) so koristni rezultati objektivnih farmakoeekonomskih analiz v državi, ni pa primerno tovrstnih rezultatov pridobljenih v tujini prenašati v lastno okolje.

Ves čas je treba spremljati neželene učinke zdravil, ker so najpogostejši vzrok slabega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju. Farmakološke skupine antihipertenzijskih zdravil se precej razlikujejo tako po pogostnosti kot po specifičnosti neželenih učinkov. Praviloma so novejša zdravila ob enaki učinkovitosti vsaj nekoliko varnejša.

Učinek na krvni tlak izbranih zdravil naj traja 24 ur. To lahko preverjamo z merjenjem krvnega tlaka doma ali z ambulatorno monitorizacijo. Prednost pri izbiri imajo zdravila, ki pri odmerjanju enkrat na dan učinkovito znižajo krvni tlak vseh 24 ur. Enostavno zdravljenje izboljša sodelovanje bolnika.

Več raziskav je v zadnjem desetletju potrdilo, da blokator receptorjev beta atenolol zlasti v kombinaciji s tiazidnim diuretikom ni primeren za bolnike s hipertenzijo, ki imajo tudi presnovne dejavnike tveganja. Več je bilo tudi nove

sladkorne bolezni. Ker je večina bolnikov v teh raziskavah prejela omenjeno kombinacijo in le kakšna desetina eno zdravilo, je praktično nemogoče razlikovati med »prispevkom« posameznih zdravil. Nejasno ostaja tudi, ali isto kot za atenolol velja tudi za bolj kardioselektivni bisoprolol in za vazodilatacijske blokatorje beta kot nebivolol in karvedilol, saj ta zdravila v tem pogledu niso bila preizkušena. Za tiazidne in njim podobne diuretike je že dolgo znano, da imajo od odmerka večjega od 12,5 mg hidroklorotiazida ali ekvivalentnega odmerka drugega tovrstnega diuretika, neugodne učinke na krvne lipide in glukozo. Izjema je tu indapamid, ki v terapevtskem odmerku nima praktično nobenih neugodnih presnovnih učinkov.

Za blokatorje receptorjev alfa-1, centralno delujoča antihipertenzijska zdravila (agonisti adrenoreceptorjev alfa-2 in modulatorji imidazolinskih receptorjev) in antagonist aldosterona doslej ni bilo dokazano, da pri arterijski hipertenziji zmanjšujejo srčnožilno zbolewnosti in umrljivost. Zato naj bi jih praviloma ne uporabljali v monoterapiji, so pa primerni za kombinacijsko zdravljenje. Gotovo predstavlja izjemo od tega pravila hipertenzija ob sočasni benigni hiperplaziji prostate, kjer so za začetek nadzora hipertenzije blokatorji alfa-1 še vedno najbolj priporočljiva izbira. Aliskiren, blokator renina, je že preizkušeno antihipertenzijsko zdravilo v monoterapiji in kombinaciji s tiazidnim diuretikom in ima v predkliničnih raziskavah tudi antiproteinurični učinek.² Za sedaj še ni znano, ali ima ugoden učinek na srčnožilno zbolewnost in umrljivost.

Iz tabele 2 je razvidno, katere farmakološke skupine antihipertenzijskih zdravil imajo prednost pred ostalimi pri nekaterih bolezenskih stanjih.

Monoterapija

Nadzor hipertenzije se lahko začne z enim zdravilom v majhnem začetnem odmerku. Če ni zelenega nadzora krvnega tlaka, se lahko odmerek zveča do največjega smiselnega ali pa zdravilo zamenjamo z zdravilom iz druge farmakološke skupine. Slednje je vedno potrebno, kadar ni nobenega učinka prvega zdravila ali kadar prvo zdravilo povzroča neželene učinke. Odzivnost, to je znižanje sistoličnega krvnega tlaka za ≥ 20 mm Hg in diastoličnega za ≥ 10 mm Hg po kateremkoli antihipertenzijskem zdravilu v monoterapiji je okoli 50%, vendar je doseganje krvnega tlaka $< 140/90$ mm Hg precej redkejše, le v 20–30% razen pri hipertenziji 1. stopnje.²

Tabela 2. Antihipertenzijsko zdravljenje: prednostna izbira

Splošna pravila: znižaj sistolični in diastolični krvni tlak do ciljnih vrednosti. Uporabi učinkovito zdravilo v ustreznem odmerku, če je potrebno, uporabi kombinacije zdravil. Uporabljalj dolgo delujoča zdravila, ki znižajo krvni tlak skozi 24 ur. Zmanjšaj, kolikor se da, neželene učinke	
subklinična okvara organov	
hipertrofija levega prekata	ACEI, CaA, ARB
asimptomatska ateroskleroza	CaA, ACEI
mikroalbuminurija	ACEI, ARB
ledvična okvara	ACEI, ARB
klinični zaplet	
predhodna možganska kap	katerokoli antihipertenzivno zdravilo
predhodni miokardni infarkt	BB, ACEI, ARB
angina pektoris	BB, CaA
srčna odpoved	D, BB, ACEI, ARB, antialdosteronska zdravila
atrijska fibrilacija	
ponavljajoča se	ACEI, ARB
obstoja	BB, ne-DHP CaA
ledvična odpoved / proteinurija	ACEI, ARB, D zanke
periferna arterijska bolezen	CaA
bolezensko stanje	
izolirana sistolična hipertenzija (starejši)	D, CaA
metabolični sindrom	ACEI, ARB, CaA
nosečnost	CaA, metildopa, BB
benigna hiperplazija prostate	AB
AB – blokator receptorjev alfa ₁ , ACEI – zaviralec angiotenzinske konvertaze, ARB – blokator angiotenzinskih receptorjev, BB – blokator receptorjev beta, CaA – antagonist kalcijevih kanalov, D – diuretik, DHP – dihidropiridinski	

Kombinacijsko zdravljenje

V novejših intervencijskih raziskavah z antihipertenzijskimi zdravili je za doseganje krvnega tlaka <140/90 mm Hg 90% udeležencev prejelo kombinacijo dveh ali več zdravil in samo 10% eno samo zdravilo.² Čim večje je srčnožilno tveganje, zlasti pa pri sladkorni in ledvični bolezni, tem večja je potreba po kombinacijskem zdravljenju. Prosta ali stalna kombinacija dveh antihipertenzijskih zdravil v majhnih odmerkih je v začetku zdravljenja primerna alternativa monoterapiji, zlasti kadar gre že za hipertenzijo 2. stopnje. Pri hipertenziji 3. stopnje, ali sicer velikem tveganju, lahko uvedemo že v začetku kombinacijo dveh antihipertenzijskih zdravil v za monoterapijo priporočenih začetnih, to je nezmanjšanih odmerkih.

Antihipertenzijska zdravila iz različnih farmakoloških skupin lahko med seboj kombiniramo, kadar:

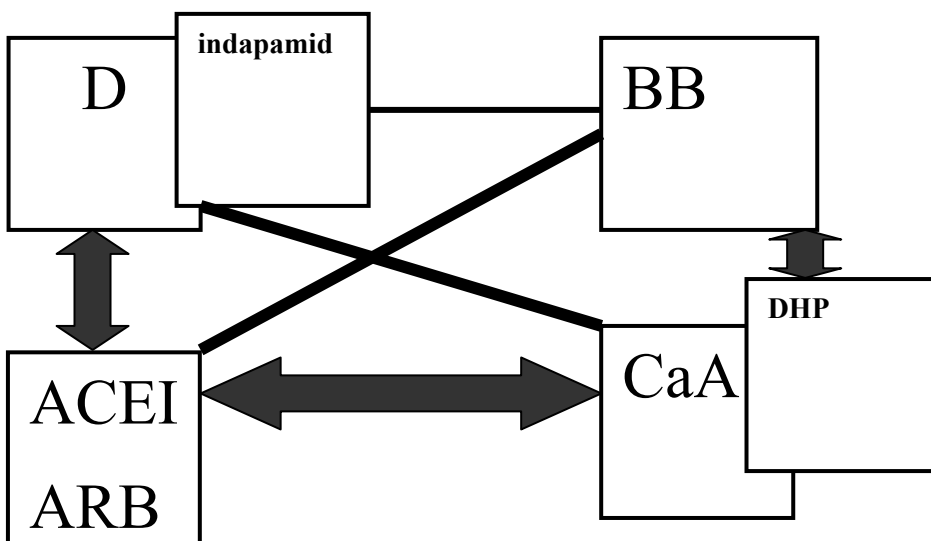
- imajo različen in komplementaren ali aditivni način učinkovanja
- je dokazano, da je kombinacija učinkovitejša od posameznih zdravil
- je kombinacija varnejša oz. jo bolniki lažje prenašajo.

Kombinacijsko zdravljenje je navadno boljše izbira kot večanje odmerka v monoterapiji. Večina antihipertenzijskih zdravil je namreč netitrabilnih, zato po zvečanju odmerka ne pričakujemo sorazmerno večjega učinka, nevarnost neželenih učinkov pa narašča.³

Kombinacije dveh zdravil

Zelo so učinkovite kombinacije diuretika s zaviralci konvertaze, blokatorji angiotenzinskih receptorjev, blokatorji adrenergičnih receptorjev (beta in alfa) ter centralno delujočimi zdravili, manj pa npr. z dihidropiridinskimi kalcijevimi antagonistami, ker imajo le-ti salurezne lastnosti, diuretiki pa zmanjšujejo koncentracijo kalcija v celicah.³ Če že kombiniramo kalcijev antagonist z diuretikom, je bolje izbrati nedihidropiridinskega (verapamil, diltiazem). Tudi kombinacije blokatorjev receptorjev beta z zaviralci konvertaze niso optimalne za znižanje krvnega tlaka, saj oboji zmanjšujejo količino angiotenzina II in zvečajo dejavnost parasimpatikusa.³ Tako je skupni učinek v teh primerih manjši od aditivnega. Optimalni sta tudi kombinaciji blokatorja receptorjev beta z dihidropiridinskimi kalcijevimi antagonistami ali blokatorji receptorjev alfa-1, kjer gre za komplementarne učinke. Za nadzor krvnega tlaka je precej nesmiselna kombinacija zaviralcev konvertaze z blokatorji angiotenzinskih receptorjev, saj oboji učinkujejo na isti regulacijski sistem, samo na različnih mestih.

Sicer učinkovita kombinacija tiazidnih diuretikov in blokatorjev receptorjev beta ni dovolj varna zaradi svojih neugodnih presnovnih učinkov, zato ni več priporočljiva. Kombinacija diuretika z blokatorjem alfa-1 je učinkovita, vendar lahko zelo zveča pojavnost ortostatske hipotenzije zlasti pri starejših bolnikih, tako da je iz tega razloga manj zaželena. Kombinacija blokatorjev beta in centralno delujočih zdravil ni primerna zaradi kopičenja deprimirajočega delovanja in krepitev odtegnitvenega sindroma. Kombinacija blokatorjev beta in nedihidropiridinskih kalcijevih antagonistov je lahko nevarna zaradi sinergijskega negativnega inotropnega in dromotropnega učinka na srce.



Slika 1. Optimalne in varne kombinacije najpogosteje predpisovanih antihipertenzijskih zdravil (prirejeno po Rumboldtu³). ACEI – zaviralec angiotenzinske konvertaze, ARB – blokator angiotenzinskih receptorjev, BB – blokator receptorjev beta, CaA – antagonist kalcijevih kanalov, D – diuretik, DHP – dihidropiridinski

Optimalne in manj priporočljive dvojne kombinacije so razvidne iz slike 1.

Kombinacije treh ali več antihipertenzijskih zdravil

Velja pravilo, da mora biti v primeru kombinacije treh antihipertenzijskih zdravil eno od njih diuretik. Najprimernejša pravilna trojna kombinacija je: diuretik + zaviralec konvertaze (blokator angiotenzinskih receptorjev) + kalcijev antagonist. Kadar je pri bolniku izražena simpatična aktivnost, pri angini pektoris ali po miokardnem infarktu je zelo primerna tudi trojna kombinacija: indapamid + zaviralec konvertaze (blokator angiotenzinskih receptorjev) + blokator receptorjev beta. V trojni kombinaciji lahko uporabimo tudi blokator receptorjev alfa-1. To pride razmeroma pogosto v poštev, saj niso redki neželeni učinki kalcijevih antagonistov.

V kombinaciji štirih antihipertenzijskih zdravil uporabimo navadno diuretik + zaviralec konvertaze (blokator angiotenzinskih receptorjev) + kalcijev antagonist (blokator receptorjev alfa-1) + blokator receptorjev beta (blokator receptorjev alfa-1 ali kalcijev antagonist).

Ko moramo pri bolj odporni hipertenziji poseči po minoksidilu, moramo kot diuretik navadno uporabiti diuretik zanke (najbolje torazemid) in blokator receptorjev beta. Kot četrto zdravilo je najboljša izbira zaviralec konvertaze (blokator angiotenzinskih receptorjev).

Literatura

1. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za obravnavo arterijsko hipertenzije (2003). *Zdrav Vestn* 2004; 73: 507-17.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G in sod. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
3. Rumboldt Z. Prilaganje antihipertenzijskega zdravila posamezniku. V: Dobovišek J, Accetto R, ur. *Arterijska hipertenzija*, 5. izdaja, 2004: 369-81.

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE V POSEBNIH OKOLIŠČINAH

Barbara Salobir

Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

V prispevku je prikazan povzetek slovenskih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije pri:

- starejših
- sladkorni bolezni
- možgansko-žilni bolezni
- koronarni bolezni in srčnem popuščanju
- atrijski fibrilaciji
- kronični ledvični bolezni
- ženskah
- metaboličnem sindromu.

Starejši

Z zdravljenjem arterijske hipertenzije pri osebah starih 65 let ali več pomembno zmanjšamo srčnožilno obolenost in umrljivost. Pri diagnostiki in zdravljenju naj bi se ravnali po smernicah, le krvni tlak je treba pred in med zdravljenjem vedno meriti v sedečem in stoječem položaju.

Če sta povišana sistolični in diastolični krvni tlak, lahko zdravljenje začnemo s tiazidnimi diuretiki, antagonisti kalcijevih kanalov, zaviralci angiotenzinske konvertaze, blokatorji angiotenzinskih receptorjev ali blokatorji receptorjev beta. V primeru izolirane sistolične hipertenzije pa so učinkovitejši tiazidni diuretiki in antagonisti kalcijevih kanalov.

Ciljni krvni tlak je, kot pri mlajših, pod 140/90 mm Hg, ni pa še dorečeno kakšen je optimalni diastolični krvni tlak pri starejših. Glede na rezultate raziskave SHEP, naj ne bi zniževali diastoličnega krvnega tlaka pod 60 mm Hg pri bolnikih z izolirano sistolično hipertenzijo. Po podatkih SYST-EUR, pa je, pri bolnikih brez koronarne bolezni, varno znižanje do 55 mm Hg.

Pri starejših so pogosto prisotni tudi drugi dejavniki tveganja, prizadetost tarčnih organov ali pridružene druge bolezni oz. stanja, ki zahtevajo prilagojeno

zdravljenje. Večina teh bolnikov za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka potrebuje dve ali več antihipertenzijskih zdravil, kljub temu pa morajo biti začetni odmerki nižji, kot pri mlajših osebah, povečevanje le-teh pa postopno.

Sladkorna bolezen

Hkratna prisotnost sladkorne bolezni in arterijske hipertenzije pomembno poveča tveganje za nastanek ledvične odpovedi in prizadetosti drugih tarčnih organov ter je vzrok večji incidenci možganske kapi, koronarne bolezni, srčnega popuščanja, periferne arterijske obliterativne bolezni in srčnožilne umrljivosti.

Ker z znižanjem krvnega tlaka pomembno zmanjšamo srčnožilne zaplete, je priporočljivo uvesti antihipertenzijsko zdravljenje ko je tlak še v »visoko normalnem območju« (130–139/85–89 mm Hg) in ga znižati pod 130/80 mm Hg oziroma ob prisotni mikroalbuminuriji.

Zdravila prvega izbora so, zaradi dodatnih zaščitnih lastnosti, zaviralci renin-angiotenzinskega sistema, ki jim po potrebi lahko dodajamo antihipertenzijska zdravila iz vseh drugih skupin. Vedeti moramo, da tiazidni diuretiki in blokatorji receptorjev beta lahko zmanjšajo odzivnost na insulin in s tem povzročijo potrebo po povečanju odmerka ali uvedbi drugih antidiabetičnih zdravil.

Pomembno je tudi hkratno uvajanje nefarmakoloških ukrepov: ustrezna prehrana, omejitev soli, uravnavanje telesne teže in redna telesna aktivnost.

Zaradi velike verjetnosti ortostatske hipotenzije je krvni tlak vedno treba meriti sede in stoje.

