

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

**ZBORNİK**

Portorož, 26. – 27. november 2009



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

**ZBORNİK**

Portorož, 26. – 27. november 2009

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.12-008.331.1(082)

SLOVENSKO zdravniško društvo. Sekcija za arterijsko hipertenzijo.  
Strokovni sestanek (18 ; 2009 ; Portorož)

Zbornik / XVIII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko  
hipertenzijo, Portorož, 26.-27. november 2009 ; [urednik zbornika  
Primož Dolenc]. - Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo,  
Sekcija za arterijsko hipertenzijo, 2009

ISBN 978-961-92552-1-6  
1. Dolenc, Primož, 1960-  
248428544

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 Hrvatina, dr. med.  
Daroslav Ivaškovič, dr. med.  
prim. Borut Kolšek, dr. med.  
Vlasta Malnarič, dr. med.  
Marija Mulej, dr. med.  
Igor Praznik, dr. med.  
Mojca Savnik-Iskra, dr. med.  
Janez Toplišek, dr. med.  
prim. asist. Ksenija Tušek-Bunc, dr. med.  
mag. Leopold Zonik, dr. med.



[www.hipertenzija.org](http://www.hipertenzija.org)

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



[www.worldhypertensionleague.org](http://www.worldhypertensionleague.org)

#### ORGANIZACIJSKI IN PROGRAMSKI ODBOR

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

#### UREDNIK ZBORNIKA

mag. Primož Dolenc, dr. med.

#### GLAVNI SPONZORJI SREČANJA

Abbott Laboratories d.o.o.  
Merck d.o.o.  
Sanofi – Aventis d.o.o.

#### SPONZORJI SREČANJA

Astra Zeneca UK Limited  
Bayer d.o.o.  
Belupo d.o.o.  
Berlin-Chemie Menarini  
Boehringer Ingelheim Pharma  
Diafit d.o.o.  
GlaxoSmithKline d.o.o.  
Krka d.d.  
Lek d.d.  
MSD Merck Sharp & Dohme, Inovativna zdravila d.o.o.  
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji  
Pfizer, Podružnica Ljubljana  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Servier Pharma d.o.o.  
VPD, Bled, d.o.o.

#### TISK

Tiskarna Pleško d.o.o., Ljubljana

Zdravniška zbornica Slovenije udeležbo na  
XVIII. 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 .....	7
Seznam kratic .....	8
Epidemiološka raziskava hipertenzije v Sloveniji – delno poročilo ( <i>Rok Accetto, Barbara Salobir</i> ) .....	9
Merjenje krvnega tlaka ( <i>Primož Dolenc</i> ) .....	19
Centralni krvni tlak ( <i>Rok Accetto, Vlasta Malnarič</i> ) .....	25
Posodobljene smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije ( <i>Rok Accetto</i> ) .....	31
Vplivi in načini spreminjanja življenjskega sloga na srčno-žilno ogroženost ( <i>Zlatko Fras, Jožica Maučec-Zakotnik</i> ) .....	37
Ali so Slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije primerne za primarno raven? ( <i>Mateja Bulc</i> ) .....	61
Perkutani posegi na deblu leve koronarne arterije in hipertenzija ( <i>Vojko Kanič</i> ) .....	69
Arterijska hipertenzija in vnetne revmatološke bolezni ( <i>Alojzija Hočevar, Matija Tomšič</i> ) .....	77
Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih z astmo in s kronično obstruktivno pljučno boleznijo ( <i>Marjeta Terčelj</i> ) .....	95
Koža in antihipertenzijska zdravila ( <i>Mateja Dolenc-Voljč, Primož Dolenc</i> ) .....	101
Hkratno zdravljenje dislipidemije in arterijske hipertenzije ( <i>Pavel Poredoš</i> ) .....	109
Izbrane informacije o zdravju in kroničnih boleznih v Sloveniji ( <i>Daša Moravec-Berger, Darja Lavtar</i> ) .....	115
Preventiva in zdravljenje akutne ishemične možganske kapi ( <i>Bojana Žvan, Matija Zupan</i> ) .....	123
Ali je zdravljenje hipertenzije pri ženski drugačno kot pri moškem? ( <i>Jana Brguljan-Hitij</i> ) .....	131
Hormonsko nadomestno zdravljenje? »Pro et contra« v smislu preventive srčno- žilnih zapletov ( <i>Barbara Gužič Salobir</i> ) .....	135





# PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

*Četrtek, 26. november 2009*

## **Strokovni simpozij – »Management of Hypertension«**

- 17.30 Uvodni nagovor
- 17.40 Microalbuminuria – a Useful Biomarker for Your Clinical Practice  
(*Josep María Galceran, Spain*)  
Panel discussion: *Jana Brguljan-Hitij, Radoslav Kveder, Jelka Zaletel-Vrtovec*
- 18.20 The Hope Revolution: Ten Years of Cardiovascular Prevention – videotaped lecture (*Massimo Volpe, Italy*)  
Panel discussion: *Rok Accetto, Vojko Kanič*
- 19.00 Past and Future of Beta Blockers in Hypertension Treatment  
(*Jean Michel Mallion, France*)  
Panel discussion: *Jurij Dobovišek, Marija Petek-Šter*
- 19.40 Razpravljanje
- 20.00 *Svečana večerja*

*Petek, 27. november 2009*

## **Epidemiologija hipertenzije in merjenje krvnega tlaka**

- 8.00 *Registracija*
- 9.00 Uvodni nagovor (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 9.30 Epidemiologija arterijske hipertenzije v Sloveniji – delno poročilo  
(*Rok Accetto, Barbara Salobir*)
- 9.50 Merjenje krvnega tlaka (*Primož Dolenc*)
- 10.10 Centralni krvni tlak (*Rok Accetto, Vlasta Malnarič*)
- 10.30 Razpravljanje
- 10.50 *Premor*

**Petek, 27. november 2009 - nadaljevanje**

### **Smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije**

- 11.10 Posodobljene Smernice za obravnavanje hipertenzije (*Rok Accetto*)
- 11.30 Vplivi in načini spreminjanja življenjskega sloga na srčno-žilno ogroženost (*Zlatko Fras, Jožica Maučec-Zakotnik*)
- 11.50 Ali so Slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije primerne za primarno raven? (*Mateja Bulc*)
- 12.10 Razpravljanje
- 12.30 *Kosilo in društveni del*

### **Izbira antihipertenzijskega zdravila**

- 14.00 Perkutani posegi na deblu leve koronarne arterije in hipertenzija (*Vojko Kanič*)
- 14.20 Arterijska hipertenzija in vnetne revmatološke bolezni (*Matija Tomšič, Alojzija Hočevar*)
- 14.40 Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih z astmo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo (*Marjeta Terčelj*)
- 15.00 Koža in antihipertenzijska zdravila (*Mateja Dolenc-Voljč, Primož Dolenc*)
- 15.20 Hkratno zdravljenje dislipidemije in arterijske hipertenzije (*Pavel Poredoš*)
- 15.40 *Premor*

### **Hipertenzija in možganska kap**

- 16.00 Izbrane informacije o zdravju in kroničnih boleznih v Sloveniji (*Daša Moravec-Berger, Darja Lavtar*)
- 16.20 Preventiva in zdravljenje akutne ishemične možganske kapi (*Bojana Žvan, Matija Župan*)

### **Hipertenzija pri ženskah**

- 16.40 Ali je zdravljenje hipertenzije pri ženski drugačno kot pri moškem? (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 17.00 Hormonsko nadomestno zdravljenje? »Pro et contra« v smislu preventive srčno-žilnih zapletov (*Barbara Gužič Salobir*)
- 17.20 *Zaključek srečanja*

## **Izobraževanje medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov**

*Petek, 27. november 2009*

### **Obnavljanje arterijske hipertenzije v ambulanti**

*10:00 Registracija*

11:00 Uspešnost zdravljenja arterijske hipertenzije v ambulanti (*Andreja Zupanc*)

11:20 Kuhinjska sol – problem sodobnega načina prehranjevanja (*Snežana Škorić*)

11:40 Vloga medicinske sestre ob kontrolnem pregledu bolnika s hipertenzijo v ambulanti (*Andreja Šum-Lešnjak*)

12:00 Vsebina izobraževanja medicinske sestre za delo z bolniki s hipertenzijo (*Nada Štamcar*)

12:20 Razpravljanje

*12:30 Kosilo*

### **Delavnice – merjenje krvnega tlaka**

14:00 Spremljanje krvnega tlaka (*Primož Dolenc*)

14:20 Prikazi in vaje

– sfigmomanometri in aneroidi

– oscilometrični merilniki

– hibridni merilniki

– merjenje krvnega tlaka doma

– neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka

*16.00 Zaključek*



# ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

prof. dr. Rok Accetto, dr. med.<sup>1</sup>  
asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.<sup>1</sup>  
prim. asist. dr. Mateja Bulc, dr. med.<sup>2</sup>  
mag. Primož Dolenc, dr. med.<sup>1</sup>  
doc. dr. Mateja Dolenc-Voljč, dr. med.<sup>3</sup>  
doc. dr. Zlatko Fras, dr. med.<sup>4</sup>  
dr. Barbara Gužič Salobir, dr. med.<sup>5</sup>  
mag. Alojzija Hočevar, dr. med.<sup>6</sup>  
Vojko Kanič, dr. med.<sup>7</sup>  
Darja Lavtar, univ. dipl. soc.<sup>8</sup>  
Vlasta Malnarič, dr. med.<sup>1</sup>  
Jožica Maučec-Zakotnik, dr. med.<sup>8</sup>  
mag. Daša Moravec-Berger, dr. med.<sup>8</sup>  
prof. dr. Pavel Poredoš, dr. med.<sup>9</sup>  
mag. Barbara Salobir, dr. med.<sup>1</sup>  
doc. dr. Marjeta Terčelj, dr. med.<sup>10</sup>  
prof. dr. Matija Tomšič, dr. med.<sup>6</sup>  
Matija Zupan, dr. med.<sup>11</sup>  
prim. doc. dr. Bojana Žvan, dr. med.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Zdravstveni dom Ljubljana, Derčeva 5, 1000 Ljubljana in Katedra za družinsko medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup>Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup>Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

<sup>7</sup>Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>8</sup>Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

<sup>9</sup>Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>10</sup>Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>11</sup>Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2a, 1000 Ljubljana

## SEZNAM KRATIC

aCCP	protitelesa proti cikličnim citruliniranim peptidom	LDL	lipoproteini majhne gostote
ACE	angiotenzinska konvertaza	LKA	leva koronarna arterija
ACEI	zaviralec konvertaze	MACE	veliki srčni dogodek ("major adverse cardiac event")
ACR	Ameriško revmatološko združenje	MDRD	"Modification of Diet in Renal Disease"
AH	arterijska hipertenzija	MR	magnetna resonanca
Ai	augmentacijski indeks	MRA	magnetno resonančna angiografija
AKS	akutni koronarni sindrom	NDLKA	nezaščitena zožitev debla leve koronarne arterije
APS	antifosfolipidni sindrom	NMKT	neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka
ARB	blokator angiotenzinskih receptorjev	NSAR	nesteroidni antirevmatik
Arter	Arteriograf	oxLDL	oksidirani lipoproteini majhne gostote
BSŽ	bolezen srca in ožilja	PAN	nodozni poliarteritis
cDKT	centralni diastolični krvni tlak	PET	pozitronska emisijska tomografija
COX	ciklooksigenaza	PG	prostaglandin
CRP	C-reaktivni protein	PTCA	perkutana transluminalna koronarna angioplastika
cSKT	centralni sistolični krvni tlak	RA	revmatoidni artritis
CT	računalniška tomografija	RAS	renin-angiotenzinski sistem
CTA	računalniško tomografska angiografija	RCA	desna koronarna arterija
df	stopnje prostosti	RF	revmatoidni faktor
DKP	dobra klinična praksa	RNA	ribonukleinska kislina
DKT	diastolični krvni tlak	RR	relativno tveganje ("relative risk")
DN	družinsko neobremenjeni s hipertenzijo	rtPA	rekombinantni tkivni aktivator plazminogena
DNA	deoksiribonukleinska kislina	SCORE	"Systemic COronary Risk Evaluation"
DP	družinsko obremenjeni s hipertenzijo	SD	standardna deviacija
ECHI	"European Community Health Indicators"	SE	standardna napaka
EHIS	vprašalnik "European Health Interview Survey"	SILC	anketa o življenjskih pogojih
ESO	»European Stroke Organisation«	SKT	sistolični krvni tlak
ESS	Evropski statistični sistem	SLE	sistemski lupus eritematosus
EU	Evropska unija	SMKT	samodejno merjenje krvnega tlaka
EUSI	»European Stroke Initiative«	Sphyg	SphygmoCor
FEV1	forsirani ekspiracijski volumen v 1. sekundi	SR	hitrost sedimentacije eritrocitov
FFS	"Five Factor Score"	SVTB	sistemska vezivno tkivna bolezen
HDL	lipoproteini velike gostote	SZO	Svetovna zdravstvena organizacija
HLY	zdrava leta življenja	SŽB	srčno-žilna bolezen
HNZ	hormonsko nadomestno zdravljenje	TGF	transformirajoči rastni dejavnik
HPV	hitrost pulznega vala	TIA	prehodni ishemični napad
Hsp	"heat shock" proteini	TMTp	tiopurin metil transferaza
IMK	ishemična možganska kap	TNF	tumorje nekrotizirajoči faktor
IMT	debelina intime in medije	ZDA	Združene države Amerike
ITM	indeks telesne mase	ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije
KcT	kontracepcijske tablete	ŽO	žilna opornica
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen		
KT	krvni tlak		
LAD	leva descendentna arterija		
LCX	cirkumfleksna arterija		

# EPIDEMIOLOŠKA RAZISKAVA HIPERTENZIJE V SLOVENIJI – DELNO POROČILO

Rok Accetto, Barbara Salobir

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

## Uvod

Visok krvni tlak igra v razvitem svetu pomembno etiološko vlogo v razvoju koronarne bolezni, možganske kapi, periferne arterijske okluzijske bolezni, srčnega popuščanja in ledvične odpovedi.<sup>1</sup> Vedno bolj pogost dejavnik tveganja pa postaja tudi v razvijajočem se svetu, še zlasti v tamkajšnjih urbanih okoljih.<sup>2</sup> Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), umre vsak osmi prebivalec sveta zaradi zapletov arterijske hipertenzije, ki jo tako uvrščamo med velike javnozdravstvene probleme.<sup>3</sup>

Povezanost med arterijsko hipertenzijo in ogroženostjo za razvoj bolezni srca in ožilja so potrdile številne velike epidemiološke raziskave. Izkazalo se je tudi, da je mogoče z ustrezno obravnavo zvišanih vrednosti krvnega tlaka breme bolezni srca in ožilja pomembno zmanjšati.<sup>1</sup> Dokazano je bilo, da je ustrezno zdravljenje arterijske hipertenzije povezano s 40% zmanjšanjem tveganja za razvoj možganske kapi in 15% zmanjšanjem tveganja za razvoj miokardnega infarkta.<sup>4</sup> Kljub temu se z nezadostnim nadzorom arterijske hipertenzije srečujejo po vsem svetu, tudi pri nas.

V Sloveniji imamo na voljo relativno malo kakovostnih podatkov o epidemiologiji in nadzoru AH. Prva pomembnejša raziskava je bila opravljena 1985 leta,<sup>5</sup> ko pa so veljali drugi diagnostični kriteriji. Uspešnost zdravljenja ni bila ugotovljena. Zato smo se namenili ugotoviti **prevalenco hipertenzije** v odrasli populaciji, ter **uspešnost zdravljenja – nadzor hipertenzije**.

## Metode dela

Vzorec je bil sestavljen iz naključno izbranih prebivalcev Slovenije, starejših od 20 let, po priznanih statističnih metodah (kriteriji: starost, spol, regija oz. prebivališče) iz registra prebivalcev republike Slovenije. Predvidevali smo, da se bo na vabilo odzvalo okrog 50% vabljenih, zato smo ocenili velikost vzorca okrog 18.000 oseb.

Tabela 1. Razvrstitev celotnega vzorca po spolu

spol	število	odstotek (%)	kum. odstotek (%)
moški	8879	47,1	47,1
ženski	9977	52,9	100,0
skupaj	18856	100,0	

Preiskovalci so bili zdravniki, medicinske sestre ter študenti, ki so bili seznanjeni z namenom raziskave, poučeni o poteku pregleda, seznanjeni z oscilometričnimi merilniki krvnega tlaka in poučeni o pravilnem merjenju.

Nabor podatkov, ki smo jih beležili v ustrezne formularje je zajemal sociodemografske podatke, anamnestične podatke, prehranske navade, kajenje in podatke opravljenega fizikalnega pregleda.

## Merjenje krvnega tlaka

Preiskovancem smo izmerili krvni tlak (KT) po priporočilih Smernic za obravnavo bolnikov z visokim krvnim tlakom. KT smo merili z avtomatskimi merilniki krvnega tlaka OMRON 705IT.<sup>6</sup>

Meritev smo izvedli dvakrat na nadlahti, zabeležili smo obe vrednosti KT in pulza. Krvni tlak smo merili sede. Če avtomatski merilnik ni izmeril KT, smo ga izmerili z avskultacijsko metodo. Če je bil obseg nadlahti večji kot 32 cm, smo uporabili večjo manšeto. Stanje prehranjenosti smo ocenjevali z izračunom indeksa telesne mase (ITM) in merjenje obsega pasu.

Če je bil ob prvem obisku izmerjen povprečen krvni tlak enak ali več kot 140/90, je bil preiskovanec povabljen na drugo meritev v roku 3 do 6 tednov.

Za statistično analizo je bil uporabljen statistični paket SPSS.

## Rezultati in razpravljanje

### Vzorec

Statistični urad republike Slovenije nam je pripravil naključni vzorec prebivalstva Slovenije, ki so bili starejši od 20 let, zajema 18.856 ljudi obeh spolov, kot prikazuje tabela 1.

Na osnovi izkušenj epidemioloških raziskav pri nas in v Evropi, smo predvidevali, da bo odziv na vabila okrog 50%. Zaradi tehničnih težav nismo obdelali vseh izbranih regij. Skupaj smo povabili 9.902 ljudi, odzvalo pa se jih je 3.067, kar je 31,0%. Odziv je bil pod pričakovanji, saj smo pri izračunu potrebne



Tabela 2. Razvrstitev pregledanih po spolu

spol	število	odstotek (%)	kum. odstotek (%)
moški	1309	42,7	42,7
ženski	1758	57,3	100,0
skupaj	3067	100,0	

Tabela 3. Udeležba po spolu po regijah

regija	moški		ženske		skupaj	
	št.	%	št.	%	št.	%
Celje	233	43,6	301	56,4	534	100,0
Koper	44	41,9	61	58,1	105	100,0
Ljubljana	459	40,8	667	59,2	1126	100,0
Maribor	190	44,7	235	55,3	425	100,0
Murska Sobota	109	43,1	144	56,9	253	100,0
Nova Gorica	37	38,9	58	61,1	95	100,0
Novo mesto	141	48,5	150	51,5	291	100,0
Ravne	96	40,3	142	59,7	238	100,0
skupaj	1309	42,7	1758	57,3	3067	100,0

$$\chi^2=7,68, p=0,361$$

velikosti vzorca predvideli 50% odzivnost, zato je reprezentativnost vzorca vprašljiva. Razvrstitev po spolu se med izbranim vzorce in tistimi, ki so se odzvali na naše vabilo ter smo jih pregledali, ni bistveno razlikovala (tabela 2).

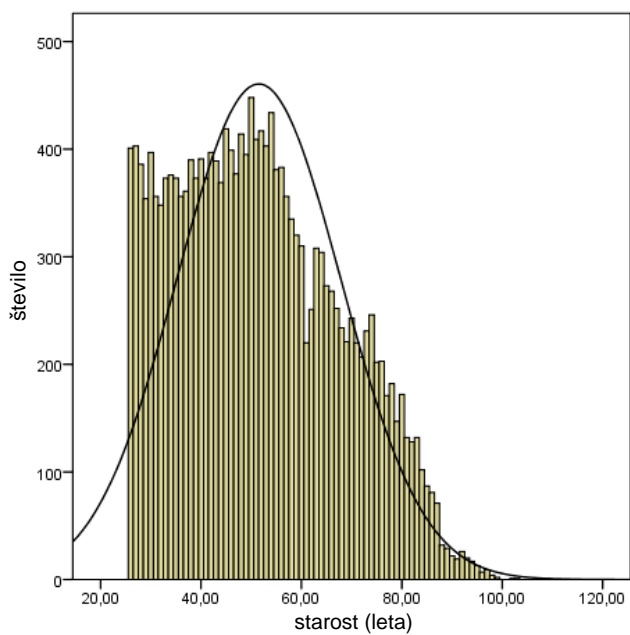
Nekoliko manj je bilo v vzorcu pregledanih moškega spola kot pa v predvidenem vzorcu, kar govori za večjo ozaveščenost žensk kot moških.

Udeležbo po spolu po posameznih regijah prikazuje tabela 3.

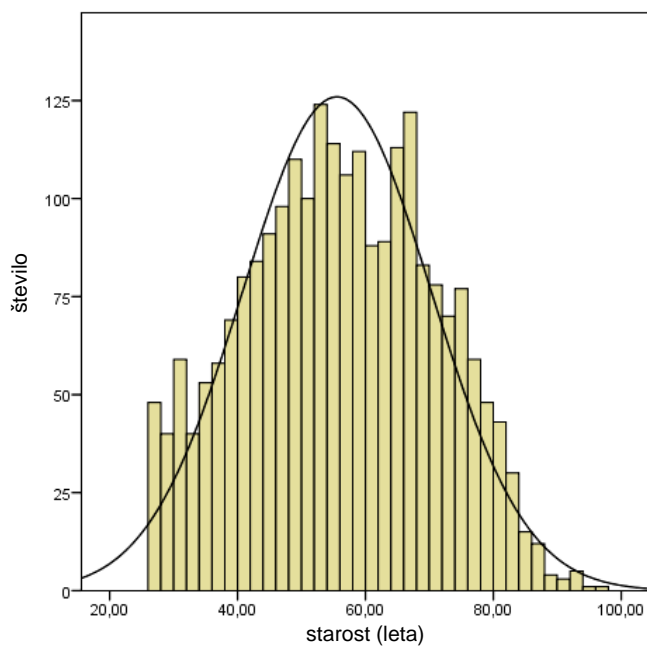
Razliko pa smo ugotovili pri starostni strukturi. Starostno distribucijo celotnega vzorca prikazuje slika 1. Distribucija ni normalna, saj je bil izbran vzorec populacije nad 20 let starosti. Distribucija po starosti tistih, ki so se na naše vabilo odzvali, pa prikazuje slika 2. Gre za podobno distribucijo v obeh primerih pri starejših od 50 let. Mlajših od 50 let, kjer pričakujemo tudi manjšo prevalenco hipertenzije, pa se je odzvalo bistveno manj. Zato ugotovljena prevalenca hipertenzije v celotni populaciji najverjetneje ni realna in verjetno lažno precenjena.

Povprečna starost izbranega vzorca preiskovancev je bila 51,5 leta, pregledanega vzorca pa 55,5 leta.