Možganskožilne bolezni

Antihipertenzijsko zdravljenje pomembno zmanjša incidenco ponovne ishemične možganske kapi in možganske krvavitve, hkrati pa tudi pridruženo visoko tveganje za srčnožilne zaplete teh bolnikov. Ta učinek je prisoten že pri zniževanju visoko normalnega krvnega tlaka. Ni pa še znano do katere stopnje naj bi znižali tlak, da bi dosegli maksimalni učinek. Po sedanjih priporočilih naj bi krvni tlak znižali pod 130/80 mm Hg.

Ker dosedanji rezultati raziskav kažejo, da je manjša incidenca možgansko žilnih zapletov predvsem posledica znižanja krvnega tlaka in ne specifičnih učinkov posameznih vrst zdravil, je za znižanje krvnega tlaka primerna uvedba

antihipertenzijskih zdravil iz vseh skupin oziroma njihovih smiselnih kombinacij.

Koliko, kako hitro in s čim znižati visok krvni tlak, ki praviloma spremlja akutno ishemično možgansko kap ali možgansko krvavitev še ni dokončno dorečeno. Prehitro ali prekomerno znižanje krvnega tlaka lahko, zaradi motene avtoregulacije in posledično nezadostne prekrvitve področja penumbre, povzroči dodatno okvaro možganovine. Zato v prvih urah po dogodku znižujemo le zelo visok krvni tlak; nad 220/120 mm Hg pri ishemični možganski kapi, oz. če je sistolični krvni tlak nad 180 mm Hg ali srednji arterijski tlak nad 130 mm Hg, pri možganski krvavitvi, in sicer za 10 do 15% v prvih urah in ne več kot 25% v prvih 24 urah. Da zagotovimo postopno in dobro nadzorovano znižanje krvnega tlaka moramo uporabljati parenteralna zdravila (npr. labetalol, nitrendipin, enalapril, natrijev nitroprusid, ipd.) Krvni tlak pa moramo čim prej znižati in vzdrževati pod 180/105 mm Hg pred trombolizo. Kadar gre hkrati še za drugo ogrožujoče stanje npr. pljučni edem, disekcijo aorte ali miokardni infarkt, je treba krvni tlak nemudoma znižati. Znižanje pa mora biti postopno in skrbno nadzorovano. Krvni tlak v nekaj dneh po možganski kapi, običajno spontano pade na predhodne vrednosti.

Zdravljenje arterijske hipertenzije upočasni upadanje kognitivnih funkcij in razvoj ter napredovanje demence.

Koronarna bolezen in srčno popuščanje

Bolniki s koronarno boleznijo imajo pogosto arterijsko hipertenzijo. Pri tistih, ki so utrpeli miokardni infarkt je tveganje za ponovni koronarni dogodek bistveno večje, če imajo visok krvni tlak. Rezultati številnih raziskav potrjujejo, da zdravljenje z blokatorji receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev pomembno zmanjša srčnožilno obolevnost in umrljivost bolnikov, ki so utrpeli miokardni infarkt. Ali je to posledica neposrednega zaščitnega učinka na srce in ožilje ali samega znižanja krvnega tlaka, ni mogoče reči. Ne glede na mehanizem so blokatorji receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev zdravila prvega izbora pri bolnikih, ki so utrpeli miokardni infarkt.

Z znižanjem krvnega tlaka se pomembno zmanjša incidenca srčnožilnih zapletov tudi pri bolnikih s koronarno boleznijo (stabilno angino pectoris). Ta učinek je posledica znižanja krvnega tlaka in ne vrste antihipertenzijskega zdravila.

Pomembno je, da pri teh bolnikih visok krvni tlak znižamo postopoma in da se izogibamo tahikardiji.

Visok krvni tlak pogosto spremlja tudi srčno popuščanje. Z antihipertenzijskim zdravljenjem se preživetje teh bolnikov izboljša, zmanjša pa število hospitalizacij. Pri zdravljenju uporabljamo tiazide in diuretike zanke, blokatorje receptorjev beta, spironolakton ali eprelenon, zaviralce angiotenzinske konvertaze in blokatorje angiotenzinskih receptorjev. Če visok krvni tlak kljub navedeni terapiji vztraja, lahko predpišemo še dihidropiridinske antagoniste kalcijevih kanalov.

Pogosto, zlasti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in starejših, srčno popuščanje ni posledica sistolične temveč diastolične disfunkcije levega prekata. Dosedanji rezultati ne kažejo, da določena antihipertenzijska zdravila, z izjemo blokatorjev angiotenzinskih receptorjev, pomembno vplivajo na prognozo teh bolnikov. Previdni moramo biti pri uporabi diuretikov.

Atrijska fibrilacija

Arterijska hipertenzija je najpomembnejši dejavnik tveganja za atrijsko fibrilacijo, ki za 2- do 5-krat poveča tveganje za srčnožilno obolevnost in umrljivost. Povečana masa levega prekata in povečan levi atrij sta neodvisni determinanti novonastale atrijske fibrilacije. Ti bolniki potrebujejo intenzivno antihipertenzijsko zdravljenje. Strogo uravnavanje krvnega tlaka je potrebno tudi za preprečevanje krvavitev ob antikoagulacijskem zdravljenju.

Rezultati kažejo, da blokatorji angiotenzinskih receptorjev znižajo incidenco novonastale, v kombinaciji z amiodaronom pa tudi rekurentne atrijske fibrilacije. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem so v primarni in sekundarni preventivi paroksizmalne atrijske fibrilacije zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev enako učinkoviti.

Blokatorji receptorjev beta in nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanalov (verapamil in diltiazem) ostajajo še nadalje pomembna zdravila za uravnavanje prekatnega odgovora pri trajni atrijski fibrilaciji.

Kronična ledvična bolezen

Pri številnih bolnikih z arterijsko hipertenzijo je prisotna ledvična okvara, ki je pomemben dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni. Glede na številne dosedanje rezultate, je pri teh bolnikih priporočljivo znižati krvni tlak pod 120/80 mm Hg,

še posebej, če je prisotna tudi proteinurija. Zdravila prvega izbora so zaviralci renin-angiotenzinskega sistema, saj upočasnijo napredovanje ledvične odpovedi in zmanjšujejo proteinurijo ter mikroalbuminurijo. Večinoma pa je za ureditev krvnega tlaka potrebna večtirna antihipertenzijska terapija.

Če je kljub doseženemu ciljnemu krvnemu tlaku, proteinurija še vedno nad 1g/dan (ali >1g/g kreatinina), je priporočljivo nadaljnje intenziviranje zdravljenja. Priporočena je kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in blokatorja angiotenzinskih receptorjev oz. visoki odmerki blokatorjev angiotenzinskih receptorjev ob skrbnem nadzoru serumskega kalija in kreatinina.

Ženske

Odzivnost na antihipertenzijska zdravila in učinki znižanja krvnega tlaka na zmanjšanje srčnožilne umrljivosti so pri ženskah in moških podobni. Pri ženskah, ki želijo zanositi, ne smemo predpisovati zaviralcev angiotenzinske konvertaze in blokatorjev angiotenzinskih receptorjev, v primeru nosečnosti pa jih je, zaradi možnega teratogenega učinka, treba čim prej ukiniti.

Oralni kontraceptivi

Oralni kontraceptivi pri večini žensk blago zvišajo krvni tlak. Tveganje za srčnožilne zaplete je večje pri ženskah nad 35 let in kadilkah. Hipertenzija, ki je posledica oralnih kontraceptivov, je običajno blaga in izzveni najkasneje 6 mesecev po opustitvi le-teh.

Višji krvni tlak pripisujejo učinkom estrogena, ki stimulira sintezo angiotenzinogena v jetrih, vendar točen mehanizem še ni pojasnjen. Uporabo oralnih kontraceptivov povezujejo tudi z višjo incidenco albuminurije.

Preparati, ki ne vsebujejo več kot 30 µg estrogena in 1 mg progesterona, naj bi bili relativno varni, čeprav tudi pri ženskah, ki jemljejo kombinirane oralne kontraceptive z nizko vsebnostjo estrogena, opažajo višje vrednosti krvnega tlaka. Pri ženskah z arterijsko hipertenzijo, ki jemljejo kombinirane oralne kontraceptive je tveganje za možgasko kap in srčni infarkt večje kot pri tistih, ki tovrstne kontracepcije ne uporabljajo.

Za ženske z arterijsko hipertenzijo je za zaščito primerna tableta, ki vsebuje le progesteron (tudi za tiste, pri katerih je ob kombinirani kontracepcijski terapiji prišlo do pomembnega zvišanja krvnega tlaka).

Nadomestno hormonsko zdravljenje

Z nastopom mene se srčnožilno tveganje pomembno poveča, mena ima poleg tega negativen vpliv na številne dejavnike tveganja. Žal pa nadomestno hormonsko zdravljenje tveganja za srčnožilne bolezni ne zmanjša. Zadnje analize nedvomno potrjujejo pomembno zmanjšanje incidence zlomov in raka na debelem črevesu, pomembno pa se zveča tveganje za koronarno bolezen, možgansko kap, trombembolične zaplete, rak dojke, bolezni žolčnika, in pri starejših kot 65 let, demenco. Zato hormonskega nadomestnega zdravljenja za srčnožilno zaščito žensk v meni ne priporočamo.

Nosečnost

Zapleti arterijske hipertenzije v nosečnosti so glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti nosečnic, plodov in novorojenčkov. V drugem tromesečju je krvni tlak običajno 15 mm Hg nižji kot pred nosečnostjo. V tretjem tromesečju ponovno naraste na vrednosti pred nosečnostjo, lahko pa je tudi nekoliko višji. Ta nihanja krvnega tlaka so običajen pojav, opažamo jih pri normotenzivnih ženskah, ženskah s predhodno arterijsko hipertenzijo in tistih z gestacijsko arterijsko hipertenzijo.

Definicija arterijske hipertenzije v nosečnosti ni enotna. Danes večinoma govorimo o arterijski hipertenziji, če je sistolični krvni tlak ≥ 140 mm Hg ali diastolični krvni tlak ≥ 90 mm Hg. Diagnozo lahko postavimo na osnovi najmanj dvakrat izmerjenega visokega krvnega tlaka, in sicer ob različnih dneh. Vrednosti krvnega tlaka ob 24-urnem merjenju imajo v primerjavi s konvencionalnimi meritvami večjo napovedno vrednost za zaplete; npr. proteinurijo, predčasni porod, nizko porodno težo in splošen izid nosečnosti. Zato je v diagnostične in terapevtske namene pri nosečnicah, še zlasti rizičnih nosečnicah z arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo ali kronično ledvično boleznijo, pomembno opraviti 24-urno merjenje krvnega tlaka. Za določitev diastoličnega krvnega tlaka se po novem uporablja V. in ne več IV. Korotkovova faza.

Hipertenzija v nosečnosti vključuje:

- predhodno (preeksistentno) arterijsko hipertenzijo
- gestacijsko hipertenzijo
- nacepljeno gestacijsko hipertenzijo na predhodno arterijsko hipertenzijo
- in antenatalno neklasificirano ali prikrito hipertenzijo.

O predhodni(preeksistentni) arterijski hipertenziji govorimo v primeru ko je bil krvni tlak $\geq 140/90$ mm Hg že pred nosečnostjo, ali pa je narasel pred 20. tednom nosečnosti. Lahko ga spremlja proteinurija.

Gestacijska hipertenzija je hipertenzija, ki nastopi med nosečnostjo in je ne spremlja proteinurija. Če je ob gestacijski hipertenziji prisotna tudi proteinurija (>300 mg/L ali >500 mg v 24-urnem urinu ali »dipstick« 2+ ali več), govorimo o preeklampsiji. Hipertenzija praviloma nastopi po 20. tednu nosečnosti in v 42 dneh po porodu izzveni.

O nacepljeni gestacijski hipertenziji na predhodno arterijsko hipertenzijo govorimo v primeru dodatnega povečanja krvnega tlaka in proteinurije ≥ 3 g v 24-urnem vzorcu urina po 20. tednu nosečnosti.

Pri antenatalno neklasificirani ali prikriti hipertenziji gre za hipertenzijo z izraženimi ali odsotnimi sistemskimi znaki, ki je bila odkrita šele po 20. tednu nosečnosti, predhodne vrednosti krvnega tlaka pa niso znane. Zato je treba 42 dni po porodu ponovno oceniti stanje. Če se krvni tlak normalizira, jo opredelimo kot gestacijsko, sicer pa kot preeksistentno arterijsko hipertenzijo.

Nefarmakološko zdravljenje je primerno kadar je sistolični krvni tlak med 140–149 mm Hg in/ali diastolični krvni tlak med 90–95 mm Hg. Zdravljenje vključuje skrben nadzor, počitek, normalno hrano, brez omejitve soli. Ker z dodajanjem kalcija (2g /dan), ribjega olja in nizkih odmerkov salicilne kisline ne preprečimo zapletov, še posebej pri plodu, jih ne priporočamo.

Nizke odmerke Aspirina profilaktično predpisujemo le ženskam z anamnezo zgodnje preeklampsije (pred 28. tednom nosečnosti). Prav tako ne priporočamo zmanjšanja telesne teže v času nosečnosti pri debelih ženskah, ker je lahko vzrok nizki porodni teži.

Uvajanje zdravil priporočamo kadar je sistolični krvni tlak ≥ 150 mm Hg ali diastolični ≥ 95 mm Hg, oziroma že prej, pri sistoličnem krvnem tlaku ≥ 140 mm Hg ali diastoličnem ≥ 90 mm Hg, kadar gre za gestacijsko hipertenzijo, nacepljeno gestacijsko hipertenzijo na preeksistentno hipertenzijo ali hipertenzijo s subklinično prizadetostjo tarčnih organov, oz. simptome in to ne glede na trajanje nosečnosti.

Če je sistolični krvni tlak ≥ 170 mm Hg ali diastolični ≥ 110 mm Hg, gre za urgentno stanje, ki zahteva hospitalizacijo. V urgentnih stanjih krvni tlak znižujemo z intravensko aplikacijo natrijevega nitroprusida, v primeru

spremljajočega pljučnega edema pa z nitroglicerinom, sicer pa so zdravila izbora labetalol, metildopa ali nifedipin. Hidralazina naj ne bi uporabljali zaradi možnih perinatalnih stranskih učinkov. Atenolol lahko povzroči zaostajanje rasti ploda, ki je sorazmerno trajanju zdravljenja, zato je pri uporabi potrebna previdnost. Zaviralcev angiotenzinske konvertaze in blokatorjev angiotenzinskih receptorjev med nosečnostjo ne predpisujemo. Diuretike uporabljamo le v primeru oligurije. Magnezijev sulfat je zdravilo izbora za preprečevanje eklampsije in zdravljenje krčev. Indukcija poroda je potrebna kadar gestacijsko hipertenzijo s proteinurijo spremljajo motnje vida, motnje koagulacije ali fetalni distress.

Vsa antihipertenzijska zdravila se, v sicer nizkih koncentracijah, izločajo v mleko, izjema sta propranolol in nifedipin, njuna koncentracija v mleku je podobna plazemski.

Metabolični sindrom

Metabolični sindrom označujejo različne kombinacije visceralne debelosti, motenj v presnovi glukoze in maščob ter visokega krvnega tlaka. Prevalenca metaboličnega sindroma je visoka pri osebah srednjih let in starejših. Pogosto ga spremlja subklinična prizadetost tarčnih organov (npr. mikroalbuminurija, zmanjšana glomerularna filtracija, hipertrofija levega prekata, diastolična disfunkcija, povečanje levega preddvora in zadebelitev intime-medije karotidnih arterij). Zato je potrebna natančna diagnostična obdelava teh bolnikov.

Pri vseh osebah z metaboličnim sindromom je indicirana uvedba nefarmakoloških ukrepov; s poudarkom na zmanjšanju telesne teže (realistični cilj je zmanjšanje telesne teže za 7 do 10% v 6 do 12 mesecih), ustrezni prehrani in redni zmerni telesni aktivnosti. Kadar je krvni tlak $\geq 140/90$ mm Hg je treba uvesti metabolno nevtralna antihipertenzijska zdravila, najprej zaviralec renin-angiotenzinskega sistema, ki mu po potrebi dodamo antagonista kalcijevih kanalov ali nizek odmerek tiazidnega diuretika. Zaželeno je, da znižamo krvni tlak na normalne vrednosti. Statine in antidiabetike uvedemo ob prisotni dislipidemiji ali sladkorni bolezni.

Za sedaj vsem še ne priporočamo uvajanja antihipertenzijskega zdravljenja, ko je krvni tlak v visoko normalnem območju, z namenom, da bi preprečili okvaro tarčnih organov. Prav tako ne uvajamo antidiabetikov ali zdravil, ki zmanjšujejo insulinsko rezistenco kadar gre za moteno toleranco za krvni sladkor.