V Sloveniji umre za posledicami AH vsako leto 2.400 do 4.500 ljudi. Umrljivost zaradi bolezni povezanih z visokim krvnim tlakom in zaradi srčnega popuščanja je najvišja v regijah Nova Gorica, Novo mesto, Celje in Murska Sobota.<sup>7</sup>



Slika 1. Razvrstitev po starosti celotnega vzorca



Slika 2. Razvrstitev po starosti tistih, ki so se odzvali

Tabela 4. Starost po posameznih regijah

regija	število	min.	maks.	povp.	SD
Celje	533	26	94	56,1	15,1
Koper	105	29	88	59,4	15,4
Ljubljana	1106	26	97	56,9	15,2
Maribor	424	27	91	57,9	13,8
Murska Sobota	252	27	88	54,2	13,8
Nova Gorica	95	30	89	59,3	13,4
Novo mesto	283	28	99	56,0	14,3
Ravne	237	28	97	55,3	13,2
skupaj	3035	26	99	56,6	14,6

SD – standardna deviacija. Analiza variance:  $F=2,94$ ,  $p=0,005$

Tabela 5. Razporeditev krvnega tlaka pri vseh pregledanih (mm Hg)

krvni tlak	sistolični krvni tlak			diastolični krvni tlak			krvni tlak		
	št.	%	k. %	št.	%	k. %	št.	%	k. %
<100/60	12	0,4	0,4	32	1,0	1,0	2	0,1	0,1
≥100/60 in <120/80	327	10,7	11,1	1238	40,4	41,4	308	10,0	10,1
≥120/80 in <130/85	448	14,6	25,7	607	19,8	61,2	430	14,0	24,1
≥130/85 in <140/90	776	25,3	51,0	523	17,1	78,3	736	24,0	48,1
≥140/90 in <160/100	968	31,6	82,5	491	16,0	94,3	1015	33,1	81,2
≥160/100 in <180/110	387	12,6	95,1	144	4,7	99,0	420	13,7	94,9
≥ 180/110	149	4,9	100,0	32	1,0	100,0	156	5,1	100,0
skupaj	3067	100,0		3067	100,0		3067	100,0	

št. – število, k. % – kumulativni odstotek

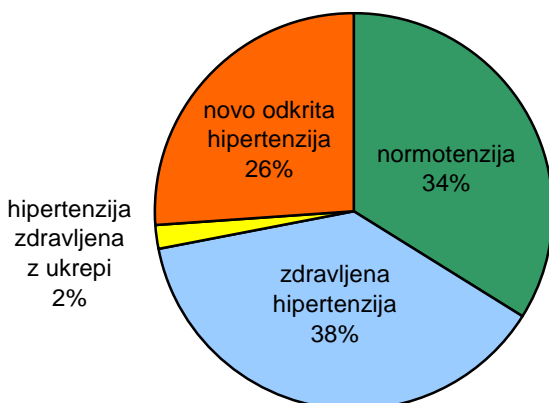
Starost preiskovancev po posameznih regijah prikazuje tabela 4. Ugotavljamo, da vzorec ni homogen, med posameznimi regijami so statistično značilne razlike.

### Krvni tlak

Razporeditev krvnega tlaka (sistoličnega v razredu po 10 mm Hg, diastoličnega v razredih po 5 mm Hg in krvnega tlaka po obeh kriterijih) pri preiskovancih prikazuje tabela 5.

V pregledanem vzorcu (bolniki s hipertenzijo in brez nje) ob upoštevanju višine krvnega tlaka ter podatkov o zdravljenju hipertenzije, je prevalenca hipertenzije 66%. Od tega je 61,2% zdravljenih, 38,8% pa novo odkritih bolnikov s hipertenzijo, ki niso vedeli, da imajo visok krvni tlak (slika 3). Zaradi majhne odzivnosti podatek o prevalenci hipertenzije ni realen. Vsekakor pa je v prid oceni, da je prevalenca arterijske hipertenzije v Sloveniji v populaciji stari preko 20 let, več kot 50%, kar so nakazovale že do sedaj opravljene delne epidemiološke raziskave ter ankete in ocene o višini krvnega tlaka Slovencev.<sup>8-11</sup>

Glede na rezultate epidemiološke raziskave, ki je bila opravljena leta 1985 (kriterij za diagnozo arterijske hipertenzije je bil KT enak ali višji od 160/95 mm



Slika 3. Prevalenca hipertenzije v vzorcu pregledanih preiskovancev

Tabela 6. Razporeditev starosti zdravljenih bolnikov s hipertenzijo

dekada (leta)	število	skupni %	znani %
neznano	14	1,1	
20-29	5	0,4	0,4
30-39	20	1,6	1,6
40-49	97	7,8	7,9
50-59	277	22,3	22,6
60-69	354	28,5	28,9
70-79	335	27,0	27,3
80-89	126	10,2	10,3
90-99	12	1,0	1,0
skupaj	1240	100,0	100,0

znani % - brez manjkajočih podatkov

Tabela 7. Opisni podatki zdravljenih bolnikov s hipertenzijo

spremenljivka	število	min.	maks.	povp.	SD
obseg trebuha (cm)	1094	60	148	100,7	12,1
tel. višina (cm)	1131	140	196	166,4	8,7
tel. masa	1132	47	150	80,0	14,5
ITM (kg·m <sup>-2</sup> )	1130	17	49	28,9	4,4
starost (let)	1226	27	99	65,2	12,1
sistolični krvni tlak (mm Hg)	1240	96	237	150,1	20,3
diastolični krvni tlak (mm Hg)	1240	50	137	83,6	11,4
utrip (min <sup>-1</sup> )	1233	40	124	77,1	12,4
srednji tlak (mm Hg)	1240	66	164	105,8	12,7
pulzni tlak (mm Hg)	1240	20	141	66,5	16,9

SD – standardna deviacija

Hg), naj bi v Sloveniji imelo 42% odrasle populacije krvni tlak višji od 140/90 mm Hg.<sup>5</sup> Kasnejše raziskave, ki so v letih 1990/91, 1996/97 in 2002/03 potekale pod okriljem CINDI Slovenija pa kažejo, da je bila pogostost AH med odraslimi prebivalci ljubljanske regije 37,9%, 43,3% in 39,5%.<sup>12</sup>

Tabela 8. Razporeditev sistoličnega krvnega tlaka (mm Hg) pri bolnikih, zdravljenih zaradi hipertenzije. Urejen sistolični KT (<140 mm Hg) pri 33,5% bolnikov

sistolični KT	število	%	kum. %
< 100	2	0,2	0,2
≥100 in <120	48	3,9	4,0
≥120 in <130	112	9,0	13,1
≥130 in <140	254	20,5	33,5
≥140 in <160	463	37,3	70,9
≥160 in <180	253	20,4	91,3
≥180	108	8,7	100,0
skupaj	1240	100,0	

Tabela 9. Razporeditev diastoličnega krvnega tlaka (mm Hg) pri bolnikih, zdravljenih zaradi hipertenzije. Urejen diastolični KT (<90 mm Hg) pri 72,2% bolnikov

diastolični KT	število	%	kum. %
<60	16	1,3	1,3
≥60 in <80	435	35,1	36,4
≥80 in <85	226	18,2	54,6
≥85 in <90	218	17,6	72,2
≥90 in <100	239	19,3	91,5
≥100 in <110	85	6,9	98,3
≥110	21	1,7	100,0
skupaj	1240	100,0	

V skupini zdravljenih bolnikov s hipertenzijo (tabeli 6 in 7 prikazujeta njihove karakteristike) velika večina prejema zdravila, le 5,5% je izvajalo samo nefarmakološke ukrepe.

Kljub zmanjšanju umrljivosti zaradi BSŽ v drugi polovici 20. stoletja, kar je deloma pripisati tudi izboljšanju zdravljenja AH, pa se je urejenost AH na prehodu v 21. stoletje ponovno poslabšala.<sup>13</sup> Po podatkih ankete o nadzoru AH v Sloveniji, ki je bila opravljena leta 1999, je imelo le 9,1% hipertenzivnih bolnikov nadzorovan krvni tlak, kar je pomenilo vrednosti krvnega tlaka pod 130/85 mm Hg oz. pod 140/90 mm Hg za starejše od 65 let.<sup>8</sup> Ta odstotek se razlikuje med državami in je znašal do 10% v petih evropskih državah (Velika Britanija, Nemčija, Švedska, Španija in Italija), okrog 17% v Kanadi in 29% v Združenih državah Amerike (ZDA), pri čemer so za nadzorovan krvni tlak upoštevane vrednosti pod 140/90 mm Hg. Urejenost krvnega tlaka v našem vzorcu pa prikazujejo tabele 8, 9 in 10, za sistolični krvni tlak (nižji od 140 mm Hg), diastolični krvni tlak (nižji kot 90 mm Hg) ter skupna urejenost (KT nižji kot 140/90 mm Hg). Kot je pričakovati, je več bolnikov z urejenim diastoličnim krvnim tlakom kot pa sistoličnim. Urejen sistolični krvni tlak (<140 mm Hg) ima 33,5% zdravljenih bolnikov s hipertenzijo, diastolični krvni tlak (<90 mm

Tabela 10. Razporeditev krvnega tlaka (mm Hg) pri bolnikih, zdravljenih zaradi hipertenzije. Urejen KT (<140/90 mm Hg) pri 31,3% bolnikov

krvni tlak	število	%	kum. %
<100/60	2	0,2	0,2
≥100/60 in <120/80	45	3,6	3,8
≥120/80 in <130/85	102	8,2	12,0
≥130/85 in <140/90	239	19,3	31,3
≥140/90 in <160/100	470	37,9	69,2
≥160/100 in <180/110	270	21,8	91,0
≥180/110	112	9,0	100,0
skupaj	1240	100,0	

Hg) 72,2% in urejen krvni tlak po obeh kriterijih 31,3% zdravljenih bolnikov s hipertenzijo, kar nas uvršča ob bok tistih držav, ki so najbolj uspešne (ZDA).

## Zaključek

Prvi podatki epidemiološke raziskave hipertenzije v Sloveniji nakazujejo, da je prevalenca hipertenzije v odrasli populaciji med najvišjimi v Evropi, čeprav zaradi nepričakovanega majhnega odziva vabljenih prebivalcev na vabila ni povsem realna. Morda je razlog za tako majhen odziv tudi neprimeren čas izvajanja raziskave, ki sovpada z začetkom in razvojem gospodarske recesije v Sloveniji. Pomemben in vzpodbuden pa je podatek, da je med tistimi, ki se zavedajo bolezni in jo zdravijo, kar 31,3% dobro zdravljenih, upošteva sistolični in diastolični kriterij hkrati. Urejenost diastoličnega krvnega tlaka je po pričakovanjih bistveno boljša, kot pa diastoličnega. Podatki govorijo o pomembnih razlikah med vzhodom in zahodom države, kar zahteva poglobljeno statistično obdelavo.

## Zahvala

Zahvaljujemo se vsem, ki so požrtvovalno opravljali delo na terenu, še posebno mag. Primožu Dolencu, dr. med., asist. mag. Jani Brguljan-Hitij, dr. med., Janezu Toplišku, dr. med., Ljubici Gašparac, dr. med., Daroslavu Ivaškoviću, dr. med., Igorju Prazniku, dr. med., mag. Leopoldu Zoniku, dr. med., Zali Plešivčnik, dr. med., Cirili Slemenik-Pušnik, dr. med., Franju Nadjiju, dr. med., Mojci Savnik Iskra, dr. med., Renati Kopriva, dr. med., Boštjanu Leskovarju dr. med., Poloni Burja, dr. med., Orjani Hrvatini, dr. med., Darji Gnezda-Mugerli, dr. med., Anemariji Malešič, dr. med., Branku Brodariču, dr. med., Cilki Špindler, MS, Ljubi Josić, MS in Mariji Račić, MS.

Za finančno pomoč in podporo se zahvaljujemo Sekciji za arterijsko hipertenzijo Slovenskega zdravniškega društva, Abbott Laboratories d.o.o., Boehringer Ingelheim Pharma, podružnica Ljubljana, Servier Pharma d.o.o. ter DiaFit.

## Literatura

1. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634-40.
2. Vorster HH. The emergence of cardiovascular disease during urbanisation of Africans. *Public Health Nutr* 2002; 5: 239-43.
3. World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
5. Jezeršek P, Accetto R, Cibic B, Dobovišek J, Kolšek B, Lapanja Z, et al. Epidemiološka študija arterijske hipertenzije v SR Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1988; 57: 403-5.
6. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349-63
7. Šelb-Šemerl J. Umrljivost zaradi zvišanega krvnega tlaka in njegovih posledic. Slovenija v obdobju 1997-2003. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2006. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=865>
8. Accetto R, Žemva A, Dolenc P. Nadzor hipertenzije v Republiki Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 279-83.
9. Fras Z, Bulc M, Maučec-Zakotnik J, Zaletel-Kragelj L. Prevalence of arterial hypertension, its awareness and control in the adult population of the Ljubljana area of Slovenia. Results of WHO's Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention (CINDI) Program Survey 2002/2003. *Slov Kardiol* 2006; 3: 106-14.
10. Petek-Šter M, Švab I. Nadzor krvnega tlaka pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 397-403.
11. Ana Božič, Tina Zupančič. Zdravje in zdravstveno varstvo v Sloveniji. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije, 2009.
12. Bulc M, Fras Z, Zaletel-Kragelj L. Twelve-year blood pressure dynamics in adults in Ljubljana area, Slovenia: contribution of WHO Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Program. *Croat Med J* 2006; 47: 469-77.
13. Meissner I, Whisnant JP, Sheps SG, Schwartz GL, O'Fallon MW, Covalt JL, et al. Detection and control of high blood pressure in the community. Do we need a wake-up call? *Hypertension* 1999; 34: 466-71.