Zaključek

Navedenim skupinam bolnikov je skupno veliko tveganje za srčnožilne bolezni, zato je pri njih potrebna natančna ocena stanja in skrben nadzor krvnega tlaka in drugih dejavnikov tveganja.

Priporočena literatura

1. Povzeto po Slovenskih smernicah za obravnavo arterijske hipertenzije 2007, ki so v pripravi za objavo.

RADIOFREKVENČNA ABLACIJA ATRIJSKE FIBRILACIJE

Damijan Vokač

Enota za elektrofiziologijo srca, Oddelek za kardiologijo in angiologijo,
Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični Center Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Uvod

Atrijska fibrilacija (AF) je motnja srčnega ritma, ki jo označujejo neorganizirane atrijske depolarizacije. V elektrokardiogramu jih vidimo kot fibrilacijske valove različnih amplitud, manjkajo valovi P, kompleksi QRS pa se pojavljajo neredno. Ob tem ni učinkovitih kontrakcij preddvorov. Sicer ne gre za maligno motnjo srčnega ritma, vendar jo spremljata izrazita morbiditeta in slabša kvaliteta življenja s potrebo po pogostejšem bolnišničnem zdravljenju zaradi ponovitev bolezni.

Mehanizem nastanka AF

Mehanizem nastanka atrijske fibrilacije je zelo kompleksen in še zmeraj nepopolnoma definiran. Dominanten mehanizem nastanka paroksizmalne atrijske fibrilacije je proženje fokusov v področju pljučnih ven in električna remodelacija atrijskega dela miokarda. Spremenijo se električne lastnosti preddvora, kar omogoča nadaljnje ponavljanje in vzdrževanje aritmije. Nastanek in razumevanje kronične atrijske fibrilacije je veliko bolj kompleksen, saj pride do vzpostavitve dodatnih kroženj preddvorne tahikardije, najpogosteje v posteriorni steni levega preddvora.

Namen zdravljenja AF

Cilji zdravljenja bolnikov z atrijsko fibrilacijo so zmanjšati tveganje za tromboembolične zaplete in zmanjšati simptome motnje ritma. Slednje lahko dosežemo z nadzorom frekvence prekatov med atrijsko fibrilacijo in/ali s prehodom v sinusni ritem ter vzdrževanjem le-tega. Nobena od omenjenih strategij nima prednosti. Multicentrične klinične raziskave, kot so AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) in RACE (Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation), ki so primerjale obe strategiji, niso pokazale pomembnih razlik v preživetju in

kvaliteti življenja.^{1,2} Ablacija atrijske fibrilacije je postopek pri katerem z dovajanjem električne energije povzročimo uničenje manjšega dela endokarda, ki sodeluje pri proženju ali vzdrževanju aritmije. Postopek se izvaja perkutano preko kateterskih elektrod, postavljenih na vnaprej določeno mesto v preddvoru. Metoda se v zadnjem času vse pogosteje uporablja, vendar pa so mnenje glede njene uspešnosti in tveganja deljena. Kateterska ablacija atrijske fibrilacije je danes v klinični praksi že rutinska metoda z visokim odstotkom ozdravitve in ni le simptomatska terapija. Glede na velik uspeh ozdravitve je v nekaterih centrih to že primarni način zdravljenja te najpogostejše motnje srčnega ritma. Med razvojem tehnik kateterskih ablacij so bili uporabljani številni različni pristopi, ki so se spreminjali skladno z razvojem tehnologije in novimi spoznanji o mehanizmih nastanka aritmije.³ Najsodobnejši pristop obsega izolacijo pljučnih ven od preostalega preddvora z ali tudi brez linijske ablacije določenih predelov levega atrija. Električna izolacija pljučnih ven od preostalega atrija je ključni in osnovni postopek, ki prepreči širjenje impulza iz fokusov, ki se najpogosteje nahajajo v področju pljučnih ven. Med številnimi pristopi k radiofrekventni ablaciji atrijske fibrilacije sta tekom zadnji desetih let v klinični praksi ostali pomembni le dve metodi. Prva metoda je segmentna dekonekcija vseh pljučnih ven. Druga je anatomska cirkumferentna ablacija izven pljučnih ven z dodatno linijsko ablacijo, ki se imenuje tudi antralna cirkumferentna ablacija.⁴ Prva metoda je zelo obetavna in je tudi nadaljevanje prvič opisanega pristopa k ablaciji paroksizmalne atrijske fibrilacije (Haissaguerra in sodelavci).³ V znani klinični raziskavi so Morady in sodelavci⁵ primerjali 80 randomiziranih bolnikov zdravljenih s prvo ali drugo metodo. Antralna cirkumferentna ablacija, ki obkroži pljučne vene se je pokazala za bolj uspešno, med obema metodama pa ni bilo razlike v številu zapletov. Zato je v zadnjih letih vse več elektrofiziologov širom sveta postopoma prešlo iz začetne metode na metodo antralne cirkumferentne ablacije. Kljub navidezni drugačnosti sta si obe metodi zelo podobni. Večja uspešnost cirkumferentne ablacije je najverjetneje posledica obsežnejše radiofrekvenčne ablacije skupaj z linijskimi ablacijami večjega dela posteriorne stene levega atrija, kar je potrebno za trajno vzdrževanje sinusnega ritma.

Številni mehanizmi antralne ablacije, ki vzdržujejo sinusni ritem so: določena stopnja izolacije pljučnih ven, odstranitev centrov konstantnih rotorjev, ablacija potencialnih mest proženja, ablacija stikov z desnim atrijem, zmanjšanje možne površine za reentrantne kroge in končno delna vagalna denervacija ganglijev v bližini pljučnih ven.⁴ Bolniki, ki so kandidati za zdravljenje z radiofrekvenčno

ablacijo so tisti s paroksizmalno ali perzistentno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je potrebno vzdrževati sinusni ritem, vendar to ni uspešno navkljub optimalni medikamentozni in tudi ostali nemedikamentozni terapiji. V veliki večini (v več kot 80%) gre za bolnike brez strukturnih bolezni srca, razen sekundarne strukturne remodelacije levega atrija, ki nastane zaradi dalj časa trajajoče atrijske fibrilacije.

Metoda radiofrekvenčne ablacije AF

Pri cirkumferentni antralni ablaciji atrijske fibrilacije, ki jo izvajamo tudi v naši ustanovi, uvajamo standardne elektrofiziološke diagnostične katetre v konico desnega prekata in v koronarni sinus. Posebni mapirni radiofrekvenčni ablacijski kateter vstavimo v levi atrij preko transseptalnega vodila. Kot vodilo pri transseptalni punkciji uporabljamo angiografski kateter v korenu aorte. Predhodno se opravi tridimenzionalna rekonstrukcija z uporabo elektroanatomske kartografije (»mapping«). Nato sledi označba vseh pljučnih ven, mitralnega obroča in levoatrijskega apendiksa, po potrebi tudi angiografija posameznih pljučnih ven. Sledi cirkumferentna antralna izolacija levih in desnih pljučnih ven v bloku, linijska ablacija strehe levega atrija in ablacija istmusa med spodnjo levo pljučno veno in mitralnim obročem. V kolikor med ablacijo tipičnih regij naletimo na vagalna parasimpatična jedra, opravimo ablacijo tudi teh, kar se pokaže kot bradikarden odgovor med aplikacijo radiofrekvenčnega toka. Ablacija se opravi z standardnim katetrom z možnostjo navigacije ali pa z metodo hlajene ablacije. Energija se aplicira v posameznih točkah do atenuacija bipolarnega signala za preko 80%. Cirkumferentna ablacija pljučnih ven je zaključena, ko znotraj ablacijske linije ni več bipolarnih potencialov, značilnih za prevajanje po pljučni veni. Pri približno tretjini bolnikov s perzistentno atrijsko fibrilacijo pride med ablacijo do spontane vzpostavitve sinusnega ritma, kar pa ne korelira popolnoma s trajnim uspehom. Po izkušnjah drugih (Pappone in sodelavci), in tudi po naših izkušnjah, je za trajen uspeh pomembna kompletna izolacija pljučnih ven in ablacija vagalnih jeder.^{6,7} V kolikor ne pride do spontane konverzije v sinusni ritem, opravimo standardno kardioverzijo takoj ali kasneje po posegu. Večina bolnikov, ki jim opravimo ablacijo atrijske fibrilacije ima že predhodno opravljeno ablacijo kavotrikuspidalnega istmusa. Če je nima, le-te v našem centru ne opravimo v isti seansi.

Najpogostejši zaplet cirkumferentne ablacije je levoatrijska undulacija, ki pa zelo pogosto spontano izzveni v prvih šestih mesecih po posegu. Med redke

zaplete štejemo manjši izliv v perikard brez tamponade in prehodno ishemično atako. Hudi zapleti, kot je stenoza pljučnih ven, se pri metodi cirkumferentne antralne ablacije ne pojavljajo. V centrih z velikim številom bolnikov so opisovali nastenek fisule med atrijem in požiralnikom, kar je zelo hud in običajno smrten zaplet, ki pa se mu lahko izognemo s previdnim doziranjem radiofrekvenčne energije.

Uspešnost cirkumferentne ablacije je v centrih, kjer imajo velike izkušnje tudi do 90% pri paroksizmalni obliki in do 80% pri perzistentni obliki.⁷

Zaključek

Cirkumferentna ablacija pljučnih ven je v centrih z razvito elektrofiziološko interventno dejavnostjo relativno varna in uspešna metoda, ki tudi edina omogoča trajen uspeh v smislu vzdrževanja sinusnega ritma. Metoda bo postala še varnejša in veliko bolj uspešna z razvojem tehnologije ter se bo lahko uporabljala tudi kot primarni način zdravljenja atrijske fibrilacije. Glede na to, da je atrijska fibrilacija najpogostejša motnja srčnega ritma, bo število centrov in posegov še nekaj časa premajhno za splošno uporabo.

Literatura

1. D.G. Wyse, A.L. Waldo, J.P. DiMarco, in sod. AF Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators, A comparison of rate control and rhythm control in patients with AF. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33
2. S.H. Hohnloser, K.H. Kuck. Randomized trial of rhythm or rate control in atrial fibrillation the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Trial (PIAF). *Eur Heart J* 2001; 22:801–2
3. M. Haissaguerre, P. Jais, D.C. Shah, in sod. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–66
4. C. Pappone, F. Manguso, G. Vicedomini in sod. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004; 110: 3036–42
5. H. Oral, C. Scharf, A. Chugh in sod. Catheter ablation for paroxysmal AF segmental PV ostial ablation vs. left atrial ablation. *Circulation* 2003; 108: 2355–60
6. C. Pappone, S. Rosanio, G. Oreto in sod. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619–28
7. C. Pappone, V. Santinelli, F. Manguso in sod. PV denervation enhances long term benefit after circumferential ablation for paroxysmal AF. *Circulation* 2004; 109: 327–334.

PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Nina Vene

Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Arterijska hipertenzija je pomemben neodvisen dejavnik tveganja za različne trombotične zaplete, kot sta možganska kap in srčni infarkt. Tveganje dodatno zvečajo še pridruženi dejavniki tveganja, ki jih pogosto srečujemo pri bolnikih s hipertenzijo, kot so debelost, motena toleranca za glukozo in motena presnova krvnih maščob. Okvara tarčnih organov – predvsem okvara srca ob dolgotrajni hipertenziji s posledičnim srčnim popuščanjem in atrijsko fibrilacijo – dodatno povečuje tudi tveganje za trombembolične zaplete.

Arterijsko hipertenzijo spremljajo spremembe v strjevanju krvi in delovanju trombocitov ter porast koncentracije snovi, ki se izločajo iz endotelija in so lahko odraz poškodovane žilne stene. Opisane spremembe lahko pospešijo nastanek strdka in so pomemben napovednik različnih trombotičnih zapletov.

S protitrombotičnim zdravljenjem lahko zmanjšamo pojavnost trombotičnih zapletov, ki spremljajo arterijsko hipertenzijo. Za dolgoročno zdravljenje uporabimo bodisi zdravila, ki zavrejo delovanje trombocitov, kot so aspirin in tienopiridini (tiklopidin in klopidoogrel), bodisi antikoagulacijska zdravila – zaviralce vitamina K, med njimi najpogosteje varfarin.

Antiagregacijsko zdravljenje

Antigregacijsko zdravljenje zmanjša tveganje za trombotične zaplete – možgansko kap, srčni infarkt tako pri bolnikih brez simptomov kot pri bolnikih z že znanim srčnožilnim obolenjem. Tveganje za pomembne srčnožilne zaplete (MACE, tj. srčni infarkt, možgansko kap, periferno žilno bolezen, srčnožilno smrt) se v povprečju zmanjša približno za četrtno. Vendar dolgotrajno zdravljenje z aspirinom (najpogosteje uporabljenim antiagregacijskim zdravilom) podvoji tveganje za velike krvavitve. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo moramo biti pri protitrombotičnem zdravljenju še dodatno previdni zaradi zvečanega tveganja za možgansko krvavitev.

Zdravljenje z aspirinom v majhnem odmerku (100 mg/d) je nedvomno upravičeno pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in že znanim srčnožilnim obolenjem, kot so bolniki po srčnem infarktu ali možganski kapi in bolniki s periferno žilno boleznijo. Velika metaanaliza je namreč dokazala, da dolgotrajno zdravljenje z aspirinom pri teh bolnikih pomembno zmanjša število srčnih infarktov, možganskih kapi, velikih srčnožilnih dogodkov in smrti.

Zaradi zvečanega tveganja za krvavitev je zdravljenje z aspirinom bolj vprašljivo v primarni preventivi. Učinkovitost in varnost tovrstnega zdravljenja pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo je bila preizkušena le v eni veliki randomizirani raziskavi (HOT). Pri bolnikih zdravljenih z aspirinom se je v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli protitrombotičnega zdravljenja zmanjšalo število velikih srčnožilnih dogodkov za 15%, pogostnost srčnega infarkta za 35%, medtem ko ni bilo vpliva na tveganje za možgansko kap, srčnožilno umrljivost in celotno umrljivost. Ob zdravljenju se je zvečalo tveganje za velike krvavitve za 65%. Tveganje za možgansko krvavitev v raziskavi ni bilo zvečano, vendar je bila povprečna starost bolnikov 62 let in povprečen dosežen krvni tlak 140/85 mm Hg. V kasnejši analizi podskupin se je izkazalo, da zdravljenjem največ pridobijo bolniki večjim srčnožilnim tveganjem in bolniki z začetno ledvična odpovedjo, medtem ko so pri bolniki z manjšim tveganjem prednosti zdravljenja vprašljive.

V primarni preventivi bolnikov z arterijsko hipertenzijo moramo odločitev o smiselnosti antiagregacijskega zdravljenja utemeljiti na celokupnem srčnožilnem tveganju. Ocenimo ga lahko na različne načine, vse predlagane sheme imajo tako prednosti kot pomanjkljivosti. Najpogosteje uporabljamo oceno 10-letnega tveganja za pomembne srčnožilne dogodke (v %), lahko pa uporabimo tudi oceno tveganja po metodi SCORE, ki jo priporoča Evropsko kardiološko združenje in temelji na tveganju za srčnožilno smrt v 10 letih. Slednja razdeli bolnike v skupine z majhnim, zmernim, velikim in zelo velikim tveganjem. Nedavne smernice za zdravljenje bolnikov z arterijsko hipertenzijo priporočajo v primarni preventivi antiagregacijsko zdravljenje bolnikom z velikim tveganjem za srčnožilne dogodke (10-letno tveganje 15–20%). Mednje uvrščamo bolnike, ki imajo pred zdravljenjem sistolični tlak ≥ 180 mm Hg in/ali diastolični tlak ≥ 110 mm Hg, sladkorno bolezen, metabolični sindrom, tri ali več dejavnikov tveganja ali klinično nemo okvaro srca, žilja ali ledvic.

Krvavitve ob zdravljenju z aspirinom so redke. Pomembno krvavitev (tj. krvavitev, ki zahteva zdravljenje v bolnišnici in nadomeščanje krvi) utrpi v

povprečju manj kot 1% bolnikov, ki jih zdravimo eno leto. Največ je krvavitev iz zgornjih prebavil. Te so pogostejše predvsem pri bolnikih, ki so že zakrvaveli iz prebavil, in bolnikih, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila. Tveganje lahko zmanjšamo z majhnimi odmerki aspirina. Aspirin v obliki prevlečenih tablet v preprečevanju krvavitev nima prednosti pred običajnim aspirinom. Najbolj ogrožene bolnike pred krvavitvijo zaščitimo z zaviralci protonске črpalke.

Možganska krvavitev je sicer smrtonosen, vendar zelo redek zaplet ob zdravljenju z aspirinom. V povprečju ga utrpi 0,1% bolnikov, ki jih zdravimo eno leto, najpogosteje starostniki, bolniki z arterijsko hipertenzijo in bolniki z znanim možganskožilnim obolenjem. Zvišan krvni tlak je pomemben dejavnik tveganja za možgansko krvavitev, zato priporočimo zdravljenje z aspirinom bolnikom z arterijsko hipertenzijo šele tedaj, ko ob zdravljenju krvni tlak pade pod 150/90 mm Hg.

Poleg aspirina so pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo izmed antiagregacijskih zdravil najbolj preizkusili klopidogetel. V podskupinski analizi raziskave CAPRIE je bil klopidogetel podobno učinkovit kot aspirin, zato ga lahko priporočimo bolnikom, ki aspirina ne prenašajo ali pa je pri njih kontraindiciran. Kombinacijam antiagregacijskih zdravil se zaradi zvečanega tveganja za krvavitev izogibamo. Aspirin v kombinaciji z dipiridamolom predpišemo bolnikom, ki so utrpeli možgansko kap ali prehodni možganski napad (TIA), kombinacijo aspirina in klopidogetela pa za omejeno časovno obdobje bolnikom, ki so utrpeli akutni koronarni dogodek in/ali imajo žilno opornico.

Antikoagulacijsko zdravljenje

Arterijska hipertenzija je najpogostejši dejavnik tveganja za pojav atrijske fibrilacije. Bolj ogroženi so bolniki s hipertrofijo levega prekata in zvečanim levim preddvorom. Atrijska fibrilacija zveča obolevnost in umrljivost bolnikov za 2- do 5-krat, predvsem zaradi skokovito zvečanega tveganja za kardioembolično možgansko kap. Bolniki z arterijsko hipertenzijo so približno 2-krat bolj ogroženi zaradi možganske kapi kot bolniki z atrijsko fibrilacijo, ki imajo normalen krvni tlak. Z antikoagulacijskim zdravljenjem tveganje za možgansko kap zmanjšamo za 60–70%, vendar je tovrstno zdravljenje zahtevno in povezano z zvečanim tveganjem za krvavitve. Pri odločitvi upoštevamo izraženost drugih dejavnikov, ki zvečajo tveganje za tromboembolijo, in se ravnamo po smernicah za zdravljenje bolnikov z atrijsko fibrilacijo.

Antikoagulacijsko zdravljenje prejmejo vsi bolniki, ki so že preboleli možgansko kap ali drug tromboembolični zaplet. V primarni preventivi antikoagulacijsko zdravljenje predpišemo bolnikom z arterijsko hipertenzijo in vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za tromboembolijo: starost nad 75 let, sladkorna bolezen ali srčno popuščanje (skupina z velikim tveganjem). Kadar je bolnik mlajši od 75 let in ima od dejavnikov tveganja za tromboembolijo le arterijsko hipertenzijo (skupina z zmernim tveganjem), se lahko odločimo tudi za zdravljenje z aspirinom (100 mg/d).

Bolnikom, ki imajo hkrati še stabilno koronarno bolezen, praviloma priporočamo le antikoagulacijsko zdravljenje. Ob kombinaciji antikoagulacijskega in antiagregacijskega zdravljenja se namreč močno zveča tveganje za krvavitve, predvsem možgansko krvavitve. Za kombinirano zdravljenje se odločimo pri bolj ogroženih bolnikih po akutnem koronarnem dogodku in pri bolnikih, ki imajo vstavljeno žilno opornico. Ti bolniki potrebujejo skrben nadzor in pogostejše spremljanje antikoagulacijskega zdravljenja, kar je zahtevno tako za bolnike kot za organizacijo zdravstvene službe.

Krvavitve je – podobno kot pri antiagregacijskem zdravljenju – najpogostejši zaplet antikoagulacijskega zdravljenja. Krvavitve so v povprečju približno dvakrat bolj pogoste kot ob zdravljenju z aspirinom. Zaradi krvavitve iz prebavil so najbolj ogrožene enake skupine bolnikov kot ob antiagregacijskem zdravljenju, tveganje pa skokovito naraste ob vrednostih INR >4,0 in je največje na začetku zdravljenja. Najhujši zaplet antikoagulacijskega zdravljenja je možganska krvavitev, ki je za bolnika v polovici primerov usodna, pri večini preostalih pa zapušča hude trajne posledice. V raziskavah so beležili sprejemljivo pogostnost možganskih krvavitvev; utrpelo jo je 0,2% bolnikov, ki so jih zdravili eno leto. Najbolj ogroženi so bolniki, starejši od 75 let, zato moramo upoštevati, da so v raziskavah sodelovali skrbno izbrani in spremljani bolniki, ki so bili v povprečju stari 70 let. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je ob začetku zdravljenja pogostnost možganskih krvavitvev lahko tudi do 10-krat večja. V klinični praksi pogosto zdravimo bolnike, ki so starejši in jih neredko zmoremo manj intenzivno spremljati, zato moramo pred pričetkom antikoagulacijskega zdravljenja vselej skrbno pretehtati prednosti in pomanjkljivosti tovrstnega zdravljenja. Smernice se sicer ne dotikajo specifično vprašanja antikoagulacijskega zdravljenja ob arterijski hipertenziji, vendar vemo, da visok krvni tlak (predvsem sistolični tlak >160 mm Hg) zveča tveganje

za možgansko krvavitev, zato je smiselno, da z zdravljenjem pričnemo po ustrezni ureditvi krvnega tlaka. Izjemo seveda predstavljajo bolniki z umetnimi zaklopkami in bolniki, ki zaradi akutnega trombotičnega zapleta potrebujejo takojšnje antikoagulacijsko zdravljenje.

Zaključek

Arterijska hipertenzija je pomemben dejavnik tveganja za trombotične srčnožilne zaplete, kot sta možganska kap in srčni infarkt, nastop atrijske fibrilacije pa dodatno zveča še tveganje za kardioembolijo. Antigregacijsko zdravljenje z aspirinom priporočamo vsem bolnikom z arterijsko hipertenzijo in znanim srčnožilnim obolenjem, v primarni preventivi pa ga priporočamo osebam z velikim tveganjem za srčnožilne dogodke. Antikoagulacijsko zdravljenje predpišemo bolnikom z atrijsko fibrilacijo ob upoštevanju dodatnih dejavnikov tveganja za tromboembolijo. Arterijska hipertenzija zveča tveganje za možgansko krvavitev, zato protitrombotično zdravljenje – če ni potreben takojšen učinek – predpišemo po ureditvi krvnega tlaka.

Priporočena literatura

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–36.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Edinburgh, SIGN, 2007.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and the low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*; 1998; 351:1755–62.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
5. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979–2030.
6. Hart RG, Tonarelli S, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36: 1588–93.

DEBELOST IN TVEGANJE ZA SRČNOŽILNE BOLEZNI

Marija Pfeifer

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,
SPS interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Povzroča motnje v telesnih funkcijah in presnovi. Debelost zmanjšuje življenjsko kakovost, povečuje obolenje za številnimi boleznimi in skrajšuje življenjsko dobo. Ker dobiva razsežnosti pandemije, postaja vse večji zdravstveni in družbenoekonomski problem. Za kajenjem je na drugem mestu med odpravljenimi dejavniki tveganja za bolezni srca in ožilja, ki so glavni vzrok umrljivosti. V Sloveniji je 54% odraslih v starostnem obdobju od 25 do 64 let čezmerno prehranjenih, 15% vseh oseb pa je debelih, torej jih ima 69% preveliko telesno težo.¹ Debelost narašča tudi med otroci in mladostniki.² Vzporedno z debelostjo narašča prevalenca sladkorne bolezni tipa 2, ki dobiva zastrašujoče razsežnosti. Debelost je neodvisni dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni in povečuje pojavnost arterijske hipertenzije, povezana je z večjim pojavljanjem nekaterih vrst raka, žolčnih kamnov, motenj dihanja, artroze velikih sklepov, hipertrofije srčne mišice in srčnega popuščanja.

V Sloveniji se izvaja nacionalni program preventive srčnožilnih bolezni na primarni ravni zdravstvenega varstva,³ integralni del tega programa je tudi zgodnje odkrivanje in ustrezna obravnava debelosti kot pomembnega dejavnika tveganja.

Srčnožilno tveganje je povezano predvsem s trebušno ali visceralno debelostjo, ki jo enostavno opredelimo z merjenjem obsega pasu.⁴

Trebušna maščoba

Maščobno tkivo ni le pasivno skladišče za odvečno energijo, ampak predstavlja največji endokrini organ. Adipociti izločajo hormone in hormonom podobne snovi – adipocitokine (leptin, adiponektin, faktor tumorske nekroze – TNF- α , IL-1, IL-6, rezistin, visfatin, lipin), s katerimi se aktivno vpletajo v regulacijo

apetita, porabe energije, občutljivosti tkiv na insulin, žilne in kostne biologije, imunskega sistema, odgovora na stres, spolnega dozorevanja in reprodukcije. Adipociti imajo tudi različne receptorje, s katerimi se vključujejo v regulacijske zanke (receptorji za insulin, kateholamine, kortizol, rastni hormon, spolne hormone, angiotenzin, PPAR γ in δ). V adipocitih se tvorijo encimi, ki vplivajo na presnovo lipidov (na hormone občutljiva lipaza, lipoproteinska lipaza, ki jo izločajo v krvni obtok), na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (angiotenzinska konvertaza), na presnovo glukokortikoidov (11-beta hidrosisteroidna dehidrogenaza tipa 1) in drugi.⁵ Abdominalna (visceralna) maščoba se razlikuje od podkožne periferne maščobe, ki prevladuje pri ginoidnem tipu debelosti, po presnovnih značilnostih: sestavljena je iz velikih adipocitov, ki so odporni na insulin in imajo veliko beta 1 in beta 2 adrenergičnih receptorjev, več receptorjev angiotenzina 1 in glukokortikoidnih receptorjev. So metabolično zelo aktivni, sproščajo veliko prostih maščobnih kislin in citokinov (npr. faktor tumorske nekroze - TNF- α), ki povzročijo odpornost na insulin v mišičnem tkivu in jetih.⁶ Pri ljudeh z obilno abdominalno maščobo so v adipocitih ugotovili povečano aktivnost 11- β hidrosisteroidne dehidrogenaze tipa 1, encima, ki lokalno pretvarja neaktivni kortizon v aktivno obliko kortizol. Kortizol spodbuja nastajanje in kopičenje maščobe okrog trebušnih organov (kot pri Cushingovem sindromu).

Metabolični sindrom

Pri ljudeh z obilo trebušne maščobe se razvije skupek kliničnih in presnovnih znakov, ki jih imenujemo metabolični sindrom. Opredelimo ga z naslednjimi kriteriji po IDF:⁷ izpolnjen mora biti osnovni pogoj, in sicer visceralna debelost.

Visceralna debelost (obseg pasu ≥ 94 cm za moške in ≥ 80 cm za ženske), in vsaj 2 od naslednjih 4 dejavnikov:

- zvečani trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L, ali specifično zdravljena hipertrigliceridemija
- znižan HDL-holesterol: $< 1,03$ mmol/L pri moških in $< 1,29$ mmol/L pri ženskah, ali specifično zdravljena dislipidemija te oblike
- zvečan krvni tlak: sistolični ≥ 130 ali diastolični ≥ 85 mm Hg, ali že zdravljena hipertenzija
- zvečana koncentracija glukoze v krvi: $\geq 5,6$ mmol/L, ali že znana sladkorna bolezen tipa 2.

Pri bolnikih z metaboličnim sindromom pospešeno potekajo procesi aterogeneze, zato sta močno zvečani obolevnost za srčnožilnimi boleznimi in umrljivost.^{8,9}

Patogeneza nekaterih srčnožilnih bolezni, povezanih z debelostjo

Serumska koncentracija glavnega hormona adipocitov, leptina, je premosorazmerna količini maščobnega tkiva v telesu. Leptin v hipotalamusu zavira občutek lakote, spodbuja telesno dejavnost in termogenezo ter simpatično živčno aktivnost in tako povečuje porabo energije. Pri debelosti se v hipotalamusu razvije selektivna neobčutljivost za leptin, zato zavorni učinki leptina na hranjenje niso učinkoviti. Spodbujanje simpatičnega živčevja pa je ohranjeno, in ker je pri debelih ljudeh koncentracija leptina velika, je tudi učinek na simpatikus čezmeren. Posledice so povečana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronske osi, ki povzroča zadrževanje natrija in vode v telesu, z delovanjem na srce pa simpatikus zveča srčno frekvenco, minutni volumen srca. Tako leptin posredno povzroča arterijsko hipertenzijo. Dodatni dejavnik za razvoj hipertenzije je periferna odpornost za insulin.

Debelost povzroča *hipertrofijo levega prekata*, spremenita se struktura srčne mišice in njena funkcija, pojavi se diastolična in sistolična disfunkcija. Debelost je neodvisni dejavnik tveganja za kronično srčno popuščanje, ki je glavni vzrok smrti pri hudo debelih ljudeh.

Proste maščobne kisline in nekateri adipocitokini, ki se izplavljajo iz visceralnega maščobnega tkiva in se kopičijo v jetrih in mišicah, povzročajo odpornost za insulin. Sčasoma se razvije *sladkorna bolezen tip 2*. Debelost poveča ogroženost za sladkorno bolezen tudi do 40-krat. Povečan dotok prostih maščobnih kislin in povečana odpornost za insulin spremenita presnovo maščob in lipoproteinov v jetrih, tako da nastaja veliko trigliceridov, koncentracija HDL holesterola se manjša, v LDL frakciji pa se kopičijo majhni gosti LDL delčki, ki se v žilni steni hitro oksidirajo in pospešujejo nastanek ateroskleroze.¹⁰ Lipidno motnjo z zmanjšanimi vrednostmi HDL holesterola, povečanimi trigliceridi in lahko še normalno koncentracijo LDL holesterola imenujemo aterogena dislipidemija. Trebušno maščobno tkivo izloča številne (adipo)citokine, ki povzročajo in vzdržujejo kronično tleče vnetje, ki deluje proaterogeno.^{11,12}

Tabela 1. Opredelitev prehranjenosti z indeksom telesne mase (ITM)

ITM (kg/m ²)	prehranjenost
<18,5	podhranjenost
18,5–24,9	normalna – »zdrava« teža
25,0–29,9	čezmerna teža
30,0–39,9	debelost
≥40,0	morbidna debelost
≥50,0	ekstremna debelost

Obravnavna bolnika z debelostjo

Pri obravnavanju bolnika z debelostjo so pomembni: družinska anamneza, podatki o nastanku debelosti, dosedanjih poskusih hujšanja, spremljajočih boleznih in njihovem zdravljenju ter podatki o prehrabnih in gibalnih navadah.

Stanje prehranjenosti izrazimo z indeksom telesne mase (ITM):

$$ITM = \frac{\text{telesna masa (kg)}}{[\text{telesna višina (m)}]^2} \text{ (kg/m}^2\text{)},$$

ki kaže (z nekaj izjemami) dobro povezavo s količino maščobnega tkiva v telesu, ne pove pa ničesar o razporeditvi maščobe (tabela 1).

Razporeditev maščobe bolje prikaže obseg pasu, ki je premo sorazmeren količini trebušne maščobe in bolnikovi ogroženosti, ki jo podrobno opredelimo še z določitvijo kazalcev, ki opredeljujejo metabolični sindrom.

Obseg pasu (OP) kot kazalec ogroženosti za odpornost na insulin in srčnožilne bolezni

Obseg pasu kot kazalec ogroženosti je prikazan v tabeli 2.

Zdravljenje debelosti

Debelost je kronična bolezen, zato jo je potrebno dolgoročno zdraviti.^{8,9} Prvi korak v zdravljenju je ozaveščanje, nato motivacija in bolnikova odločitev za hujšanje. Sledi načrtovanje in zastavljanje realnih – dosegljivih ciljev, npr. izguba 5–10% izhodne teže. Ta cilj zagotavlja izboljšanje zdravja, presnovne urejenosti, zmanjšanje dejavnikov ogrožanja za srčnožilne bolezni in boljše življenjsko kakovost. Dosežemo ga lahko samo s celostnim pristopom.¹³

Tabela 2. Obseg pasu (cm) kot kazalec ogroženosti za odpornost na insulin in srčnožilne bolezni

ogroženost	obseg pasu (cm)	
	moški	ženske
zvečana ogroženost	> 94	> 80
močno zvečana ogroženost	> 102	> 88

Sprememba življenjskega sloga

S pomočjo vedenjsko kognitivne terapije odpravimo napačne vzorce prehranjevanja in spodbujamo telesno dejavnost.

Svetovanje o dieti

Zdrava mešana hrana z manj maščobami in manj koncentriranimi ogljikovimi hidrati, bogata z vlakninami, razdeljena na 4–5 dnevni obrokov, in veliko tekočine, ki nima kalorične vrednosti. Dnevni kalorični vnos naj bo 500–700 kcal manjši, kot so bolnikove potrebe.