# MERJENJE KRVNEGA TLAKA

Primož Dolenc

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

## Uvod

Na strokovnih sestankih Sekcije za arterijsko hipertenzijo so bili postopki meritve krvnega tlaka predstavljeni že večkrat: meritve v ordinaciji in doma,<sup>1</sup> v okviru diagnostike hipertenzije ob novih smernicah 2007,<sup>2</sup> podrobneje pri otrocih<sup>3</sup> in smernice za spremljanje krvnega tlaka doma.<sup>4</sup>

Letošnji prispevek je bil mišljen kot razmislek ob poslavljanju živosrebrnih merilnikov, ki postopoma odhajajo iz prodaje, čeprav dokončnega časovnega okvira za njihovo opustitev še ni. Kljub vsemu se je pojavilo v literaturi nekaj novosti, ki zaslužijo, da se jih omeni.

V prispevku bi podrobneje omenil le meritve krvnega tlaka v ordinaciji in neinvazivno merjenje krvnega tlaka (NMKT).

## Meritve krvnega tlaka v ordinaciji

V raziskavah se je izkazalo, da so meritve v ordinaciji v primerjavi z drugimi načini spremljanja krvnega tlaka najbolj nenatančne zaradi pogoste hipertenzije bele halje ali učinka bele halje. Trud, da bi izboljšali natančnost ročnih meritev pri rutinskem kliničnem delu ni prinesel bistvenega izboljšanja stanja kljub več objavam smernic narodnih in mednarodnih organizacij o natančni tehniki merjenja.<sup>5</sup> Posledica tega je bila, da so postale meritve krvnega tlaka doma in NMKT vse pomembnejša v diagnostiki in obravnavanju hipertenzije.

V uvodnikih se ugledni avtorji sprašujejo, ali imajo meritve v ordinaciji sploh še svoj smisel,<sup>6,7</sup> kljub temu, da so vse raziskave, tudi največje epidemiološke, do pred nekaj leti temeljile na tako pridobljenih meritvah.

V pred kratkim objavljeni raziskavi je objavljena možna rešitev za natančnejše meritve v kliničnem okolju.<sup>8</sup> Protokol raziskave je zahteval zelo kvalitetne meritve krvnega tlaka v ordinaciji z natančnim upoštevanjem smernic Ameriškega združenja za srce (American Heart Association). V izsledkih raziskave so bila posledično povprečja krvnega tlaka v ordinaciji nižja od povprečja krvnega med budnostjo pri NMKT. S tem načinom merjenja je ostalo

v kategoriji hipertenzije v ordinaciji le 37% od prej z diagnozo hipertenzije označenih 229 preiskovancev. Pri preiskovancih z zvišanim krvnim tlakom nato NMKT ni dodalo novih informacij.<sup>8</sup>

Ni nenavadno, da natančne meritve v ordinaciji zmanjšajo potrebo po NMKT. Zdravniki in drugi zdravstveni delavci se na splošno ne držijo smernic za ročno merjenje krvnega tlaka, kar vodi v pogost učinek bele halje v splošni praksi. Koncept postopka v omenjeni raziskavi se zdi dober, vendar ga brez težav verjetno ni možno razširiti v diagnostiko hipertenzije v rutinski klinični praksi, ker gre za »raziskovalno natančni« postopek meritev.<sup>8</sup>

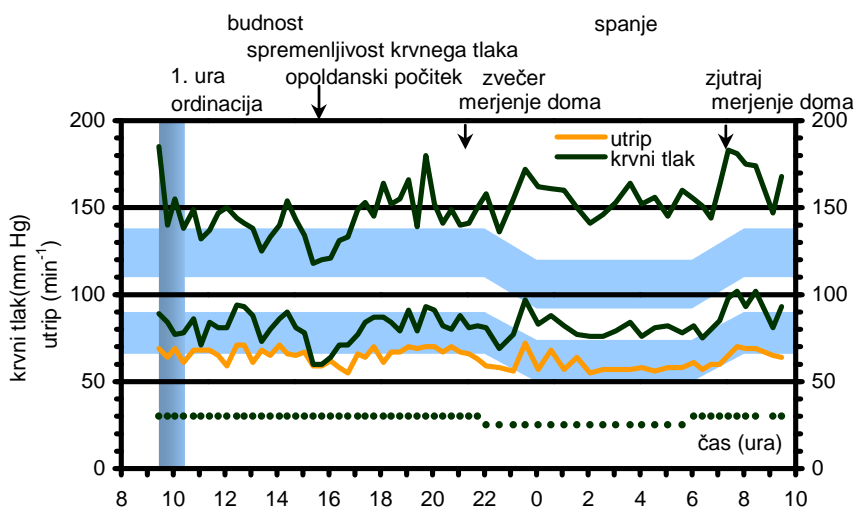
Kljub temu obstaja rešitev za povezavo med raziskavami in vsakdanjo prakso. Samodejno merjenje krvnega tlaka v ordinaciji (SMKT) z bolnikom, ki je sam v ordinaciji, je prikazalo, da učinke bele halje izzveni pri preiskovancih splošne prakse in pri tistih, ki so bili napoteni na NMKT.<sup>9,10</sup> Povprečja SMKT so podobna povprečjem KT med budnostjo pri NMKT in se bolje ujemajo z NMKT kot z rutinskimi ročnimi meritvami KT v ordinacijah zdravnikov splošne prakse.<sup>8,9,10</sup> Če bodo nadaljnje raziskave v rutinski praksi potrdile izsledke dosedanjih kliničnih raziskav, lahko postanejo SMKT možen pristop k povečani natančnosti meritev v rutinski klinični praksi.

SMKT bolje korelira z NMKT kot rutinske meritve KT,<sup>9,10</sup> podobno kot druge spremembe na organih (razmerje debeline intime-medije na karotidnih arterijah ali masi levega prekata). Natančnejše merjenje KT družinskih zdravnikov se je tako v eni od raziskav enako dobro ujemalo z maso levega prekata kot »znanstveno natančno« izmerjen KT, ki ga je izmerila medicinska sestra ter povprečje KT med budnostjo pri NMKT.<sup>11</sup> Predhodne meritve istih zdravnikov splošne prakse pred vključitvijo preiskovancev v raziskavo ni imela pomembne povezave z maso levega prekata.<sup>11</sup>

Postopki pri SMKT so podobni kot pri navezovanju NMKT. SMKT bi moral zato imeti za posledico manj NMKT, ne le v rutinski praksi, ampak tudi pri raziskavah. Merilniki, ki so trenutno na tržišču in so primerni za SMKT, so BpTRU, Microlife Watch BP Office in Omron HEM 907.

## **Neinvazivno merjenje krvnega tlaka v 24-urah**

NMKT je trenutno dostopen majhnemu delu bolnikov s hipertenzijo, vendar se njihov delež počasi povečuje. Merilniki so zanesljivi, ne pretirano moteči in na splošno natančni. NMKT imamo za zlati standard pri napovedovanju tveganj v



Slika 1. Slikovni prikaz NMKT s prikazom nekaterih pomembnih podrobnosti

Tabela 1. Indikacije za neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka pri odraslih

- izrazita spremenljivost krvnega tlaka med obiskom ali pri zaporednih obiskih bolnika
- bolniki z nizkim tveganjem za srčno-žilne bolezni in visokim krvnim tlakom v ordinaciji
- izrazita razlika med meritvami krvnega tlaka v ordinaciji in doma
- sum na odporno hipertenzijo
- sum na hipotenzivna obdobja (starejši bolniki in bolniki s sladkorno boleznijo)
- zvišan krvni tlak pri nosečnici in sum na preeklampsijo

zvezi s KT, ker so prognostične raziskave prikazale, da NMKT bolje napoveduje srčno-žilne zaplete kot konvencionalne meritve KT.<sup>12</sup> Načeloma bi bilo zato idealno, če bi preiskavo opravili vsi na novo odkriti preiskovanci z ugotovljenim zvišanim krvnim tlakom, merjenim v ordinaciji.

Metoda je relativno draga v primerjavi z drugimi načini meritev, vendar bi lahko v diagnostiki hipertenzije bele halje znižala stroške zdravstvene blagajne.<sup>13</sup> NMKT je izredno dragocen pri oceni antihipertenzijske terapije in je sestavni del raziskav pri primerjavi učinkov različnih zdravil. Pri NMKT dobimo številne podatke, nekaterih z drugimi metodami ne moremo pridobiti (slika 1, tabela 1).<sup>14</sup> Pri preiskavi je najpomembnejše povprečje kvnega tlaka in utripa med preiskavo, povprečji podnevi in ponoči, upadanje krvnega tlaka ponoči, v zadnjem času pa nas vse bolj zanimajo še dodatni podatki iz prehodnih obdobj (zjutraj in zvečer; prva in zadnja ura preiskave), spremenljivost krvnega tlaka podnevi. V diagnostiki prikrite hipertenzije vloga NMKT ni jasna.

KT med spanjem lahko ocenimo le z NMKT. Več raziskav dokazuje, da ima zvišan KT ponoči ponoči ali neupadanje KT ponoči slabo prognozo.<sup>15,16</sup> Obsežnejših podatkov o možnem obsegu zamenjave NMKT za spremljanje KT doma ni.

## Zaključek

Natančna meritev krvnega tlaka je nujno potrebna za pravilno diagnostiko bolnika in njegovo nadaljnje obravnavanje – ne glede na to ali gre za meritve v ordinaciji, spremljanje krvnega tlaka doma ali neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka. Živosrebrni merilnik in stetoskop sta še vedno najnatančnejša neinvazivna pripomočka za merjenje krvnega tlaka.

Oscilometrični merilniki so tehnološko v zadnjih letih zelo napredovali in se tudi deloma pocenili. Kljub temu so, in bodo verjetno še lep čas preiskovanci z aritmijami, tahikardno srčno akcijo ali majhnim pulznim tlakom, trd oreh za vgrajene algoritme. Kvalitetne, z neodvisnimi protokoli klinično potrjene merilnike za nadlaket najlažje priporočimo za domačo, pa tudi klinično uporabo. Pri novo nakupljenih merilnikih svetujemo, da si preiskovanec najprej sam izmeri krvni tlak v naši prisotnosti, da ga lahko opozorimo na napake.

Pojavljajo se posebni, nekaterim nalogam posebej prilagojeni merilniki – merilniki, ki hkrati merijo krvni tlak na obeh nadlaketih, ali nadlakti in goleni, merilniki ki večkrat zaporedoma izmerijo krvni tlak in samodejno izračunavajo povprečja, merilniki, ki so hkrati primerni za posamezne meritve, diagnostično spremljanje krvnega tlaka doma ali 24-urno merjenje, hibridni merilniki, ki so ena od možnosti kako nadomestiti sfigmomanometre in klinične meritve ob posebnih okoliščinah. Vse pogostejši so merilniki, ki posredujejo podatke meritev osebnim računalnikom, se preko njih povezujejo neposredno na splet, na brezžično omrežje ali samodejno po telefonskih zvezah do ordinacije. Pustimo se presenetiti, kaj vse nam bo še prinesla tehnologija.

Še vedno pa velja, da si je za pravilno in dobro izmerjen krvni tlak treba vzeti čas in biti pri tem sicer enostavnem postopku pozoren in natančen.

## Literatura

1. Dolenc P. Meritve krvnega tlaka v ordinaciji in doma. V: Dolenc P, ur. XIV. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Portorož, 24.-26. november 2005. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2005: 89-94.

2. Dolenc P. Diagnostika arterijske hipertenzije. V: Dolenc P, ur. XVI. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Portorož, 29.-30. november 2007. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2007: 13-25.
3. Meglič A, Kosmač B. Hipertenzija pri mladostnikih. V: Dolenc P, ur. XVII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Portorož, 27.-28. november 2008. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2008: 65-91.
4. Dolenc P. Smernice za spremljanje krvnega tlaka doma. V: Dolenc P, ur. XVII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Portorož, 27.-28. november 2008. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2008: 107-20.
5. 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.
6. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement: the case for implementation in primary care. *Hypertension* 2008; 51: 1435-41.
7. Padfield PL. Measuring blood pressure: who and how? *J Hypertens* 2009; 27: 216-8.
8. Shimbo D, Kuruvilla S, Haas D, Pickering TG, Schwartz JE, Gerin W. Preventing misdiagnosis of ambulatory hypertension: algorithm using office and home blood pressures. *J Hypertens* 2009; 27:1775-83.
9. Beckett I, Godwin M. The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 h ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5:18.
10. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white-coat response. *J Hypertens* 2009; 27: 280-6.
11. Myers MG, Oh PI, Reeves RA, Joyner CD. Prevalence of white coat effect in treated hypertensive patients in the community. *Am J Hypertens* 1995; 8:591-7.
12. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *New Engl J Med* 2006; 354: 2368-74.
13. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive Treatment Based on Blood Pressure Measurement at Home or in the Physician's Office. A randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 955-64.
14. O'Brien E. The circadian nuances of hypertension: a reappraisal of 24-h ambulatory blood pressure measurement in clinical practice. *Ir J Med Sci* 2007; 176: 55-63.
15. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama study. *Hypertension* 2005; 45: 240-5.
16. Ingelsson E, Bjorklund-Bodegaard K, Lind L, Årnlov J, Sundstrom J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295: 2859-66.
17. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121-58.
18. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-97.