Redna telesna dejavnost

Redna telesna aktivnost vsak dan 30–90 min; načrtujemo jo individualno in se držimo načela postopnosti. Priporočamo ciklična gibanja (hoja, tek, plavanje, kolesarjenje) zmerne intenzivnosti (porast pulza na 100–140 min⁻¹, glede na starost in zdravstveno stanje bolnika). Svetujemo povečanje telesne dejavnosti pri vsakodnevnih opravilih. Telesna dejavnost ima sama po sebi zelo ugodne učinke na presnovo, tudi če ne privede do zmanjšanja telesne teže.¹⁴

Zdravljenje z zdravili

Pri nas sta za pomoč pri hujšanju registrirani dve zdravili: orlistat, ki je zaviralec črevesne lipaze, in sibutramin, zaviralec ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Tretje zdravilo, ki pomaga pri hujšanju, dodatno pa še zmanjšuje dejavnike tveganja za srčnožilne bolezni, je rimonabant, selektivni zaviralec kanabinoidnih receptorjev tip 1 v hipotalamusu in adipocitih. Za zdravila se odločimo pri ogroženih bolnikih (upoštevamo kontraindikacije!), pri katerih z navadnimi ukrepi ni bilo uspeha.

Kirurško zdravljenje (bariatrični kirurški poseg)

Če zelo debelemu bolniku kljub številnim poskusom ne uspe shujšati, njegovo zdravljenje in življenje pa sta zaradi debelosti ogrožena, je indiciran kirurški poseg, ki zmanjša volumen želodca ali absorpcijsko površino ozkega črevesa.¹⁵

Indikacije in pogoji za kirurško zdravljenje debelosti so:

- bolniki z ITM >40 kg/m²
- bolniki z ITM >35 kg/m² in veliko ogroženostjo zaradi spremljajočih bolezni
- večkratni neuspeh nekirurških načinov zdravljenja
- dobro informiran in motiviran bolnik.

Več študij je dokazalo, da lahko z zmernim hujšanjem za 5–10% izhodne telesne teže značilno zmanjšamo pojavnost sladkorne bolezni tipa 2 pri debelih ljudeh z moteno toleranco za glukozo ali brez nje. S hujšanjem se izboljša lipidni status, fibrinolitična aktivnost plazme, zmanjša se arterijski tlak, insulinska rezistenca, vnetni kazalci – torej dejavniki ogrožanja za srčnožilne bolezni. Dolgoročno največje uspehe zagotavlja kirurško zdravljenje debelosti.^{16,17}

Zdravljenje je dolgotrajno, zajema fazo hujšanja in veliko daljšo in zahtevnejšo fazo vzdrževanja dosežene telesne teže. Uspešno je le, če bolnik spremeni življenjski slog. Z uspešnim zmernim hujšanjem se zmanjšajo pojavnost sladkorne bolezni tipa 2, dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni in umrljivost. Za bolnika je pomembno, da se mu izboljša tudi življenjska kakovost.

Da se je potrebno lotiti zdravljenja debelosti tudi, če je ne spremljajo drugi klasični dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni, dokazuje meta analiza 21 prospektivnih študij, ki je zajela čez 300.000 ljudi, saj dokazuje, da je debelost neodvisen dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen.¹⁸

Literatura

1. Zaletelj-Kragelj L, Fras Z, Maučec-Zakotnik J. Tvegana vedenja, povezana z zdravjem, in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije, Z zdravjem povezan življenjski slog, CINDI Slovenija, Medicinska fakulteta, Ljubljana 2004.
2. Avbelj, M., Saje-Hribar, N., Seher-Zupančič M., Brcar P., Kotnik P. in sod. Prevalenca čezmerne prehranjenosti in debelosti med pet let starimi otroki in 15 oziroma 16 let starimi mladostnicami in mladostniki Sloveniji. Zdrav Vestn 2005; 74: 753-9.
3. Fras Z, Leskošek B. Izvajanje nacionalnega programa primarnega preprečevanja bolezni srca in žilja v Sloveniji in vzpostavitev registra oseb, ki jih ogrožajo kardiovaskularne bolezni – izkušnje prvih treh let. Zbornik 3. strokovnega

- srečanja izvajalcev nacionalnega programa primarne preventivne srčnožilnih bolezni. Zdravstveni dom Ljubljana - CINDI Slovenija, Ljubljana, 2005: 95-105.
4. Depres J-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Europ Heart J* 2006; 8 (Suppl B): B4-B12.
 5. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
 6. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2005; 33: 1078-81.
 7. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 496-80.
 8. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
 9. Summers LK. Adipose tissue metabolism, diabetes and vascular disease--lessons from in vivo studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2006; 3: 12-21.
 10. Field AE, Coakley EH, Must A et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1581-6.
 11. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19: 547-66.
 12. Skilton MR, Celermajer DS. The effects of obesity-related peptides on the vasculature. *Curr Vasc Pharmacol.* 2006; 4: 79-85.
 13. Pfeifer M. Debelost. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D (ur.). *Interna medicina*, 3. izdaja, Littera Picta, Ljubljana 2005: 676-80.
 14. Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 757-64.
 15. Pfeifer M. Morbidna debelost. V: Omejc M, Repše S (ur.). *Zbornik simpozija Kirurgija želodca – standardi in novosti*. Ljubljana, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, 2005: 11-21.
 16. Sjöström L, Narbro K, Sjöström D et al. Effects of bariatric surgery on mortality in the Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-52.
 17. Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-61.
 18. Bogers RP, Bemelmans WJE, Hoogenveen RT et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels. A meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Int Med* 2007; 167: 1720-8.

HIPERTROFIJA LEVEGA PREKATA – POMEN, DIAGNOSTIKA, POSEBNOSTI PRI ZDRAVLJENJU

Borut Kolšek

Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Pomen

Znatno delež obolevnosti in umrljivosti pri arterijski hipertenziji je posledica prizadetosti srca. Na povečan upor proti iztisu se srce namreč prilagodi s povečanjem mase levega prekata (hipertrofija levega prekata, HLP), na kar pomembno vplivajo tudi starost, spol, rasa, vnos soli, viskoznost krvi, debelost, telesna konstitucija, genetski dejavniki, sladkorna bolezen in različni hormoni. Očitno je patogeneza nastanka hipertrofije levega prekata kompleksna in ni izključno hemodinamska modulacija. Korelacija med maso levega prekata in ambulantnim krvnim tlakom je šibka, saj je pomembno breme krvnega tlaka, ki mu je levi prekat izpostavljen skozi čas in morebitna odsotnost nočnega upada krvnega tlaka, zato lahko povezavo med naraščanjem mase levega prekata in višino krvnega tlaka ocenimo le z 24 urnim merjenjem krvnega tlaka.^{1,2} Spremembe lahko nastanejo že v nekaj mesecih,^{3,4} že pri blagi arterijski hipertenziji, kjer lahko najdemo 15–30% bolnikov z HLP, nato število takih bolnikov samo še narašča.⁵

Soočimo se s sindromom hipertenzijske srčne bolezni, katere potek lahko v grobem delimo na dve fazi. Najprej koncentrična hipertrofija ublaži obremenitev srca zaradi upora proti iztisu in zmanjša napetost stene levega prekata med sistolo, kar ohranja dobro delovanje srca. Prilagoditvena hipertrofija se zdi genialna, vendar ji sledijo strukturne spremembe, ki so povezane z večjo miokardno porabo kisika, izgubo miocitov, pomanjkljivim razvojem žilja in pojavom fibroze. Po kompenzatornem odgovoru srca neizprosno sledi prehod v napredujočo kontraktilno disfunkcijo in srčno odpoved,⁶ za kar so odgovorni tako miokardni kot koronarni mehanizmi. Povečana obremenitev miokarda vodi v učinek: hipertrofija – dilatacija. Poveča pa se tudi nagnjenost k tromboziranju in motnjam srčnega ritma, kar vse prispeva k veliki obolevnosti in umrljivosti.^{7,8}

Pojav hipertrofije levega prekata je za bolnika z hipertenzijo škodljiv, ker je HLP neodvisen, drugim dejavnikom tveganja enakovreden prognostični označevalec, ne glede na koronarno bolezen.⁹⁻¹¹

Številne, tako klinične kot epidemiološke raziskave, so določile povezavo in pomen HLP, ocenjeno z EKG ali UZ, ter tveganjem za razvoj srčnožilnih zapletov. Ugotovljeno je, da se tveganje poveča za 2- do 4-krat neodvisno od drugih dejavnikov tveganja.⁷

Evropske smernice za obravnavanje hipertenzije 2007 zahtevajo skrbnost in natančnost pri iskanju subklinične okvare tarčnih organov, zato je tudi iskanje HLP pri bolniku s hipertenzijo obvezno, saj pomembno vpliva na oceno stopnje ogroženosti bolnika, izhod boleznin in odločitev o zdravljenju bolnika.¹²

Diagnostika

Evropske smernice uvrščajo elektrokardiografijo v rutinsko obravnavo bolnika z arterijsko hipertenzijo. Možnost elektrokardiografske diagnoze HLP je stara več kot 50 let, ko sta Sokolow in Lyon objavila metodo za odkrivanje takih bolnikov.¹³

Od takrat je bilo predstavljenih več različnih izboljšanih algoritmov (Cornell, Lewis, Romhilt-Estesov točkovni sistem, itd.) za elektrokardiografsko diagnozo HLP. Problem teh metod je, da so dober napovednik obolevnosti in umrljivosti, a šibkejše kot metoda za odkrivanje HLP. Vzrok je majhna občutljivost, tako zaradi izvensrčnih vplivov (konstitucija, itd.), kot srčnih vplivov (dilatacija srca, disfunkcija prekata).

Elektrokardiogram se je zaradi svoje dostopnosti, možnosti pogostih in poceni ponovitev obdržal v klinični rabi, saj so raziskave potrdile pomen elektrokardiografsko ugotovljene HLP. Framinghamska raziskava je namreč pokazala, da 35% moških in 20% žensk umre v 5 letih od pojava elektrokardiografskih znakov HLP,¹⁴ v kasnejšem poteku pa dva do trikrat večjo obolevnost in umrljivost bolnikov z elektrokardiografsko ugotovljeno HLP in visokim krvnim tlakom.¹⁵

Doba ehokardiografije je prinesla boljši vpogled v srce in ocenjevanje srčnih struktur, zato jo uporabimo če z elektrokardiogramom nismo uspešni. Občutljivost za določanje mase levega prekata je z ehokardiografijo neprimerno boljša, veljavnost metode pa je bila potrjena tudi anatomsko.¹⁶

Pomen ehokardiografske metode je večji tudi zaradi možnosti ocenjevanja geometrije levega prekata, saj imajo različne oblike HLP (koncentrično preoblikovanje, koncentrična in ekcentrična HLP), različno napovedno vrednost, najnevarnejša pa je koncentrična HLP.¹⁷

Preiskava temelji na oceni mase levega prekata iz meritev pridobljenih v enodimenzionalnem načinu vodenem z dvodimenzionalnim prikazom. Izmerimo širino prekata in debelino sten, ter izračunamo maso LP po priporočilih ASE (Ameriško združenje za ehokardiografijo) ali po konvenciji Penn. Izračun visoko korelira z anatomsko primerjavo in je klinično zelo uporaben, saj je preiskava specifična, ponovljiva, neinvazivna in neprimerno bolj občutljiva od elektrokardiografije.

Pomanjkljivost preiskave in izvor napak je v ponovljivosti in hipoteza, da je levi prekat elipsoid. Omejitev metode je tudi slaba kvaliteta preiskave pri debelih bolnikih in bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo, zato je transtorakalna ehokardiografija uspešna le pri 80% bolnikov.¹⁸

Ehokardiografija dovoljuje najnatančnejšo oceno celotnega tveganja in boljše odločitev za zdravljenje ter je s svojo napovedno vrednostjo nepogrešljiva pri vodenju bolnika s hipertenzijo. Razmerje med maso levega prekata (MLP) in pojavom srčnožilnih zapletov je zvezno, zato je potreben prag za določitev HLP, ki ga evropske smernice za zdravljenje hipertenzije postavijo na 125 g/m² telesne površine za moške in 110 g/m² za ženske.

Gre za konzervativno oceno HLP, ki je v Evropi široko uporabljana.¹² Razen ocene mase levega prekata z ehokardiografijo ocenjujemo tudi sistolično, diastolično funkcijo LP, velikost srčnih votlin (posebno levega preddvora) in motnje v segmentni krčljivosti levega prekata, kar vse vpliva na končni izhod bolezni.

Ali bo pomanjkljivosti konvencionalne metode rešila 3D metoda ocene mase LP, ki temelji na večravninski rekonstrukciji in uporabi informacij za izločitev geometrijskih predpostavk? Trenutno je zaradi cene nedostopna, potrebno jo bo še preverjati, na Kliničnem oddelku za hipertenzijo pa je že v informativni uporabi.

Napredki v tehnologiji MRI z stalnim zniževanjem cene in povečevanjem hitrosti preiskave obetajo, da bo sicer odlična metoda postala bolj dosegljiva, je neodvisna od izvajalca, z možnostjo uporabe 3D tehnike in 3- do 4-krat natančnejša, ter bolj ponovljiva od ehokardiografije.¹⁹

Zdravljenje

Do sedaj smo ugotovili, da imajo hipertenzivni bolniki s HLP visoko tveganje za razvoj srčnožilnih zapletov, poudarili smo pomen iskanja povečane mase LP in priporočili ustrezne metode.

Odgovor na vprašanje, kaj pomeni regresija HLP pri zdravljenju hipertenzije, je nedvoumen. Preiskave, ki so uporabljale elektrokardiografsko metodo^{20,21} in one, ki so uporabljale ehokardiografijo²² za oceno učinkov zdravljenja, so pokazale nesporno ugoden učinek in prognostičen pomen regresije HLP pri bolnikih s hipertenzijo. V podštudiji sicer prelomne raziskave LIFE, kjer so vključili 930 bolnikov z EKG HLP, so ugotovili, da zmanjšanje mase LP za 25 g/m² (ocenjene z ehokardiografijo), prinese 20% zmanjšanje pričakovanih dogodkov.²³

V pregledu velikih, dolgotrajnih raziskav o preprečevanju pojava zapletov pri arterijski hipertenziji so ocenjevali tudi regresijo HLP in pojav srčnega popuščanja. Jasno sporočilo je, da je HLP v zdravljeni skupini manj za 35%. V 12 velikih raziskavah pa je bilo v zdravljeni skupini preko 50% manjše tveganje za razvoj srčnega popuščanja.²⁴

Regresija HLP se zgodi po več poteh, ki vključujejo zmanjšanje prostornine miocita, velikosti levega prekata in količine medceličja. Angiotenzin II ima pri tem veliko vlogo (sinteza kolagena, inhibicija kolagenaze, promocija hipertrofije miocita, itd.), zato bi pričakovali, da je za regresijo HLP najpomembnejše zaviranje RAAS, čeprav so učinkovita tudi druga zdravila. V metaanalizi 80-tih dvojno slepih, kontroliranih raziskav so ugotovili, da so najučinkovitejši antagonist AII receptorjev (-13%), sledijo antagonist kalcijevih kanalov (-11%), zaviralci kovertaze (-10%), diuretiki (-8%) in blokatorji receptorjev beta (-6%).²⁵ Nikoli pa ne smemo pozabiti, da je za bolnika z hipertenzijo najpomembnejše, da ima dobro nadzorovan krvni tlak in čim manj škodljivih učinkov zdravil.

Literatura

1. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-51.
2. G. Parati G. Pomidossi F. Albini D. et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J. Hypertension* 1987; 5: 93-8.

3. Gelsomino S, Frassani R, Morocutti G et al. Time course of left ventricular remodeling after stentless aortic valve replacement. *Am Heart J* 2001; 142: 556-62.
4. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1287-94.
5. Devereux RB. Hypertensive cardiac hypertrophy, Pathophysiology and clinical characteristics. In *Hypertension, Pathophysiology, diagnosis and management*. Laragh JH, Benner BM (eds). 2nd edition. Raven press, New York 1995.
6. Diez J, Fortuno MA, Ravassa S. Apoptosis in hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 317-25.
7. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-41.
8. Jennings GL, Dilley RJ. Left ventricular remodeling impacts on coronary flow reserve in hypertensive patients: is there a vascular mechanism? *J Hypertens* 2002; 20:1291-3.
9. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
10. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Left ventricular hypertrophy in blacks. *Urban Cardiology* 1997;4: 8-15.
11. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R et al. Prediction of mortality risk by different methods of indexing for left ventricular mass. *JACC* 1997; 29: 641-647.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-1187.
13. Sokolow M, Lyon T. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37: 161-86.
14. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiography left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75: 4-11.
15. Kannel WB, Abbott RD. A prognostic comparison of asymptomatic left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 111: 391-7.
16. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
17. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 19: 1550-8.
18. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Anderson SJ, Feinleib M, Castelli WP: Considerations in the use of echocardiography in epidemiology. The Framingham Study. *Hypertension* 1987; 9 (Suppl II): II40-II44.
19. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy *Am J Cardiol* 2002; 90: 29-34.
20. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 459-64.

21. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and a prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-9.
22. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C et al. Changes in cardiovascular risk reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *AM J Hypertens* 2003; 16: 895-9.
23. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension: *JAMA*. 2004; 292: 2350-6.
24. Moser M, Herbert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-8.
25. Klingbell A.U., M. Schneider M. Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.* 2003; 115: 41 -1.

MIKROALBUMINURIJA KOT VRSTA PROTEINURIJE V PRAKSI

Andreja Aleš

Klinični oddelek za nefrologijo, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Osnove patofiziologije mikroalbuminurije in proteinurije

Kakšna količina in vrsta beljakovin-proteinov se bo pojavila v seču-urinu je odvisno od več dejavnikov. **Prvič:** od količine beljakovin v predelu glomerulne kapilare, kar je odvisno od stopnje glomerulne filtracije (GFR) ter koncentracije beljakovin v plazmi. **Drugi,** najpomembnejši dejavnik je permeabilnost beljakovin skozi steno glomerulne kapilare, kar je odvisno od celovitosti kapilarne stene in od značilnosti same molekule beljakovine. Stena glomerulne kapilare sestoji iz treh plasti: endotelija, glomerulne bazalne membrane ter epitelnih celic – podocitov, ki se dotikajo bazalne membrane s tako imenovanimi nožicami.

Eksperimentalno so ugotovili, da beljakovine različne velikosti, oblike in naboja različno prehajajo glomerulno kapilarno steno. Beljakovine z majhno molekulsko maso (premer okoli 16 Å) prehajajo brez ovir, večje molekule pa le delno prehajajo skozi glomerulno kapilarno steno, to je odvisno od velikosti por v kapilarni steni (pore v endoteliju, epiteliju – strukturne in funkcionalne).

Endotelne celice so prekrte z negativno nabitimi sialoproteini in proteoglikani. Beljakovinske molekule v krvnem obtoku, ki so negativno nabite (anioni), tako težje prehajajo glomerulno kapilarno steno kot tiste, ki so pozitivno nabite (kationi).

Predstavnika beljakovin z majhno molekulsko maso sta α 1-mikroglobulin ter β 2-mikroalbumin. Albumin je beljakovina s srednjo molekulsko maso (premer 36 Å). Pri fiziološkem pH je negativno nabit. IgG pa predstavljajo beljakovine z veliko molekulsko maso.

Tretjič je pojavnost beljakovin v urinu odvisna od proksimalnega tubula. Beljakovine z majhno molekulsko maso, ki se 'prosto' filtrirajo, se v proksimalnem tubulu katabolizirajo in reabsorbirajo.¹

Če povzamem: v zdravih glomerulih se filtrirajo beljakovine z majhno molekulsko maso in majhna količina albumina – okoli 500 do 1500 mg dnevno.

Te se skoraj popolno reabsorbirajo v proksimalnem tubulu. Tako je končno izločanje beljakovin okoli 80 ± 24 mg/dan, oz. manj kot 150 mg/dan. Od tega okoli 10 mg predstavlja albumin, okoli 30 mg pa predstavljajo beljakovine, ki *ne prihajajo s filtracijo skozi glomerul, ampak se secernirajo v urin v tubulih, oz. spodnjih sečilih*. Tubulne celice v debelem kraku Henleyeve zanke in začetnem delu distalnega zavitega tubula secernirajo Tamm-Horsfallov protein (mukoprotein). V minimalnih količinah se v začetni seč izločajo tudi beljakovine iz krtačastega epitela tubulnih celic ter encimi iz tubulnih celic. V kolikor so tubulne celice okvarjene, je le-teh več v seču. IgA se izloča iz uretralnih žlez, nekaj verjetno tudi v tubulih. V sledovih se v seč izločajo tudi beljakovine iz prostate.²

Patološko izločanje albumina in proteinov v seču (mikroalbuminurija, proteinurija)

Če je izločanje beljakovin v seču več kot 150 mg dnevno, govorimo o proteinuriji. Ločimo tri vrste proteinurije:

- **glomerulna proteinurija** je posledica večje – patološke – prepustnosti glomerulne kapilarne stene. Tako se v večji meri filtrirajo beljakovine s srednjo molekulsko maso (albumin), ob večji okvari glomerulne kapilarne stene pa tudi tiste z veliko molekulsko maso (npr. IgG). Glomerulna proteinurija pomeni torej okvaro v glomerulu
- **tubulna proteinurija** odraža okvaro tubulov, ki več ne morejo katabolizirati in reabsorbirati majhnih beljakovinskih molekul, ki se sicer filtrirajo skozi glomerulno kapilarno steno (kot navedeno zgoraj), zato se le te pojavijo v seču
- **prelivna proteinurija** odraža povečano filtracijo beljakovin z majhno molekulsko maso, ki prekomerno nastajajo. Najbolj značilen primer za to je povečano izločanje lahkih verig imunoglobulinov pri plazmocitomu.

Povečano izločanje albumina – beljakovinske molekule s srednjo molekulsko maso – pomeni torej povečano prepustnost glomerulne kapilarne stene in kaže na njeno okvaro. Če je izločanje albumina že povečano, vendar je še pod mejo za glomerulno proteinurijo, govorimo o **mikroalbuminuriji**. Po definiciji mikroalbuminurija pomeni perzistentno izločanje (dva vzorca urina od treh v obdobju treh do šestih mesecev) albumina v seču, ki je večje od 30 do 300 mg dnevno.

Mikroalbuminurija se lahko pojavi tudi »funkcionalno« (ne odraža okvaro žilne stene), kot npr. pri vročini, po telesnem naporu, ob vnetjih, ...³

Mikroalbuminurija in srčnožilna obolenja

Že dalj časa je znano, da je mikroalbuminurija najzgodnejši kazalec okvare ledvic v sklopu sladkorne bolezni tipa I in II (diabetične nefropatije).⁴ Nekoliko kasneje pa so ugotovili povezavo med mikroalbuminurijo in kardiovaskularnimi boleznimi.^{5,6} Ta povezava ni povsem pojasnjena. Najverjetneje gre za okvaro tako endotela žil v ledvicah (glomerulih) kot tudi drugod po telesu. Dokazali so že s hiperglikemijo povzročeno manjšo količino heparan-sulfata (proteoglikana) na endotelnih celicah, kar pomeni manj negativnega naboja na endotelu. Posledično je povečana prepustnost skozi steno malih žil, ki se kaže v primeru ledvic kot mikroalbuminurija. V večjih žilah pa se to odraža v večjem odlaganju lipoproteinov.

Tezo o generalizirani endotelni disfunkciji potrjuje tudi nekaj ugotovitev: vazodilatacija, kot odgovor na določene stimuluse, je pri starejših zdravih preiskovancih z mikroalbuminurijo izraziteje zmanjšana kot pri tistih brez nje.⁷ Med bolniki s primarno arterijsko hipertenzijo imajo tisti z mikroalbuminurijo večjo koncentracijo von Willebrandovega faktorja kot tisti brez nje.⁸

Bolj jasne nam postanejo tudi večje epidemiološke raziskave: HOPE, LIFE in PREVEND, ki so pokazale, da je mikroalbuminurija pomemben dejavnik tveganja za srčnožilna obolenja in zgodnjo smrtnost zaradi srčnožilnih obolenj pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali brez nje, ali z arterijsko hipertenzijo ali brez nje.⁹⁻¹¹ V raziskavi PREVEND so ugotavljali, da je večje tveganje za srčnožilna obolenja pri zdravih odraslih z mikroalbuminurijo kot brez nje. Framinghamska raziskava je pokazala celo, da pojav albuminov v seču pri zdravih odraslih (tudi v minimalnih količinah, tudi pod ravnijo, ki je definirana za mikroalbuminurijo) celo »napoveduje« pojav arterijske hipertenzije ter večja verjetnost za srčnožilna obolenja.¹²

Določanje, oz. merjenje mikroalbuminurije

S klasičnimi lističi za določanje proteinurije ne zaznamo mikroalbuminurije, ker je koncentracija albumina v urinu prenizka.

Obstajajo že številni semikvantitativni lističi za določanje mikroalbuminurije. Senzitivnost in specifičnost teh testov niha od 80 do 97% in 33 do 80%. Kot pri

lističih za določanje proteinurije, tudi pri teh lističih na rezultat vpliva količina, oz. stopnja koncentracije urina.

Najbolj zanesljivo merjenje mikroalbuminurije predstavlja 24-urno zbiranje urina, kar pa je ponavadi težko izvedljivo. Zato se poslužujemo ponavadi enkratnega vzorca urina in določamo razmerje med koncentracijo albumina in kreatinina v urinu. Po tej metodi je mikroalbuminurija definirana z vrednostjo od 30 do 300 µg/mg (mg/g) kreatinina.

Albumin v urinu merijo s številnimi imunološkimi – laboratorijskimi metodami, kot so imunonefelometrija, imunoturbidimetrija in radioimunološke metode. Težava je v zelo različnih rezultatih, ki jih dobimo. Posamezen laboratorij mora zato sam preverjati svojo metodo.

Najnovejša metoda za določanje mikroalbuminurije, ki ima zvečano senzitivnost in specifičnost je izboljšana oblika spektrofotometrije.³

Mikroalbuminurija kot presejalni test

Za mikroalbuminurijo testiramo bolnike s sladkorno boleznijo tip I in II, saj predstavlja zgodnjo obliko diabetične nefropatije. Predvsem pa moramo biti pazljivi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II, saj pri njih lahko odraža bolj osnovno srčnožilno obolenje kot samo sladkorno bolezen.

Tudi bolnike s povečanim tveganjem za kronično ledvično bolezen ter srčnožilna obolenja, kot so bolniki z arterijsko hipertenzijo in metaboličnim sindromom, testiramo glede mikroalbuminurije (zaradi razlogov navedenih zgoraj).

Na splošno pa se ni pokazalo smiselno testirati glede mikroalbuminurije populacije brez sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije ter drugih dejavnikov za srčnožilna obolenja.¹³

Zdravljenje mikroalbuminurije

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo zdravimo mikroalbuminurijo, da preprečimo napredovanje diabetične nefropatije. Zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev II so se v številnih raziskavah izkazali za zdravila prvega izbora (BENEDICT, IRMA, ...).

Ni pa še čisto jasno ali je zdravljenje usmerjeno prav na zmanjševanje mikroalbuminurije koristno tudi pri bolnikih z mikroalbuminurijo, ki nimajo sladkorne bolezni.

Raziskava LIFE je pokazala, da zdravljenje z losartanom bolj zmanjša mikroalbuminurijo kot atenolol ter je povezano z zmanjšano srčnožilno obolevnostjo in smrtnostjo.¹⁴

Zmanjšano izločanje albuminov v urinu pri bolnikih brez sladkorne bolezni so dosegli tudi s fosinoprilom v raziskavi PREVEND IT, vendar je korist v smislu srčnožilnih obolenj, oz. smrtnosti lahko posledica boljšega znižanja krvnega tlaka pri teh bolnikih, kot pri tistih, ki so jemali placebo.¹⁵

Zaključki in priporočila za spremljanje mikroalbuminurije pri bolnikih brez sladkorne bolezni

- mikroalbuminurija, ki traja več kot tri mesece, brez zmanjšanja glomerulne filtracije predstavlja glede na K/DOQI priporočila kronično ledvično bolezen I. stopnje. Mnogo nefrologov je mnenja, da mikroalbuminurija v tem primeru (seveda, če ni sočasne sladkorne bolezni) korelira bolj z generalizirano endotelijsko disfunkcijo in ne pomeni samo ledvične bolezni
- testiranje za mikroalbuminurijo se mora ponoviti večkrat – trikrat v treh do šestih mesecih. Izključiti je potrebno dejavnike, ki lahko mikroalbuminurijo povzročajo prehodno: npr. vnetja, vročina, hud telesni napor... Najboljše je, če se pregleduje jutranji urin
- pri bolnikih, ki imajo arterijsko hipertenzijo in mikroalbuminurijo, uporabljamo zaviralce angiotenzinske konvertaze in blokatorje angiotenzinskih receptorjev
- ciljni krvni tlak je pod 140/90 mm Hg, če ni sočasno pridružene sladkorne bolezni, ledvične bolezni ali srčnožilne bolezni
- ko je mikroalbuminurija enkrat ugotovljena, je to grozeče opozorilo, ki kaže na okvaro žilne stene v celem telesu in večjo verjetnost hudih srčnožilnih zapletov. Zato je potrebno ob tem poostri nadzor nad bolnikom in še boljše urediti krvni tlak. V nekajmesečnih intervalih moramo preiskavo ponavljati. V kolikor mikroalbuminurija izgine ali se zmanjša, je zdravljenje uspešno, v kolikor pa narašča, ali se ob tem poslabšuje tudi ledvična funkcija, je potrebno krvni tlak še bolj znižati – na ciljno vrednost $\leq 130/80$ mm Hg.¹⁶

Literatura

1. Anderson S. Proteinuria. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffmann TM, Falk RJ, Jennette JC eds. *Primer on Kidney Diseases*. 2th ed. San Diego: Academic Press; 1998: 42.
2. Stewart Cameron J. The patient with proteinuria and/or haematuria. In: Davison AM. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3th ed. Oxford: Oxford University Press, 2005: 389.
3. Rose BD, Post TW. Measurement of urinary protein excretion. In: Burton BD. *UpToDate* 15.3, 2007.
4. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2157.
5. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319.
6. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973.
7. Clausen P, Jensen JS, Jensen G et al. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 103: 1869.
8. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994, 344: 14.
9. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421.
10. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901.
11. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777.
12. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969.
13. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004, 43: 5 (Suppl 1).
14. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22: 1805.
15. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809.
16. Rose BD, Bakris GL. Microalbuminuria and cardiovascular disease. In: Rose BD. *UpToDate* 15.3, 2007.

HIPERTENZIJA IN DISLIPIDEMIJA

Matija Cevc

Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Ateroskleroza je proces, ki ga pospešujejo številni dejavniki tveganja (DT). Danes poznamo prek 200 različnih DT, ki se med seboj zelo razlikujejo glede tega, koliko prispevajo k hitrejšemu napredovanju ateroskleroze. Raziskave so tudi pokazale, da povzročijo nekatere kombinacije DT bistveno slabšo prognozo, kot bi jo lahko pričakovali, če bi le sešteli ocenjeno ogroženost za vsak prisoten DT¹ (npr. sladkorni bolnik, pri katerem je prisotna tudi arterijska hipertenzija (AH), je bistveno bolj ogrožen, kot je seštevek ogroženosti zaradi vsakega DT posebej). Med najpomembnejše DT spadata hiperlipidemija in AH, ki sta v Sloveniji zelo pogosta. Tako je izraženost AH v slovenski odrasli populaciji (moški v starostnem obdobju 35-65 let ; ženske 45-70 let) 35% (moški 34,4%; ženske 35,7%), dislipidemije pa kar 70,4% (moški 67,3%; ženske 73,5%)².

Ali obstaja povezava med hiperholesterolemijo in AH?