# CENTRALNI KRVNI TLAK

Rok Accetto, Vlasta Malnarič

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

## Uvod

Togost arterij je pomemben marker srčno-žilnega tveganja. Rezultati nekaterih raziskav kažejo povečano togost arterij pri normotenzivnih ljudeh, ki so družinsko obremenjeni z arterijsko hipertenzijo (AH)<sup>1-3</sup> in je napovedni dejavnik za razvoj AH. Ko govorimo o togosti arterij (angl. »arterial stiffness«), mislimo na regionalno togost velikih (centralnih) arterij (aorta, karotidni arteriji). Togost arterij pomeni, da se v žilni steni (predvsem v mediji) poveča delež nenormalnega kolagena, zmanjša se delež normalnega elastina. Proces je izrazit v velikih elastičnih arterijah in manj v perifernih uporovnih (muskularnih) arterijah.<sup>4,5</sup> Izmerjena hitrost pulznega vala je močan neodvisen napovedni dejavnik srčno-žilne zbolewnosti in umrljivosti.<sup>6</sup>

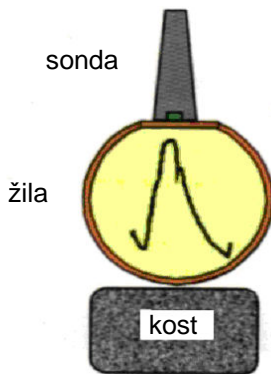
Centralni augmentacijski indeks (Ai) in centralni krvni tlak (sistolični – cSKT in diastolični – cDKT) sta posredni metodi merjenja togosti velikih (elastičnih) arterij. Izračunamo jih posredno iz oblike perifernega pulznega vala radialne arterije in brahialnega krvnega tlaka.<sup>7</sup>

## Metoda

Togost arterij merimo neposredno z merjenjem hitrosti pulznega vala (HPV) ali posredno z merjenjem augmentacijskega indeksa (Ai).<sup>8</sup> Pulzni val se od razcepišča velikih arterij odbije in doseže drugi naključni val, ki potuje iz levega prekata, že v sistoli. To se kaže z višjim sistoličnim tlakom (kar omogoča razvoj sistolične hipertenzije) in slabšo prekrvavitev koronarnih arterij.<sup>9</sup>

V uporabi je več sistemov za merjenje togosti žil. SphygmoCor (verzija 8.1; AtCor medical, Sydney, Avstralija) temelji na aplanacijski tonometriji: sonda, ki jo postavimo nad preiskovano arterije zaznava pulzacije, ki nastanejo zaradi cikličnih sprememb znotrajžilnega tlaka (slika 1).<sup>7</sup>

Krvni tlak izmerimo na običajen način pred začetkom merjenja pulzacij arterij z oscilometričnim merilnikom.



Slika 1. Shematski prikaz aplanacijske tonometrije

Oscilometrično metodo pa uporablja Arteriograph (TensioMed, Budimpešta, Madžarska). Pulzna krivulja je zabeležena s pletizmografijo na nadlahti, okrog katere ovijemo manšeto. Pulzacije arterije pod manšeto inducirajo periodične spremembe tlaka v napihnjeni manšeti. Te pulzacije posredno predstavljajo spremembe krvnega tiska v arteriji pod manšeto.<sup>10</sup> Aparat najprej na oscilometrični način izmeri krvni tlak, nato pa ostane manšeta napihnjena 35 mm Hg nad vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka. Oscilacije tlaka v manšeti se prenesejo v računalnik, ki iz oblike pulznih valov izračuna  $A_i$ , centralne parametre ter ob upoštevanju izmerjene razdalje med jugulumom in simfizo tudi HPV.

Tretja aparaturna (Complior, Artech Medical, Pantin, Francija) pa simultano meri pulzacije karotidne in femoralne arterije in izračunava časovni zamik pulzacije ter s tem hitrost pulznega vala.

Na Kliničnem oddelku za hipertenzijo imamo izkušnje s prvima dvema aparaturama. Najprej smo osvojili metodo merjenja HPV s SphygmoCorjem, nato še z Arteriografom, ki nam ga je velikodušno posodil proizvajalec.

### Primerljivost obeh metod

Rezultati ob uvajanju preiskave SphygmoCor so pokazali, da je metoda dovolj enostavna ter ponovljiva.<sup>11</sup> Rezultate ob primerjavi z Arteriografom pa prikazuje tabela 1.

Hitrost pulznega vala ugotovljena z Arteriografom je višja od SphygmoCorja, značilnost razlike pa je mejna. Ostali parametri niso značilno različni. Ob primerjavi posameznih parov ne ugotovljamo značilne korelacije obeh metod pri



Tabela 1. Primerjava rezultatov meritev dveh metod

št.	HPV (m/s)		Ai (centralni)		SKT (centralni) (mm Hg)		SKT (periferni) (mm Hg)	
	Sphyg	Arter	Sphyg	Arter	Sphyg	Arter	Sphyg	Arter
1	7,0	17,3	22,0	39,0	124,0	154,0	138	149
2	9,3	10,2	29,0	27,0	103,0	99,0	115	103
3	7,0	7,1	28,0	17,0	114,0	108,0	123	116
4	8,7	13,3	36,0	37,0	124,0	129,0	130	127
5	9,4	12,9	28,0	26,0	128,0	119,0	144	124
6	7,1	13,1	28,0	15,0	108,0	104,0	123	114
7	8,0	8,4	35,0	27,0	125,0	131,0	137	135
8	6,3	7,6	14,0	19,0	124,0	130,0	127	147
9	7,4	8,6	32,0	43,0	148,0	157,0	157	150
10	5,3	7,0	12,0	14,7	135,0	138,3	158	149
11	12,0	8,6	22,0	43,7	142,0	144,6	151	138
12	15,6	14,0	27,0	32,9	148,0	182,4	167	183
13	6,0	8,5	26,0	40,2	134,0	149,3	143	144
Povp. razlika	8,4	10,5	26,1	29,3	127,5	134,3	139	137
SE razlike	0,8	0,9	2,0	3,0	3,9	6,6	4	6
T-test parov (p)	0,048		0,292		0,085		0,440	

Sphyg – SphygmoCor, Arter – Arteriograf, SE – standardna napaka

Tabela 2. Korelacije parov meritev: Sphygmocor in Arteriograf

	N	korelacija	p
HPV(m/s)	13	0,347	0,246
Ai (centralni)	13	0,405	0,169
SKT centralni (mm Hg)	13	0,882	0,000
SKT periferni (mm Hg)	13	0,842	0,000

merjenju hitrosti pulznega vala niti pri augmentacijskem indeksu, korelacija pa je značilna pri centralnem SKT ter perifernem SKT, kar je prikazano v tabeli 2.

Novejše raziskave o primerljivosti posameznih metod merjenja HPV ter centralnih parametrov v velikih skupinah preiskovancev so pokazale, da so rezultati merjenja HPV ter Ai s Sphygmocorjem ter Arteriografom statistično primerljive, vendar niso medsebojno zamenljive. Gre za to, da je variabilnost rezultatov (tako sistoličnega, diastoličnega krvnega tlaka, HPV in Ai) prevelika in presega prej objavljene podatke o reproducibilnosti metod. HPV je med obema metoda lahko različna za 3,6 m/s in Ai za 17%.<sup>12</sup>

Metodi torej nista zamenljivi in standard ostaja aplanacijska tonometrija.

## Klinična uporabnost

Merjenje hitrosti pulznega vala in centralnih parametrov je nedvomno perspektivno za oceno prizadetosti tarčnih organov kot tudi za vodenje

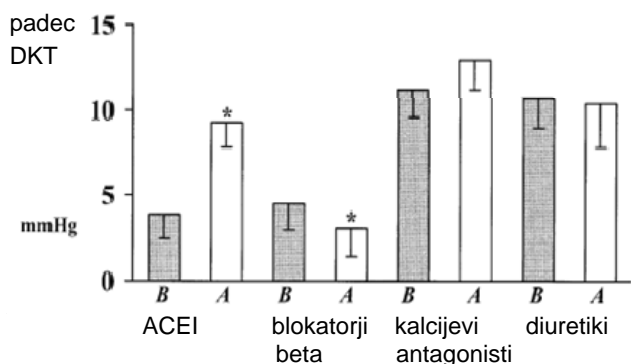
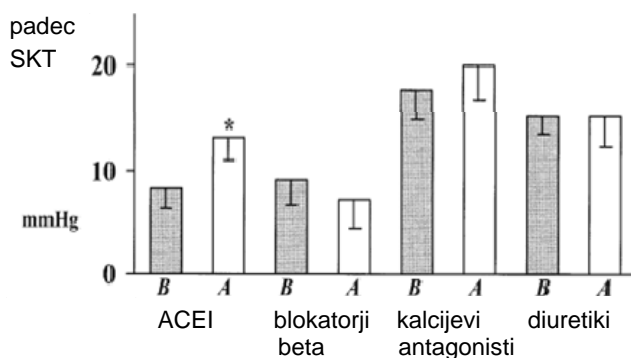
antihipertenzijske terapije. Z metodo hitrosti pulznega vala lahko preverimo togost velikih arterij, ki vodi v izolirano sistolično hipertenzijo pri starejših. Metoda bo verjetno zelo uporabna, ko bo lažje dosegljiva. Trenutno veljavna mejna vrednost ( $>12$  m/s) je konzervativna ocena pomembnih sprememb v delovanju aorte pri bolnikih s hipertenzijo srednjih let. Vzpodbudni so rezultati zadnjih kliničnih raziskav in meta analiz. V eni med njimi<sup>13</sup> so pregledali 98 raziskav pri različnih skupinah bolnikov (bolniki s končno ledvično odpovedjo, hipertenzivni bolniki, bolniki s sladkorno boleznijo, starejši bolniki) in ugotovili, da je bila pri povečanju HPV za 2,41 m/s značilno večja umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni. Izračunali so, da je sprememba HPV za eno standardno deviacijo primerljiva z desetletnim staranjem in z do 2-krat večjim tveganjem kot pa ga predstavlja 10 mm Hg višji sistolični krvni tlak.

Klinično pomembnih in dobro definiranih normalnih vrednosti  $A_i$  kot tudi centralnega krvnega tlaka še ni. Nedvomno pa je raziskava CAFE pokazala, da je v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z blokatorjem beta in diuretikom, centralni krvni tlak bistveno višji kot v skupini zdravljeni z antagonistom kalcijevih kanalov in zaviralci konvertaze (ACEI) ob primerljivem znižanju brahialnega krvnega tlaka. Morda je to razlog za boljši izhod zdravljenja v skupini zdravljeni z antagonistom kalcijevih kanalov ter ACEI. Nadaljnje raziskave, ki bodo osvetlile klinični pomen ugotovljenih vplivov na centralni krvni tlak različnih antihipertenzijskih zdravil (slika 2), so v teku.

V prid kliničnemu pomenu govorijo tudi podatki naše raziskave, kjer smo ugotovili razlike v HPV med spoloma pri sicer zdravih ljudeh (tabela 3). Proti pričakovanju sicer nismo našli razlike med skupino preiskovancev, ki so družinsko obremenjeni s hipertenzijo (DP) in tistih, ki to niso. V nasprotju z rezultati HPV smo višji  $A_i$  (a ne statistično značilno) izmerili v skupini DP (tabela 3), kar je v skladu s pričakovanji.<sup>1,3,9</sup> Mogoče je vzrok temu ugotovitev Carmel M. McEniery, da je  $A_i$  občutljivejši kazalec togosti arterij kot HPV, če so osebe stare pod 50 let, kar velja za naše preiskovance.<sup>15</sup>

## Zaključek

Ugotavljanje togosti arterij je pomemben kliničen podatek za ugotavljanje srčno-žilnega tveganja posameznika. Odraža prizadetost velikih žil kot tarčnega organa pri arterijski hipertenziji. Po drugi strani pa je vse več podatkov, ki govorijo o pomenu ugotavljanja centralnega krvnega tlaka pri uvajanju in vodenju zdravljenja arterijske hipertenzije. Za dokončno uporabnost (določitev



Slika 2. Vpliv različnih antihipertenzivskih zdravil na centralni krvni tlak.<sup>14</sup> (B – krvni tlak v brahialni arteriji, A – krvni tlak v aorti)

Tabela 3. Razlike v hitrostih pulznega vala med spoloma

	spol	število oseb	HPV ± SD	p	t	df
Vsi	moški	23	7,72 ± 1,20	0,000	4,14	48
	ženske	27	6,51 ± 0,78			
DP	moški	12	7,48 ± 1,09	0,008	2,98	29
	ženske	19	6,42 ± 0,75			
DN	moški	11	7,98 ± 1,32	0,033	2,33	17
	ženske	8	6,73 ± 0,86			

DP – družinsko obremenjeni s hipertenzijo; DN – družinsko neobremenjeni s hipertenzijo, SD – standardna deviacija, df – stopnje prostosti

normalnih vrednosti posameznih parametrov) bo potrebno počakati na rezultate kliničnih raziskav, ki so v teku. Prav tako pa bo potrebno počakati na rezultate raziskav, ki bodo ocenile, ali so različne metode, ki so v uporabi, primerljive. Zaenkrat še vedno velja, da je zlati standard metoda, ki temelji na aplanacijski tonometriji.

## Literatura

1. Yasmin RF, Brown MJ. Determinants of Arterial Stiffness in Offspring of Families With Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 292-8.
2. Meaney E, Samaniego V, Alva F, et al. Increased Arterial Stiffness in Children with a Parental History of Hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 203-5.
3. Kyvelou SMG, Vyssoulis GP, Karpanou EA, et al. Arterial stiffness in offspring of hypertensive parents: A pilot study [Letter to the Editor]. *Int J Cardiol* 2007 [Epub ahead of print].
4. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005; 18: 3S-10S.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-5.
6. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
7. Laurent S. Glossary: a first simple explanation of central aortic blood pressure. In: Laurent S, Cockcroft J. *Central aortic blood pressure*. 1st ed. Neuilly-sur-Seine Cedex, France: Les Laboratoires Servier, 2008: 13-7.
8. 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.
9. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
10. Baulmann J, Schilling U, Rickert S, et al. A new oscilometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertension* 2008; 26: 523-8.
11. Malnarič V, Ferjan S, Dolenc P, Brguljan-Hitij J, Salobir B, Accetto R. Beat-to-beat noninvasive hemodynamics and pulse wave velocity (abstract). *J Hypertension* 2007).
12. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscilometric (Arteriograf), piezoelectronic (Compilor) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertension* 2009; 27: 2186-91.
13. Khoshdel AR, Carney SL, Nair BR, Gillies A. Better Management of Cardiovascular Diseases by Pulse Wave Velocity: Combining Clinical Practice with Clinical Research using Evidence-Based Medicine. *Clinical Medicine & Research* 2007; 5: 45-52.
14. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
15. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-60.

# POSODOBLJENE SMERNICE ZA OBRAVNAVANJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Rok Accetto

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

## Uvod

Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije, ki smo jih sprejeli na XVI. strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo v Portorožu novembra 2007 in so bile objavljene v Zdravniškem vestniku,<sup>1</sup> so nastale na osnovi Evropskih smernic.<sup>2</sup> Od takrat je bilo objavljenih več pomembnih kliničnih raziskav o zdravljenju arterijske hipertenzije in ugodnih ter neugodnih učinkih nekaterih antihipertenzijskih zdravil glede na dolgoročno tveganje bolnikov za obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni. Najpomembnejše med njimi so ADVANCE, ONTARGET, TRANSCEND, HYVET in ACCOMPLISH, ki govorijo o npr. ugodnostih zdravljenja hipertenzije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (ADVANCE), o vlogi blokatorjev angiotenzinskih receptorjev (ONTARGET, TRANSCEND), o pomenu zdravljenja hipertenzije pri zelo starih ljudeh (HYVET) ter primerjajo različne modele kombinacijskega zdravljenja (ACCOMPLISH).

Pomembno spoznanje je, da pri zdravljenju in zniževanju krvnega tlaka verjetno obstaja ti. krivulja J, torej pri določeni vrednosti sistoličnega krvnega tlaka pride do več škode kot koristi pri bolnikih z velikim tveganjem, kot so npr. bolniki s sladkorno boleznijo in koronarni bolniki.

Zato je skupine strokovnjakov pri Evropskem združenju za hipertenzijo predstavila dodatna priporočila o zdravljenju arterijske hipertenzije.<sup>3</sup> V sestavku bom povzel le nekaj najpomembnejših, predvsem v zvezi z ugotavljanjem tveganja ter izbiro antihipertenzijskega zdravila.

## Celotno srčno-žilno tveganje

Ugotavljanje celotnega srčno-žilnega tveganja je ključnega pomena pri obravnavi bolnika, ki ima previsok krvni tlak. Na osnovi tega se odločimo o višini krvnega tlaka, ki pri posamezniku narekuje začetek zdravljenja, kakšen bo ciljni krvni tlak, ali bomo uporabili kombinacijo dveh zdravil že na samem

začetku zdravljenja z zdravili in tudi ali bomo poleg antihipertenzijskega zdravljenja začeli z zdravljenjem z antiagregacijskimi in antilipidnimi zdravili. Ugotavljanje subkliničnih okvar organov je pri tej oceni izredno pomembno. Zato je potrebno vsakemu bolniku napraviti tudi laboratorijske preiskave, s katerimi poskušamo te okvare organov ugotoviti. Osnovne preiskave, ki so enostavne in poceni, so EKG, serumski kreatinin z izračunano glomerulno filtracijo ter ugotavljanje mikroalbuminurije/proteinurije. Druge preiskave pa so na mestu za bolj poglobljeno diagnostiko, če je ta klinično utemeljena: UZ srca, UZ vratnih žil, merjenje hitrosti pulznega vala in druge.

## **Srce**

Hipertrofija levega prekata predstavlja pomemben element pri ugotavljanju 10-letnega tveganja za srčno-žilne bolezni. Novejše raziskave poudarjajo pomen diagnostike hipertrofije levega prekata z EKG na osnovi voltažnega kriterija. Že v raziskavi LIFE je bilo ugotovljeno, da hipertrofija levega prekata ter levokračni blok pomenita večje tveganje za srčno-žilno smrt in nenadno srčno smrt ter večjo verjetnost za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja. Še večjo moč pri ugotavljanju prizadetosti srca zaradi arterijske hipertenzije in s tem tveganje za srčno-žilne bolezni predstavlja ultrazvočna diagnostika srca, s katero bolj natančno ocenimo maso levega prekata ter ugotovimo različne geometrijske vzorce hipertrofije levega prekata.

## **Žile**

Povezava debeline intime–medije karotidne arterije s celotnim tveganjem je poudarjena že v dosedanjih smernicah. Rezultati raziskav govorijo, da debelina intime–medije napoveduje srčno-žilne dogodke neodvisno od višine krvnega tlaka. Vedno več je tudi podatkov, da je togost arterij pomemben dejavnik. Hitrost pulznega vala, ki je merilo togosti arterij, ki je višja kot 12 m/s, pomeni kar za 50% večje tveganje za srčno-žilne dogodke. Tudi centralni krvni tlak in ti. augmentacijski indeks postajata vse pomembnejša elementa pri oceni tveganja in predstavljata zgodnje spremembe velikih žil. Poudariti je treba, da je ocenjen centralni krvni tlak le dodatna informacija pri presoji bolnika in ni nadomestilo za krvni tlak izmerjen na nadlahti.

## **Ledvice**

Že dosedanje smernice so poudarjale pomembnost izračunane glomerulne filtracije. Novejše raziskave to le potrjujejo, in izračunana glomerulna filtracija med 15 in 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> je povezana s 66% večjim tveganjem za celotno

umrljivost kot tudi za srčno-žilno umrljivost. Naknadni pregledi podatkov raziskave VALUE so pokazali, da izračun glomerulne filtracije po formuli MDRD napoveduje vse srčno-žilne dogodke razen možganske kapi, ne pa tudi izračun po formuli Cockcroft-Gault, zato je svetovana formula MDRD.

Mikroalbuminurija je nedvomno pomemben napovedovalec srčno-žilnih zapletov. Tveganje bolnikov z mikroalbuminurijo, ki imajo poleg tega tudi znižano izračunano glomerulno filtracijo manj kot 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, imajo 3,2-krat večje tveganje za srčno-žilne dogodke, 5,9-krat večje tveganje za srčno-žilno smrt ter 22,2-krat večje tveganje za ledvične zaplete!

Dokazov o pomembnosti subkliničnih okvar organov pri oceni tveganja bolnika, je vse več. Tudi pri ljudeh z normalnim krvnim tlakom ugotovljena hipertrofija levega prekata (bodisi z EKG ali UZ preiskavo srca), zadebelitev intime–medije ter morebitni aterosklerotični plaki karotidnih arterij, povečana togost arterij, znižana glomerulna filtracija in mikroalbuminurija, pomembno poveča tveganje za srčno-žilne bolezni. Pri bolniku to ponavadi pomeni, da se v tabeli tveganja pomakne v kategorijo z velikim tveganjem.

## **Zdravljenje hipertenzije**

Večina smernic po svetu priporoča začetek zdravljenja hipertenzije, če je krvni tlak enak ali višji od 140/90 mm Hg. Pri nekaterih skupinah bolnikov (npr. bolniki s sladkorno boleznijo, z ugotovljeno srčno-žilno ali ledvično boleznijo) pa že nad vrednostjo 130/85 mm Hg. Pri teh ob zdravljenju ciljamo na vrednosti pod 130/80 mm Hg.

### **Kdaj začeti zdravljenje z zdravili**

Smernice priporočajo začetek zdravljenja z zdravili pri bolnikih s krvnim tlakom med 140–159/90–99 mm Hg, potem ko nefarmakološki ukrepi niso bili uspešni. Mejna vrednost za uvajanje antihipertenzijskih zdravil ni vezana na starost. Velja omeniti, da raziskave, ki bi vključevala starejše bolnike s hipertenzijo stopnje 1 (sistolni krvni tlak pod 160 mm Hg), pravzaprav ni. Zato ta kriterij ni neposredno vezan na dokaze. Prav tako je malo dokazov, da je uvajanje antihipertenzijskega zdravila pri bolnikih s sladkorno boleznijo in visoko normalnim krvnim tlakom, učinkovito. Prav tako ni trdnih dokazov, da je zdravljenje visoko normalnega krvnega tlaka potrebno pri bolnikih s cerebrovaskularno boleznijo in tudi s koronarno boleznijo.

## **Ciljni krvni tlak**

Po pregledu kliničnih raziskav so ugotovili, da v večini primerov ob znižanju krvnega tlaka pod 140/90 mm Hg dodatne dobrobiti bolniki s hipertenzijo 1. in 2. stopnje ter nizkim in zmernim tveganjem, niso imeli. Dokazov, da bi bile nižje vrednosti ugodne tudi pri starejših bolnikih, ni.

V dosedanjih smernicah smo svetovali pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih s prebolelo srčno-žilno boleznijo, nižje ciljne vrednosti – 130/80 mm Hg. Kritičen pregled rezultatov kliničnih raziskav temu ne pritrjuje. Torej tudi za to skupino bolnikov velja isti cilj, to je manj kot 140/90 mm Hg.

## **Krivulja J**

Naknadne analize kliničnih raziskav zdravljenja hipertenzije pri bolnikih z velikim tveganjem so pokazale, da so vrednosti krvnega tlaka med 120–125/70–75 mm Hg vodile v večje tveganje za koronarne dogodke. Zato velja mnenje, da obstoja višina krvnega tlaka, kjer je prisotna možnost slabše prekrvitve tkiv. Pri tistih, ki nimajo srčno-žilne bolezni verjetno lahko brez škode znižamo krvni tlak tudi do 110/79 mm Hg, pri bolnikih z visokim srčno-žilnim tveganjem pa je morda taka vrednost zaradi avtoregulatornih mehanizmov prenizka in pride do hipoperfuzije organov z vsemi kliničnimi posledicami.