AH pogosteje najdemo pri bolnikih, ki imajo tudi druge DT kot so npr. inzulinska rezistenca, debelost – zlasti trebušna in hiperlipidemija, kar dodatno zvišuje kardiovaskularno ogroženost.³

Leta 1999 je Lloyd-Jones s sodelavci analiziral podatke iz Framinghamske raziskave in ugotovil, da prevalenca dislipidemije (opredeljena kot skupni holesterol $\geq 6,2$ mmol/L , HDL $\leq 0,9$ mmol/L ali zdravljeni z lipolitiki) raste z višanjem krvnega tlaka. Ugotovili so, da je imelo v poprečju več kot 40% moških in 33% žensk, pri katerih so ugotavljali višji krvni tlak ($\geq 145/90$ mm Hg), sočasno tudi dislipidemijo.⁴

V veliki francoski raziskavi, ki je zajela 108.879 moških in 84.931 žensk, mlajših od 55 let so ugotovili, da se AH in dislipidemija zelo pogosto pojavljata skupaj. Tako je bila med bolniki z AH prevalenca hiperholesterolemije 46,3%, medtem ko je bila med tistimi brez AH prevalenca hiperholesterolemije 21,7%. Podobno so ugotavljali tudi pri ženskah saj so imele bolnice z AH sočasno zvišan holesterol v 37,6%, med tistimi brez hipertenzije pa je bila prevalenca hiperholesterolemije le 11,1%.⁵ V isti raziskavi so tudi ugotovili, da imata ta dva

DT aditiven učinek na prezgodnje pojavljanje kardiovaskularnih bolezni (KVB). Tako imajo moški z mejno zvišanim sistoličnim krvnim tlakom (130–139 mm Hg) in mejno zvišano ravnijo skupnega holesterola v krvi (5,16–6,17 mmol/L) za 3- do 4-krat višjo kardiovaskularno ogroženost, v kolikor pa imajo sistolični krvni tlak višji od 160 mm Hg, pa se njihova kardiovaskularna ogroženost poveča kar za 10-krat.⁵ Zdi se torej, da imajo posamezniki z AH večjo verjetnost, da bodo imeli ščasoma tudi dislipidemijo.⁶

Mehanizmi, ki povezujejo dislipidemijo in AH

V in vitro raziskavi so ugotovili, da inkubacija žilnih gladkomišičnih celic v mediju, v katerem je LDL holesterol, poveča ekspresijo receptorja za angiotenzin II tip 1 (AT₁Rs).⁷ V drugi raziskavi so ugotovili, da se na žilnih gladkomišičnih celicah, ki jih izpostavijo LDL holesterolu, izrazito poveča mRNA za AT₁Rs in ekspresija tega receptorja.⁸ Na človeških koronarnih endotelijskih celicah so opazovali pojavljanje receptorjev angiotenzina II. Ugotovili so da je oxLDL povzročil povišanje mRNA in proteina za AT₁Rs ne pa tudi za AT₂Rs kar nakazuje, da oxLDL poveča ekspresijo AT₁Rs na nivoju transkripcije.⁹

Zajcem, pri katerih so s prehrano povzročili hiperlipidemijo, se je v aorti za dvakrat povečala ekspresija AT₁Rs, sočasno pa se je povečala tudi z angiotenzinom II povzročena vazokonstrikcija.¹⁰ Ob tem se poveča tudi nastajanje superoksidov, kar spremlja izrazita motnja od endotelija odvisne vazodilatacije. Blokada AT₁Rs to motnjo prepreči, čeprav ne pride do spremembe v krvnem tlaku ali odprave hiperholesterolemije.¹¹

V raziskavah so ugotovili, da hiperlipidemija povečuje aktivnost renin-angiotenzinskega sistema (RAS). To se kaže zlasti s povečano ekspresijo encima angiotenzinske konvertaze (ACE) in tudi AT₁Rs.^{12,13} Taka povečana aktivnost v aterosklerotičnem predelu je še bolj aktivna, zlasti na tistih področjih arterijskega sistema, ki je izrazito nagnjen k razpoku aterosklerotičnih leh.^{14,15}

Da bi ugotovili povezave med RAS in lipidi so v raziskavi dodajali angiotenzin II preiskovancem z normalno in tistim z zvišano ravnijo holesterola. Izkazalo se je, da je prišlo pri tistih s hiperholesterolemijo do porasta krvnega tlaka kar so lahko zavrli z zdravili za zniževanje holesterola.¹⁶ V drugi študiji so preiskovancem s hiperholesterolemijo prav tako dajali infuzijo angiotenzina II in pri tem ugotovili, da se je pri njih krvni tlak zvišal dvakrat bolj kot pri preiskovancih, ki niso imeli zvišanega holesterola. Ugotovili so tudi, da so imeli

bolniki s hiperholesterolemijo dva do trikrat več AT₁Rs v primerjavi s tistimi preiskovanci, ki niso imeli hiperholesterolemije.¹⁷

Ugotovili so tudi, da obstaja neposredna povezava med izraženostjo AT₁Rs na trombocitih in ravniyo LDL holesterola v plazmi, in da je zdravljenje s statini povzročilo znižanje ekspresije AT₁Rs.⁶

Arterijska hipertenzija in maščobno tkivo

Maščobno tkivo ni le skladišče energije, kakor smo včasih domnevali, ampak je zelo aktiven endokrini organ, iz katerega se sproščajo številni proteini, citokini in hemokini (npr. leptin, rezistin, adiponektin, visfatin; TNF, interleukini [IL] 1B, IL-6, IL-8, IL-10, antagonist receptorja IL-1, monocitni kemotaktični protein 1, makrofagni faktor inhibicije migracije, makrofagni vnetni protein 1a; PAI-1).¹⁸ Adiponektin je protein, ki je negativno povezan z debelostjo in inzulinsko odpornostjo, koronarno boleznijo in tudi dislipidemijo. Pomanjkanje adiponektina pri miših npr. povzroči inzulinsko odpornost, dislipidemijo in proliferacijo neointime, dodajanje adiponektina pa deluje ravno nasprotno.¹⁸ Z raziskavami so pokazali, da ima 40% bolnikov z esencialno hipertenzijo povišano odpornost na inzulin.¹⁹ Podobne rezultate so dobili tudi pri ljudeh, saj so pri bolnikih z esencialno hipertenzijo in odpornostjo na inzulin ugotavljali znižano raven adiponektina. Če so takim bolnikom dali temokapril ali kandesartan, je prišlo do zvišanja adiponektina in sočasno do zmanjšane odpornosti na inzulin.²⁰ Možna razlaga za tak učinek zaviralcev RAS je, da angiotenzin II poveča serinsko fosforilacijo inzulinskih receptorjev, substrata inzulinskih receptorjev 1 in fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K),²¹ z in vitro študijami so tudi ugotovili, da angiotenzin II izrazito zavre diferenciacijo adipocitov saj blokada RAS poveča rekrutiranje in diferenciacijo preadipocitov v adipocite in da povečano nastajanje malih za inzulin občutljivih adipocitov zmanjša ektopično kopičenje maščob v mišičju in poveča občutljivost na inzulin.²²

Holesterol in NO

LDL holesterol povzroča sproščanje kemokinov in citokinov in s tem pospešuje vnetno dogajanje v žilni steni in hipertrofijo ter proliferacijo gladkomišičnih celic.²³ Oksidativno spremenjen LDL (oxLDL) med drugim tudi aktivira makrofage, ki sproščajo reaktivno kisikove radikale (ROS) prek mieloperoksidazne poti, zaradi česar se oksidativno spremeni še več LDL.

OxLDL je eden od pomembnejših pospeševalcev nastanka ROS (kot je npr. superoksida [O_2^-]) v endotelijskih in žilnih gladkomišičnih celicah.²⁴ Superoksid nato reagira z dušikovim oksidom (NO) in nastane peroksinitrit (ONOO⁻), ki oksidira tetrahidroprotein (BH₄) – le-ta je kritičen kofaktor za endotelijsko sintazo dušikovega oksida (eNOS). To povzroči razcep eNOS in povečano nastajanje O_2^- , kar še dodatno pospešuje oksidativni stres.²⁵ To pripelje do znižanja NO in s tem poviša tonus v arterijah,²⁶ saj je NO najpomembnejši vazodilatator.

OxLDL povzroča tudi destabilizacijo informacijske RNA (mRNA) za eNOS preko transkripcijskih in posttranskripcijskih mehanizmov, pa tudi z motnjami v transdukciji signalov v endotelijskih celicah.²⁷ OxLDL povzroči tudi povišanje ravni asimetričnega dimetilarginina,²⁸ ki je kompetitivni antagonist za eNOS in lahko zavre prehajanje L-arginina (substrat za sintezo NO) v celice.²⁹ To še dodatno moti nastajanje NO.

Ali lahko statini znižajo krvni tlak?

Nedavno so testirali učinek statinov na krvni tlak pri genetsko hipertenzivnih podganah. Izkazalo se je, da je statin v tem modelu znižal poprečni arterijski tlak za okoli 30 mm Hg ne da bi bila pri tem bistveno spremenjena raven lipidov,³⁰ lovastatin pa je npr. znižal žilno reaktivnost ledvic spontano hipertenzivnih podgan in preprečil razvoj hipertenzije.³¹

Pred nekaj leti so bili objavljeni rezultati Brisighella Heart Study v kateri so 5 let spremljali 1356 bolnikov s hipertenzijo s povišano ravni holesterola (>6,12 mmol/L). Zdravili so jih z dieto, holestiraminom (2-24 g/dan), gemfibrozilom (400–800 mg/dan) ali simvastatinom (20–40 mg/dan), antihipertenzivne terapije pa v času raziskave niso spreminjali (pri 93% vključenih preiskovancev). Lipolitična zdravila so krvni tlak znižala pri tistih bolnikih, ki so bili v zgornjih dveh kvartilah za sistolični krvni tlak (>140 mm Hg) za 5–10%. Pri tem so bili statini učinkovitejši kot ostali lipolitiki.³²

Zdi se, da statini delujejo sinergistično z antihipertenzivnimi zdravili (zlasti tistimi, ki delujejo na žilno steno, kot so npr. zaviralci encima angiotenzin konvertaze) in pomembno izboljšajo urejenost krvnega tlaka.³³

Literatura

1. Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997; 18: 1404-10.

2. Fras Z, Leskošek B. Razširjenost dejavnikov tveganja ter srčno-žilna ogroženost odrasle slovenske populacije - vzpostavitev in izvajanje dejavnosti registra oseb, ki jih ogrožajo kardiovaskularne bolezni. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2007. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije; 2007: 17-31.
3. Ritz E. Total cardiovascular risk management. *Am J Cardiol* 2007; 100: 53J-60J.
4. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PW, Levy D. Cross-classification of JNC VI blood pressure stages and risk groups in the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2206-12.
5. Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, Argyriadis P, Benetos A. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002; 23: 528-35.
6. Singh BM, Mehta JL. Interactions between the renin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1296-304.
7. Nickenig G, Sachinidis A, Seewald S, Bohm M, Vetter H. Influence of oxidized low-density lipoprotein on vascular angiotensin II receptor expression. *J Hypertens* 1997; 15 (Suppl 6): S27-30.
8. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, Bohm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-8.
9. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappaB. *Circulation* 2000; 102: 1970-6.
10. Nickenig G, Jung O, Strehlow K, et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol* 1997; 272: H2701-7.
11. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027-33.
12. Yang BC, Phillips MI, Mohuczy D, et al. Increased angiotensin II type 1 receptor expression in hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1433-9.
13. Mitani H, Bando T, Kimura M, Totsuka T, Hayashi S. Increased activity of vascular ACE related to atherosclerotic lesions in hyperlipidemic rabbits. *Am J Physiol* 1996; 271: H1065-71.
14. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101: 1372-8.
15. Gross CM, Gerbaulet S, Quensel C, et al. Angiotensin II type 1 receptor expression in human coronary arteries with variable degrees of atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 2002; 97: 327-33.
16. Nazzaro P, Manzari M, Merlo M, et al. Distinct and combined vascular effects of ACE blockade and HMG-CoA reductase inhibition in hypertensive subjects. *Hypertension* 1999; 33: 719-25.
17. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131-4.

18. Gimeno RE, Klamann LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 122-8.
19. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1457-62.
20. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76-81.
21. Taniyama Y, Hitomi H, Shah A, Alexander RW, Griendling KK. Mechanisms of Reactive Oxygen Species-Dependent Downregulation of Insulin Receptor Substrate-1 by Angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1142-7.
22. Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609-11.
23. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
24. Zmijewski JW, Moellering DR, Le Goffe C, Landar A, Ramachandran A, Darley-Usmar VM. Oxidized LDL induces mitochondrially associated reactive oxygen/nitrogen species formation in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H852-61.
25. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1201-9.
26. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-8.
27. Searles CD. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *American journal of physiology* 2006; 291: C803-16.
28. Boger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.
29. Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function. *Circulation* 1996; 93: 1740-6.
30. Susic D, Varagic J, Ahn J, Slama M, Frohlich ED. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1091-7.
31. Jiang J, Roman RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 968-74.
32. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J* 2004; 148: 285-92.
33. Mangat S, Agarwal S, Rosendorff C. Do Statins Lower Blood Pressure? *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2007; 12: 112-23.

PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEZEN, GLEŽENJSKI INDEKS IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Aleš Blinc

Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Periferna arterijska bolezen (PAB), ki sodi skupaj s srčnožilno in možganskožilno boleznijo med najpogostejše oblike napredovale ateroskleroze, je zaradi prekrivanja prizadetosti arterijskih povirij zelo pogosto znanilec napredovale ateroskleroze.^{1,2} Pri bolnikih s PAB, ki nimajo pridružene sladkorne bolezni ali napredovalega ledvičnega popuščanja, je napoved za ohranitev uda dobra, saj kritična ishemija nastopa le pri približno 1% bolnikov letno.² Žal bolniki s PAB umirajo 2- do 3-krat pogosteje od povprečja enako starih bolnikov brez aterosklerotične bolezni spodnjih udov, vodilni vzrok smrti pa sta srčni infarkt in možganska kap.^{1,2} Odkrivanje PAB je enostavnejše od diagnostike srčnožilne in možganskožilne bolezni, saj za objektivno potrditev prisotnosti PAB zadostuje, da pri ležečem preiskovancu znaša sistolični arterijski tlak v višini gležnja manj od 90% sistoličnega tlaka na nadlakti.² Razmerje med sistoličnim arterijskim tlakom v gležnju in tlakom na nadlakti imenujemo gleženjski indeks (GI).²

Po smernicah evropskih strokovnih združenj je ob prisotnosti PAB z vrednostjo $GI \leq 0,90$ potrebno bolnikom svetovati o zdravem življenjskem slogu in dosledno izvajati farmakološke ukrepe za preprečevanje aterotrombotičnih zapletov z antiagregacijskim zdravljenjem, zdravljenjem arterijske hipertenzije, hiperlipidemije in hiperglikemije.^{3,4} Asimptomatska PAB z znižanim $GI < 0,90$ je v Evropskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije uvrščena med kriterije subklinične okvare organov, klinično izražena PAB pa med izražene srčnožilne ali ledvične bolezni.⁴

Pogostost PAB

Asimptomatsko PAB z $GI \leq 0,90$, ima kar 15–20% prebivalcev razvitih držav, ki so starejši od 55 let,⁵ približno 5% ima klinično sliko intermitentne klavdikacije, katere razširjenost narašča s starostjo, približno 0,1% pa kritično ishemijo z bolečino med mirovanjem ali gangreno.⁶ Sladkorna bolezen povečuje tveganje

za razvoj periferne bolezni in pospeši razvoj bolezni za približno 4-krat.^{2,6} Še močneje je pospešena ateroskleroza pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo ali peritonealno dializo, tako da je pojavnost vseh oblik napredovale ateroskleroze pri teh bolnikih vsaj 10-krat večja kot v splošni populaciji.^{7,8}

Merjenje gleženjskega indeksa

Osnovna objektivna preiskava, ki potrdi diagnozo PAB, je določanje GI, ki predstavlja razmerje med sistoličnim arterijskim tlakom v gležnju in arterijskim tlakom na nadlakti pri ležečem bolniku.^{2,9} Postopek merjenja perfuzijskih tlakov z ultrazvočnim doplerskim detektorjem je podoben merjenju sistoličnega krvnega tlaka z živosrebrnim manometrom in slušalko, le da je doplerska sonda veliko bolj občutljiv detektor od slušalk. Omogoča nam merjenje tudi zelo nizkih tlakov, npr. 20–30 mm Hg, ko arterijskih pulzacij ne otipamo. Za preiskavo potrebujemo doplerski ultrazvočni detektor, kontaktni gel, manometer in manšete, prirejene za merjenje tlakov v gležnju. V improviziranih razmerah lahko meritev tlakov v gležnju izvedemo tudi z običajno manšeto za nadlaket. Manšeto namestimo na gleženj in jo napihnemo nad sistolično vrednost tlaka. Počasi izpuščamo zrak, z ultrazvočno sondo nad arterijo dorsalis pedis in arterijo tibialis anterior distalno od manšete pa izmerimo sistolični tlak. Postopek opravimo na obeh spodnjih okončinah. Tudi na nadlakti izmerimo tlak z ultrazvočno sondo distalno od manšete, najpogosteje nad arterijo radialis. Ker pri preiskovancih s periferno arterijsko okluzivno boleznijo obstaja možnost zožitve podključnične arterije in lažno znižanega tlaka zgornji okončini, je potrebno izmeriti tlak na obeh nadlaktah. Pri izračunavanju GI uporabimo višji tlak izmed obeh gleženjskih arterij posamezne spodnje okončine in ga primerjamo s tlakom na nadlakti, pri čemer uporabimo višjo vrednost, če se med levo in desno nadlaktjo vrednosti razlikujeta.^{2,9}

Normalne vrednosti GI so definirane kot 0,91–1,40, vrednosti $\leq 0,90$ pa pomenijo prisotnost PAB.² Vrednosti $>1,40$ pomenijo nestisljivost golenskih arterij, najpogosteje zaradi mediokalcinoze, ki je pogosta pri bolnikih s sladkorno boleznijo in napredovalim ledvičnim popuščanjem.² Pri nestisljivosti golenskih arterij je neinvazivno merjenje sistoličnega tlaka v gležnju onemogočeno, saj izmerimo lažno visoke vrednosti.² V tem primeru si lahko pomagamo z merjenjem sistoličnega tlaka na nožnem palcu, kamor

mediokalcinoza praviloma ne seže,² ali pa s skozikožno oksimetrijo, ki odseva stanje mikrocirkulacije.²

Napovedni pomen gleženjskega indeksa

Vrednost $GI \leq 0,80$ ima 90% občutljivost in 100% specifičnost za dokaz najmanj 50%-ne zožitve ene od velikih arterij spodnjega uda.¹⁰ Čim nižje so vrednosti GI, tem hujša je klinična slika PAB. Klavdikacijske težave so značilne za območje $GI < 0,80$, pri vrednostih $< 0,40$ se lahko pojavlja ishemična bolečina med mirovanjem, pri izrazito znižanih vrednostih $< 0,30$ pa v letu dni pri vsaj polovici preiskovancev pride do gangrene na stopalu.¹¹ Znižane vrednosti GI so dober napovednik splošne umrljivosti in še posebej srčnožilne umrljivosti.^{1,2} Criqui in sodelavci so ugotavljali več kot 60%-no 10-letno umrljivost pri moških s PAB, a le 17%-no 10-letno umrljivost pri kontrolnih preiskovancih, pri čemer je bila umrljivost največja pri najbolj napredovalih oblikah PAB.¹² Newman in sodelavci so opisali več kot 30%-no 6-letno umrljivost preiskovancev obeh spolov z $GI < 0,90$ v primerjavi z manj kot 9%-no 6-letno umrljivostjo preiskovancev brez PAB.¹³ McKenna in sodelavci so ugotovili, da $GI < 0,85$ poveča tveganje za srčnožilno smrt za več kot 2-krat v primerjavi s preiskovanci brez PAB in da je tveganje tem večje, čim manjši je GI.¹⁴

Zdravljenje arterijske hipertenzije v sklopu preprečevanja aterotrombotičnih zapletov pri bolnikih s PAB

V zadnjih letih se pri zelo ogroženih skupinah, med katere sodijo bolniki s PAB, lotevamo preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov celovito s kombinacijo nefarmakoloških ukrepov, kamor sodijo zdrava prehrana, uravnavanje telesne teže, redno gibanje in nekajenje, ter racionalnega zdravljenja z zdravili.^{3,4} Antiagregacijska zaščita,¹⁵ lipolitično zdravljenje s statinom¹⁶ in zdravljenje arterijske hipertenzije z zaviralcem angiotenzinske konvertaze¹⁷ pomembno zmanjšujejo umrljivost pri bolnikih s PAB.