Hipertenzija prve stopnje in nizko do zmerno tveganje zahteva zdravljenje z zdravili, če krvni tlak vztraja preko 140/90 mm Hg kljub nefarmakološkim ukrepom, ki trajajo primeren čas. Začetek zdravljenja hipertenzije pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki imajo visoko normalen krvni tlak, ni upravičeno. Nenazadnje tudi nobena raziskava pri takih bolnikih ni dosegla ciljnih vrednosti, torej ni dokazov, da bi bile nizke vrednosti primerne. Najboljše merilo za uvajanje antihipertenzijskega zdravila, kot tudi za odločitev o ciljnih vrednostih, je poleg višine krvnega tlaka ocena prizadetosti organov (mikroalbuminurija/proteinurija). Morda bodo rezultati raziskave, ki je v teku (ACCORD) in proučuje dobrobit nižjih vrednosti ciljnega krvnega tlaka pri bolnikih s sladkorno boleznijo, pokazali drugače.

## **Izbira antihipertenzijskega zdravila**

Več let poudarjamo, da je osnovna dobrobit zdravljenja hipertenzije znižanje krvnega tlaka *per se*, zato so primerna zdravila za začetek zdravljenja zdravila iz vseh petih skupin antihipertenzijskih zdravil. To sicer še vedno velja, vendar na osnovi rezultatov kliničnih raziskav dajemo večjo težo zdravilom, ki zavirajo



reninsko-angiotenzinski ter aldosteronski sistem (predvsem zaviralci konvertaze – ACEI in blokatorji angiotenzinskih receptorjev), antagonistom kalcijevih kanalov in diuretikom, ki so predvsem primerni v kombinacijah. Pri izbiri igrajo pomembno vlogo tudi morebitni stranski pojavi. Blokatorji receptorjev beta so zaradi tega (predvsem negativni metabolni učinki) manj primerni, še posebno v kombinaciji s tiazidnimi diuretiki. Velja poudariti, da tako mnenje velja zaradi rezultatov kliničnih raziskav s starejšimi blokatorji receptorjev beta. Novejši (karvedilol, nebivolol) ne izkazujejo takih negativnih lastnosti. Novost v sedanjih usmeritvah je tudi večji pomen prostih in fiksnih kombinacij dveh ali več antihipertenzivskih zdravil. V večini primerov je namreč za doseganje ciljnega krvnega tlaka potrebnih več zdravil – vsaj dve, včasih celo tri ali štiri. S tem, ko bolnik prejema le eno tableto (čeprav kombinacijo dveh zdravil) pa je zagotovljeno boljše sodelovanje bolnika, kar je pri zdravljenju hipertenzije, ki je doživljenjsko, nujno potrebno.

## **Zaključek**

V dodatnih priporočilih za zdravljenje arterijske hipertenzije je poudarjena individualna obravnava bolnika, poudarjena je nujnost ugotavljanja tveganja bolnika. Splošna priporočila so dobrodošla, vendar je izjem, ki zahtevajo prav svojstven pristop, veliko. Tako pri izbiri diagnostičnih postopkov (pri nekaterih bolnikih je osnovna in nujna diagnostika povsem dovolj), odločitvi o začetku zdravljenja, ciljnem krvnem tlaku, kot tudi o zdravilu (zdravilih), ki jih bomo predpisali. Nedvomno morajo naše odločitve temeljiti na rezultatih kliničnih raziskav. V zadnjih letih je bilo zaključenih veliko pomembnih raziskav in sedanja priporočila so plod presoje teh raziskav. Nedvomno pa bodo nekatere klinične raziskave, ki so še v teku, lahko vplivale na bodoča priporočila.

Višina krvnega tlaka ni dovolj za ugotavljanje tveganja. Potrebno je ugotoviti prizadetost organov, tudi subklinično. Izbira zdravila je individualna, temelji na presoji zdravstvenega stanja in ogroženosti bolnika. Pri obravnavi bolnika je pomemben razmislek kakšen je ciljni krvni tlak, saj vse več raziskav govori, da prenizke vrednosti krvnega tlaka lahko povečajo tveganje, prav tako kot previsoke.

## **Literatura**

1. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. Zdrav Vestn 2008; 77: 349-63.

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.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009, 27: 2121-58.

# VPLIVI IN NAČINI SPREMINJANJA ŽIVLJENJSKEGA SLOGA NA SRČNO-ŽILNO OGROŽENOST

Zlatko Fras<sup>1</sup>, Jožica Maučec-Zakotnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

## **Srčno-žilna preventiva v svetu in pri nas – izhodišča in perspektive**

### **Preprečevanje aterosklerotične žilne bolezni – zakaj?**

Bolezni srca in žilja (BSŽ) so v razvitih deželah Evrope in ZDA že desetletja vodilni vzrok (tudi prezgodnje) umrljivosti, pomemben vzrok invalidnosti in znatno prispevajo k naraščajočim stroškom zdravstvene oskrbe. Srčno-žilna umrljivost se spreminja s starostjo, spolom, družbeno-ekonomskim položajem, etnično pripadnostjo in geografskim področjem. Tudi znotraj evropskih dežel obstajajo razlike v srčno-žilni obolevnosti in umrljivosti, ki jih lahko delno razložimo tudi z družbeno-ekonomskim vplivom na znane dejavnike tveganja, kot so npr. kajenje, krvni tlak, ter motnje presnove krvnih maščob in krvnega sladkorja. Vse od leta 1970 v zahodni in srednji Evropi (tudi Sloveniji) beležimo stalen upad srčno-žilne umrljivosti, tako v srednjem življenjskem obdobju kot pri starejših.<sup>1,2</sup> Trendi klasičnih epidemioloških kazalnikov za področje bolezni obtočil Svetovne zdravstvene organizacije o zdravstvenem stanju prebivalstva v Sloveniji so podobni trendom povprečja držav Evropske unije, s pomembnim časovnim zamikom. Tako prezgodnja umrljivost zaradi vseh oblik bolezni obtočil kot pričakovano trajanje življenja je v Sloveniji sedaj tako, kot je bilo v EU pred okoli 7-8 leti.<sup>3</sup> Med vzhodno Evropo in Francijo po drugi strani še vedno obstaja skoraj 10-kratna razlika v srčno-žilni umrljivosti pri moških med 35. in 74. letom starosti, in do 6-kratna razlika v umrljivosti zaradi možganske kapi.<sup>2</sup>

K zmanjševanju umrljivosti zaradi BSŽ, ki so povezane z aterosklerozo (zlasti koronarne bolezni kot najpogostejšega vzroka ishemične bolezni srca) sta v zadnjih desetletjih pripomogla dva dejavnika. Prvi je zmanjševanje razširjenosti in izraženosti pglavitnih neodvisnih srčno-žilnih dejavnikov tveganja (kajenje,

hiperholesterolemija, arterijska hipertenzija), drugi pa nekatere »revolucionarne« spremembe v zdravljenju koronarne bolezni (tromboliza, aortokoronarne obvodne operacije, koronarna angioplastika in vstavljanje žilnih opornic, zdravljenje s statini in ACE zaviralci). Neposredni in posredni stroški zdravljenja BSŽ so zelo visoki, in še naraščajo. Ocenili so, da je finančna obremenitev zdravstvenih sistemov v državah Evropske zveze (EU-27) v letu 2006 znašala okoli 110 milijard evrov (oz. 223 evre na prebivalca), kar pomeni 10% vseh stroškov za zdravstvo, v ZDA pa kar okoli 150 milijard dolarjev.<sup>4,5</sup> Zelo pomembno je torej, da ovrednotimo relativni delež, ki ga imata v zmanjševanju umrljivosti bodisi preventiva ali zdravljenje koronarne bolezni, tako z vidika boljšega razumevanja preteklih trendov, kakor tudi načrtovanja bodočih strategij. Na podlagi znanstvenih izsledkov vrednotenja populacijskih trendov in različnih oblik zdravstvene oskrbe z aterosklerozo povezanih BSŽ so v več raziskavah (in za različne države razvitega sveta) ocenili, da naj bi bil doprinos preventivnih dejavnosti in različnih oblik zdravljenja približno 50%: 50%.<sup>6-11</sup> Raziskovalna skupina iz Liverpoola v Veliki Britaniji, ki jo vodi priznani epidemiolog, prof. Simon Capewell (in sodi tudi v okvir projekta preprečevanja BSŽ, imenovanega »Heart of Mersey«), je za namene tovrstnega ocenjevanja in primerjave med državami razvila robusten in znanstveno neoporečen model, poimenovan IMPACT.<sup>12</sup> Ta model so do sedaj uporabili v proučevanju stanja preprečevanja in obravnave BSŽ v številnih državah, tako v razvitem svetu, kjer se umrljivost zaradi BSŽ kontinuirano zmanjšuje že več desetletij, kakor tudi npr. na Kitajskem, kjer v istem obdobju beležijo povečevanje srčno-žilne umrljivosti.<sup>6-11,13</sup> Za ZDA so tako poročali, da je mogoče zmanjšanje standardizirane umrljivosti zaradi koronarne bolezni v obdobju 1980-2000 (s 542,9 na 266,8 smrti na 100.000 prebivalcev) v 47% pripisati zdravljenju, vključujoč sekundarno preventivo po akutnem srčnem infarktu ali revaskularizacijo (11%), začetno oskrbo akutnega koronarnega sindroma (10%), zdravljenje srčnega popuščanja (9%), revaskularizacijo zaradi kronične angine (5%), in drugo zdravljenje (12%).<sup>11</sup> Spremembam dejavnikov tveganja pripisujejo 44% doprinosa k zmanjšanju, pri čemer so najpomembnejši zmanjšanje krvnega holesterola (24%), krvnega tlaka (20%), pogostnosti kajenja (12%) in telesne neaktivnosti (5%), čeprav so bili ti učinki deloma »izničeni« zaradi povečanja indeksa telesne mase (8%) in razširjenosti sladkorne bolezni (10%).<sup>11</sup> V drugih državah se relativni deleži (učinki) vsakega od navedenih dejavnikov tudi znatno razlikujejo, tako so npr. na osnovi finskih podatkov

ocenili, da so spremembe dejavnikov tveganja v tej skandinavski državi k skoraj 60% zmanjšanju umrljivosti v 20 letih (1972-1992) prispevale kar 76%.<sup>10</sup>

V preteklih 40 letih so bile predvsem v Evropi, Severni Ameriki in Avstraliji, pa tudi v Afriki izvedeni mnogi intervencijski projekti in opravljene številne raziskave z namenom zmanjšanja srčno-žilne ogroženosti celotnih populacij.<sup>13</sup> V večini primerov je šlo za programe v specifičnih družbenih okoljih, kot na primer na delovnem mestu, v šolah, verskih organizacijah, itd. Četudi so se v specifičnih pristopih intervencije pomembno razlikovale, pa je bil vedno skupni imenovalec oziroma namen spreminjanje vedenjskih vzorcev, ne le pri posamezniku, pač pa tudi npr. v družini ali lokalni skupnosti. V tovrstnih populacijsko usmerjenih intervencijskih programih so uporabljali različne medije, oblikovali številna zdravstveno-vzgojna sporočila in bili usmerjeni na več ciljnih populacijskih skupin.<sup>14,15</sup>

Z dokazi podprto je stališče, da je **preventivni pristop k obravnavi bolezni srca in žilja izvedljiv in upravičen**, saj je ateroskleroza v različnih žilnih povirjih v svoji klinično manifestni obliki velikokrat progresivna in pogosto usodna, bolnika pa je mogoče kljub vsakodnevnemu napredku kurativne medicine le redko popolnoma ozdraviti. Umrljivost se je verjetno zmanjšala zaradi vsestranske in učinkovitejšše primarne preventive, ki je uspešnejša kot vsi medicinski posegi ob nastopu bolezni. Prav v obdobju, ko se je začela umrljivost za koronarno srčno boleznijo zmanjševati, jim je namreč s preventivnimi ukrepi uspelo pomembno zmanjšati glavne dejavnike tveganja za ateroskleroza in življenje je v celoti postalo bolj zdravo.