Bolnikom s PAB uravnavamo arterijski tlak do ciljnih vrednosti $\leq 140/90$ mm Hg ali $\leq 130/80$ mm Hg ob sočasni sladkorni bolezni ali ledvičnem popuščanju.^{2,4} Načeloma lahko uporabimo pri bolnikih s PAB katerokoli zdravilo prvega izbora, v praksi pa se največkrat odločamo za zaviralec angiotenzinske konvertaze, saj se je ramipril v raziskavi HOPE najmanj enako dobro izkazal pri bolnikih s PAB kot pri drugih zelo ogroženih skupinah.¹⁷ Koristnost ramiprila je bila celo večja pri bolnikih s zmanjšanim GI kot pri bolnikih z normalnim GI, saj

so izračunali, da je zdravljenje z ramiprilom preprečilo 50 srčnožilnih zapletov pri 1000 osebah s PAB v 4,5 letih spremljanja in 24 zapletov pri 1000 osebah z normalnim GI v 4,5 letih spremljanja.¹⁸ Ker s prvim zdravilom večini bolnikov ne uravnamo krvnega tlaka do ciljnih vrednosti, kot drugo zdravilo pogosto uporabimo dolgo delujoči dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov amlodipin, ki se je dobro izkazal v raziskavi ASCOT BPLA.¹⁹ Po evropskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije je zaviralec kalcijevih kanalčkov pri PAB priporočeno zdravilo.⁴ Kot tretje zdravilo praviloma izberemo diuretik, najpogosteje indapamid, ki se je v več raziskavah dobro izkazal v kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze perindoprilom.²⁰ Blokatorji receptorjev beta niso več zdravila prvega izbora, čeprav ne poslabšujejo klavdikacijskih simptomov²¹ in so dovoljeni pri vseh oblikah PAB razen pri kritični ishemiji. Pri kritični ishemiji z bolečino med mirovanjem ali grozečo gangreno je pred intenzivnejšim uravnavanjem krvnega tlaka potrebno izvesti revaskularizacijski poseg na udu.²

Literatura

1. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischemia (Lis). *Int Angiol* 2000; 19: 97-125.
2. Norgen L, Hiatt W, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al., on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2007; 26: 81-157.
3. Authors/Task Force Members, Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
5. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
6. Dormandy JA, Stock G, eds. *Critical leg ischemia – its pathophysiology and management*. Berlin: Springer Verlag; 1990.
7. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 1): S117-31.

8. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2838-4.
9. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608- 21.
10. Fiegelson HS, Criqui MH, Fronek A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 526-34.
11. Hoi JD, Stoffers HE, Kester AD, van Ree JW, Knottner JA. Peripheral arterial occlusive disease: prognostic value of signs, symptoms and the ankle-brachial pressure index. *Med Decis Making* 2002; 22: 93-107.
12. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, feigelson HF, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6.
13. 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.
14. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm blood pressure as an independent risk factor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119-28.
15. Antiplatelet Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
16. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
17. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
18. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al.; HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 17-24.
19. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, et al; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005 Sep 10-16; 366 (9489): 907-13.
20. Amar J. Patients with resistant hypertension. *J Hypertens Suppl* 2007; 25 (Suppl 1): S3-6.
21. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769-76.

SLADKORNA BOLEZEN – ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKU S HIPERTENZIJO

Jelka Zaletel Vrtovec

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,
SPS interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Novе smernice za arterijsko hipertenzijo¹ poudarjajo pomen obravnave vseh dejavnikov srčnožilnega tveganja pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo. Arterijski hipertenziji je pogosto pridružena motena presnova glukoze, zato je potrebno redno izvajati pravilne presejalne teste v populaciji z arterijsko hipertenzijo. Po postavitvi diagnoze se ukrepanje usmeri v odkrivanje že prisotnih srčnožilnih in mikrovaskularnih zapletov ter v multifaktorsko zdravljenje dejavnikov tveganja zanje.

Presejalne in diagnostične metode za odkrivanje motene presnove glukoze

Metodi za odkrivanje in diagnostiko motene presnove glukoze sta določanje glukoze v krvi (na tešče ali naključno) in oralni glukozni tolerančni test. Za odkrivanje asimptomatskih motenj presnove glukoze (mejno bazalno glikemijo, moteno toleranco in sladkorne bolezni tipa 2) je najboljša metoda oralni glukozni tolerančni test, ker ne določa glukoze v plazmi samo na tešče, ampak tudi po 2 urah. Presejanje izvajamo na tri leta, pogosteje pa pri bolnikih z velikim tveganjem za moteno presnovo glukoze kot so tudi bolniki z arterijsko hipertenzijo. Pri bolnikih z že znano srčnožilno boleznijo je metoda izbora oralni glukozni tolerančni test, ker z njo natančneje opredelimo motnjo v presnovi glukoze.

Moteno presnovo glukoze označimo kot mejno bazalno glikemijo, moteno toleranco za glukozo ali sladkorno bolezen. Za diagnostične kriterije glejte tabelo 1. Mejno bazalno glikemijo in moteno toleranco za glukozo imenujemo tudi prediabetes. Stanji predstavljata bolnike z večjim tveganjem za srčnožilne dogodke in tudi za pojav sladkorne bolezni tipa 2. Sladkorna bolezen pa predstavlja še višje tveganje za srčnožilne zaplete, pojavljajo pa se tudi za

Tabela 1. Diagnostični kriteriji motene presnove glukoze

mejna bazalna glikemija:

glukoza v plazmi na tešče; 6,1 – 6,9 mmol/L

motena toleranca za glukozo:

glukoza v plazmi dve uri po začetku oralnega glukoznega tolerančnega testa 7,8 – 11,0 mmol/L

sladkorna bolezen:

- simptomi sladkorne bolezni in naključna glukoza v plazmi $\geq 11,1$ mmol/L. Naključno pomeni kadarkoli preko dneva ne glede na čas zadnjega obroka hrane ali
 - glukoza v plazmi na tešče (brez kaloričnega vnosa vsaj 8 ur) $\geq 7,0$ mmol/L ali
 - glukoza v plazmi 2 uri po začetku oralnega glukoznega tolerančnega testa $\geq 11,1$ mmol/L
-

Tabela 2. Diagnostični kriteriji metaboličnega sindroma

obseg pasu pri ženski nad 80 cm in pri moškem nad 94 cm in hkrati dva izmed naštetih:

- trigliceridi nad 1,7 mmol/L (ali zdravila, ki znižujejo trigliceride)
 - HDL pod 1,3 mmol/L (za ženske) ali pod 1,0 mmol/L (za moške) (ali zdravila, ki zvišujejo HDL)
 - krvni tlak nad 130/85 mm Hg (ali zdravila, ki znižujejo krvni tlak)
 - glukoza na tešče nad 5,6 mmol/l (ali zdravila, ki znižujejo glikemijo)
-

sladkorno bolezen značilni mikrovaskularni zapleti, ki so pri sladkorni bolezni tipa 2 lahko prisotni že ob odkritju.

Tudi metabolični sindrom označuje bolnike z večjim tveganjem za srčnožilne dogodke in tudi za pojav sladkorne bolezni tipa 2, vendar je diagnostična meja glikemije na tešče postavljena na 5,6 mmol/L. Za diagnostične kriterije glejte tabelo 2.

Odkrivanje srčnožilnih in mikrovaskularnih zapletov

Odkrivanje srčnožilnih zapletov se načeloma ne razlikuje od diagnostike pri bolnikih brez motene presnove glukoze, poudariti pa je potrebno, da je tipična klinična slika pri sladkornih bolnikih lahko zabrisana. Za odkrivanje mikrovaskularnih zapletov pri ugotovljeni sladkorni bolezni so potrebni redni

pregledi očesnega ozadja, izvajanje presejalnega testa za diabetično stopalo (ki vključuje oceno zaščitne občutljivosti in prekrvitve stopal) ter določanje albuminurije in ocenjene glomerulne filtracije.

Zdravljenje dejavnikov tveganja za srčnožilne in mikrovaskularne zaplete sladkorne bolezni

Cilji zdravljenja dejavnikov tveganja za srčnožilne in mikrovaskularne zaplete so glikiran hemoglobin Hb_{A1c} pod 6,5%, krvni tlak pod 130/80 mm Hg, celokupni holesterol pod 4,5 mmol/L in LDL holesterol pod 2,5 mmol/L, vsi bolniki naj prejema antiagregacijsko zdravljenje.²

V raziskavi STENO 2,³ ki je primerjala intenzivno strategijo multifaktorskega zdravljenja hipertenzivnih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 s cilji, ki so zelo blizu zgoraj navedenim, z manj intenzivno strategijo, se je pojavnost mikrovaskularnih in srčnožilnih dogodkov zmanjšala približno na polovico. Kljub ogromnim organizacijskim in vsebinskim naporom raziskovalnih timov z odlično kadrovsko zasedbo so zastavljene ciljne vrednosti dosegli v sledečih odstotkih: za celokupni holesterol pri 72%, sistolični krvni tlak pri 46%, diastolični krvni tlak pri 72% in Hb_{A1c} le pri 15%. Analize kliničnega ravnanja kažejo, da se zdravniki za uvedbo ali povečanje odmerka antidiabetičnega zdravila odločamo šele 14 do 20 mesecev za tem, ko je bila presežena mejna vrednost Hb_{A1c} za uvedbo zdravila.⁴ Zaradi takega načina odločanja je bolnik izpostavljen desetim letom dodatnega glikemičnega bremena s Hb_{A1c} nad 7%.⁵ Smernice za sladkorno bolezen tipa 2 zato podajajo jasne usmeritve uvajanja antidiabetikov in posebej poudarjajo hitro titracijo odmerkov zdravil ter vzpodbujajo zgodnjo kombinirano zdravljenje. Glede na visoko prevalenco sladkorne bolezni je namreč nujno potreben enoten načrt zdravljenja, ki ga izvajajo vsi, ki se srečujejo s sladkornimi bolniki.

Zdravljenje hiperglikemije

Bolnika z novo odkrito sladkorno boleznijo tipa 2 je treba že na začetku obravnave seznaniti z napredujočo naravo bolezni. Seznanimo ga z vsemi načini zdravljenja, tudi z insulinskim zdravljenjem. Tega je treba predstaviti kot najbolj kakovosten način zdravljenja, ki mu bo potreben takoj, ko ne bo več dosegal ciljev zdravljenja z nefarmakološkimi ukrepi in peroralnim antidiabetičnim zdravljenjem, in ne kot zadnjo možnost zdravljenja v strašilnem pomenu besede.

Osnova zdravljenja glikemije so nefarmakološki ukrepi, ki jih moramo osveževati in poudarjati ob vsakem stiku z bolnikom.

Kadar nefarmakološko zdravljenje po treh mesecih ne zadošča za vzdrževanje ciljne ravni urejenosti glikemije, pričnemo zdravljenje s **peroralnimi antidiabetiki**. Uvajanje peroralne antidiabetične terapije spremljamo v intervalih od 1 do 3 mesece, včasih tudi pogosteje. Zdravilo izbora je praviloma metformin. Stopnjevanje odmerka metformina opravimo v 1-2 mesecih. Insulinske sekretagoge (sulfonilsečnine in glinide) lahko uporabimo v monoterapiji kot prvo zdravilo pri bolnikih, ki niso debeli, oz. nimajo čezmerne telesne mase, tudi pri teh bolnikih pa lahko pričnemo zdravljenje z metforminom. Zaviralci alfa-glukozidaz so primarno namenjeni uravnavanju postprandialne hiperglikemije in jih lahko uporabljamo v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, kadar je postprandialna hiperglikemija neobvladana ali če bolnik ne prenaša drugih zdravil. Niso primerni kot zdravilo prvega izbora, ker so manj učinkoviti od drugih skupin antidiabetikov. Antidiabetike kombiniramo, kadar monoterapija sama ne zadošča za urejeno glikemijo. Kombinacije uvedemo, če v 2 do 3 mesecih z monoterapijo ne dosežemo primerne urejenosti glikemije. Vedno kombiniramo zdravila iz različnih farmakoloških skupin, vrsta antidiabetika na drugi stopnji pa ni točno določena. Izjemoma insulinskemu sekretagogu in metforminu dodamo še tretji antidiabetik, če dvoterna terapija ne zadošča in če obstajajo objektivne ovire za uvedbo insulinskega zdravljenja in je hkrati Hb_{A1c} pod 8%. Praviloma pa na tej stopnji uvedemo zdravljenje z insulinom, ki je bolj učinkovito od tritirne peroralne terapije. Zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki pričnemo vedno z majhnim odmerkom zdravila in ga postopno zvečujemo do priporočenih odmerkov. V primeru visoke hiperglikemije in izraženih kliničnih simptomov hiperglikemije je priporočljivo pričeti zdravljenje s kombinacijo peroralnih antidiabetikov ali z insulinom. Pri zelo hudi klinični sliki je treba takoj začeti zdravljenje z insulinom, ki lahko poteka ambulantno, v dnevni bolnišnici ali hospitalno, pri čemer je odločujoča varnost bolnika.

Zdravljenje z **insulinom** pričnemo, ko je Hb_{A1c} nad 7,0%, zdravljenje z metforminom nadaljujemo. Kadar začnemo zdravljenje z bazalnim insulinom, lahko nadaljujemo tudi zdravljenje z insulinskim sekretagogom ali z zaviralci alfa-glukozidaze. Najpogostejši shemi za začetek zdravljenja z insulinom sta bazalni insulin (enkrat ali dvakrat dnevno) ali dvofazni insulin (enkrat ali dvakrat dnevno). Zdravljenje z insulinom stopnjujemo glede na rezultate

samokontrole. Za določene skupine bolnikov možna tudi shema bazalnega in prandialnega insulina, kadar ne dosegajo ciljev zdravljenja z enostavnejšimi načini ali če jim to narekuje fleksibilen življenjski slog.

Zaključek

Bolniki z arterijsko hipertenzijo imajo večje tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in druge motnje presnove glukoze. Osnova dobrega in učinkovitega preprečevanja tako srčnožilnih kot mikrovaskularnih zapletov je multifaktorsko zdravljenje vseh dejavnikov tveganja. Tik pred izidom so smernice za sladkorno bolezen tipa 2, ki so jasne in natančne, zato lahko vsi, ki se srečujemo s sladkornimi bolniki, sodelujemo tudi pri intenzifikaciji vodenja glikemije.

Literatura

1. Slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2007, (v tisku).
2. Slovenske smernice za sladkorno bolezen tipa 2, (v tisku).
3. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003: 383-93.
4. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract* 2005: 1345-55.
5. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004:1535-40.