### **Prioritete in cilji srčno-žilne preventive**

Preventiva pred aterosklerozo zajema splošne ukrepe, katerih prvi cilj je zmanjševanje ogroženosti celotne populacije, drugi pa zajema usmerjene ukrepe za iskanje najbolj ogroženih posameznikov in odpravljanje prisotnih dejavnikov tveganja. Splošni ukrepi temeljijo na privzgoji načel zdravega načina življenja, ki vključuje pravilno prehrano, odpoved kajenju, redno telesno vadbo in sproščanje duševnih napetosti. Pri ogroženih posameznikih moramo natančno ugotoviti prisotnost dejavnikov tveganja in na osnovi njihove zastopanosti oceniti skupno ogroženost. Odstranjevanje dejavnikov tveganja mora v prvi vrsti temeljiti na higiensko-dietnih ukrepih. Kadar niso uspešni, je treba prisotne bolezni (povečan krvni tlak in holesterol) tudi zdraviti z zdravili.



Slika 1. Kontinuum koronarne ogroženosti. Absolutna ogroženost za napredovanje ateroskleroze in pojavljanje zapletov se povečuje zvezno, glede na število prisotnih dejavnikov tveganja in njihovo intenziteto. Najbolj so ogroženi posamezniki z manifestno obliko bolezni, glede na dogovor pa sledijo tisti, katerih ogroženost za katerokoli manifestacijo bolezni v prihodnjih 10 letih presega 20% - nekateri to stanje imenujejo tudi »koronarni ekvivalent«.

Vzpodbujanje ocene celokupne ogroženosti kot bistvenega vodila pri obravnavi je temelj skupnih evropskih smernic srčno-žilne preventive vse od njihove prve izdaje leta 1994 do 2007.<sup>16,17</sup> Smisel celokupne ocene je v celostni obravnavi posameznika (in ne posameznih dejavnikov tveganja), katerega srčno-žilna ogroženost ponavadi odseva kombinirane učinke več dejavnikov tveganja, ki se včasih med seboj prepletajo, neredko celo množijo. Kljub želji po jasni opredelitvi praga, ki bi zahteval zdravljenje, je takšna opredelitev problematična, saj je ogroženost zvezna spremenljivka in ni možno opredeliti jasne prelomnice, od katere naprej je npr. zdravilo indicirano. Določen problem predstavljata predvsem svetovanje mlajši populaciji z majhno absolutno, a veliko relativno ogroženostjo, in dejstvo, da bo vsa starejša populacija slej ko prej zelo ogrožena in da pri njih vsekakor obstaja tudi objektivna »nevarnost« prekomerne uporabe zdravil (slika 1).

Največjo korist preventivnih ukrepov imajo posamezniki z največjo stopnjo ogroženosti, kar vodi v opredelitev 3 prioriteten skupin:

- bolniki z izraženo aterosklerotično BSŽ (okvir sekundarne preventive)
- asimptomatski posamezniki z zvečanim tveganjem za BSŽ (okvir primarne preventive) zaradi:

- večjega števila, pogosto sicer manj izraženih dejavnikov tveganja, kar vodi v visoko celokupno srčno-žilno ogroženost
- prisotnosti sladkorne bolezni tipa 2 in tipa 1 z mikroalbuminurijo
- izrazito izraženega posameznega dejavnika tveganja, zlasti če je že povezan s prizadetostjo tarčnih organov
- bližnji sorodniki oseb s prezgodnjo aterosklerotično BSŽ ali z izrazito veliko ogroženostjo.

Predlagane prioritete so namenjene kot pomoč zdravniku pri obravnavi posameznih oseb in bolnikov. Potrjujejo, da z vplivanjem na dejavnike tveganja pridobijo največ osebe z največjo stopnjo ogroženosti. Ne glede na to, da takšne osebe pridobijo največ, lahko rečemo, da je večina smrti v družbi povezana z manjšo stopnjo ogroženosti - enostavno zato, ker je le-teh številčno mnogo več kot pa zelo ogroženih oseb, ki, absolutno gledano, razvijejo manj dogodkov – gre za tim. Rose-ov paradoks.<sup>18</sup> Tako je nujno, da strategije namenjene zelo ogroženim osebam dopolnujemo z javnozdravstvenimi ukrepi za zmanjševanje srčno-žilne ogroženosti na ravni celotne populacije in da kar najširše vzpodbujamo in promoviramo zdrav življenjski slog.

Glavni cilj preventive BSŽ je zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti pri osebah z veliko absolutno ogroženostjo in pomoč osebam z majhno ogroženostjo pri vzdrževanju takega stanja, zlasti s pomočjo spodbujanja in vzdrževanja zdravega življenjskega sloga. Tudi pri tem so nam v praktično in didaktično pomoč tabele za oceno srčno-žilne ogroženosti – v primeru težkega doseganja in nadzora ustreznih vrednosti krvnega tlaka lahko še vedno zmanjšamo celokupno ogroženost z vplivom na druge dejavnike, npr. z opustitvijo kajenja ali z nadaljnjim znižanjem koncentracije holesterola. Še bolj problematična od arbitrarne določitve pragov za oceno srčno-žilne ogroženosti je določitev zaželenih ciljev posameznih dejavnikov tveganja, v smislu nedorečenosti, možne nedosegljivosti ali zaradi promocije eno-rizičnega pristopa k preventivi (tabela 1).

### **Spreminjanje vzorcev vedenja in obvladovanje vedenjskih dejavnikov tveganja – vloga zdravnika in drugega zdravstvenega osebja**

Zdravniki in ostalo zdravstveno osebje na primarni ravni zdravstvene oskrbe in v izvenbolnišnični oskrbi zavzemajo edinstven položaj za bistven prispevek k izboljšanju preventive in obravnave BSŽ. Javno mnenje še vedno pojmuje zdravnike za najbolj verodostojen in zanesljiv vir informacij o zdravju. Bolniki

Tabela 1. Cilji preventive bolezni srca in žilja

- 
- pomagati osebam z majhno ogroženostjo, da vzdržujejo stanje doživljenjsko, in pomoč zelo ogroženim, da zmanjšajo svojo ogroženost
  - doseči značilnosti vedenja in vrednosti fizioloških dejavnikov ljudi, ki bolj nagibajo k zdravju
    - nekajenje
    - zdrava prehrana
    - telesna dejavnost – vsaj 30 minut zmerne vadbe dnevno
    - indeks telesne mase (ITM) <25 kg/m<sup>2</sup> in preprečevanje trebušne debelosti
    - krvni tlak <140/90 mm Hg
    - celokupni holesterol <5 mmol/L
    - holesterol LDL <3 mmol/L
    - glukoza na tešče < 6 mmol/L
  - strožje obvladovanje dejavnikov tveganja pri zelo ogroženih, v sekundarni preventivi in bolnikih s sladkorno boleznijo
    - krvni tlak <130/80 mm Hg
    - celokupni holesterol <4 mmol/L
    - holesterol LDL <2 mmol/L
    - glukoza na tešče <6 mmol/L in HbA1c <6 %
  - uporaba kardioprotektivnega zdravljenja pri zelo ogroženih, zlasti oseb z že izraženo aterosklerotično BSZ
- 

želijo praviloma pridobiti čim več informacij o svoji bolezni neposredno od svojega zdravnika in si želijo pomoči svojega zdravnika tudi pri spreminjanju določenih neprimernih vzorcev vedenja, kot so opustitev kajenja, prehrabeni nasveti ter telesna aktivnost, kot da bi obiskovali v ta namen posebej prirejene programe drugje. Žal je zaradi pomanjkanja virov omogočanje tovrstne celovite pomoči neposredno od osebnega zdravnika v praksi nemogoče izvesti.

Prijateljski in pozitiven odnos med zdravnikom in bolnikom je močno orodje, ki bolniku pomaga pri soočanju s stresom in boleznijo ter pripomore k upoštevanju svetovanih sprememb življenjskega sloga in jemanju zdravil. Osebna podpora in skupno sprejemanje novih odločitev bolniku pomagajo pri vzdrževanju zdravih navad in upoštevanju medicinskih nasvetov. Poprejšnji neučinkoviti poizkusi spreminjanja določenih vedenjskih vzorcev lahko vodijo v zmanjšano samoučinkovitost pri prihodnjih poizkusih spreminjanja vedenjskih vzorcev, pogosto pa tudi v vnovični neuspeh. Bistven korak spreminjanja negativnih izkušenj v pozitivne je postavitve realističnih ciljev, kar v kombinaciji s samonadzorom predstavlja glavni način za dolgoročno doseganje pozitivnih rezultatov. To bo povečalo samoučinkovitost za doseganje (spremembo) določenega vedenja in tako si bo bolnik lahko zastavil nove cilje. Napredovanje po malih korakih je eno ključnih pravil za doseganje dolgoročnih sprememb vedenja.



Številne specializirane psihosocialne intervencijske strategije so pokazale pozitiven učinek na dejavnike tveganja, vendar obstajajo določene razlike v specifičnih vsebinah in pristopih med tem intervencijami. Tudi če poskušamo opredeliti, kakšen je vpliv posameznega vedenjskega dejavnika tveganja, vedenjske intervencije na ravni skupine pogosto vodijo v sočasno spreminjanje več dejavnikov tveganja. Intervencije, ki vključujejo tudi psihosocialne in psihoedukacijske komponente, bistveno izboljšajo kakovost življenja in zmanjšajo srčno-žilno ogroženost.<sup>19-21</sup>

## **Zakaj in kako poskušamo spreminjati nekatere pomembne elemente življenjskega sloga, ki so povezani z večjo ogroženostjo za bolezni srca in žilja ?**

### **Kajenje**

#### *Dejstva*

Za obstoj škodljivih učinkov kajenja na zdravje obstaja veliko dokazov.<sup>22</sup> Škodljivi učinki kajenja so pogojeni z dnevno količino pokajenega tobaka in s trajanjem kajenja. Učinki kajenja na BSŽ delujejo sinergistično z učinki drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja, kot so starost, spol, arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen. Tudi pasivno kajenje lahko pomembno zveča ogroženost za BSŽ in za druge, s kajenjem povezane bolezni.<sup>23</sup> Kajenje je kronično vedenje, ki zahteva neprestano in ponavljajoče se ukrepanje. Razvili so več strategij, s katerimi lahko posameznikom pomagamo, da opustijo kajenje, zato lahko svojim bolnikom ponudimo vsaj eno izmed njih.

**Ocena statusa kajenja** naj bo opravljena ob vsaki priložnosti. Opustitev kajenja moramo vzpodbujati pri vseh kadilcih. Za ugodne učinke opustitve kajenja ne obstaja starostna meja. Ugodni učinki opustitve kajenja so bili prikazani v več študijah.<sup>24,25</sup> Nekateri ugodni učinki nastopijo takoj, koristnost drugih se pokaže šele po določenem času. Vemo tudi, da je opustitev kajenja po prebolelem srčnem infarktu še vedno potencialno najbolj učinkovit od vseh preventivnih ukrepov.

#### *Ukrepanje*

**Vse kadilce moramo profesionalno vzpodbujati k trajni opustitvi kajenja vseh oblik tobaka.** Pomagamo si lahko s pomočjo metode **5 A-jev**: ASK – sistematično prepoznavanje kadilcev, ASSESS – določitev posameznikove stopnje odvisnosti in njegovo/njeno pripravljenost za opustitev kajenja, ADVISE

– nedvoumna vzpodbuda in svetovanje vsem (vsakemu) kadilcem k opustitvi kajenja, ASSIST – pomoč pri vzpostavitvi načrta za opustitev kajenja s pomočjo vedenjskega svetovanja, uporabo nikotinskih nadomestkov in/ali farmakološke intervencije, ARRANGE – organizacija načrta za spremljanje/sledenje oziroma ponovne obiske (»follow-up«).

Cochranov sistematični povzetek raziskav, ki so vključevale >27.000 kadilcev, je pokazal, da kratki in jedrnat **nasveti pomagajo pri opustitvi kajenja**; 1–3 od 100 kadilcev, ki jim svetujemo opustitev kajenja, bo prenehalo kaditi vsaj 6 mesecev. V nekaterih raziskavah so specifično vključili ogrožene bolnike (tudi z ishemično boleznijo srca), povečini pa so kadilci prihajali iz neizbranih populacij. Nasvete so najpogosteje ponudili v osnovnem zdravstvu.<sup>26</sup> Metaanaliza kontroliranih študij je pokazala, da je kombinirano individualno in skupinsko svetovanje, ki so ga pri kadilcih ponovili večkrat (med rehabilitacijo in v osnovnem zdravstvu), privedlo do najbolj očitnih uspehov.<sup>27</sup>

Opustitev kajenja je zapleten in težek postopek zaradi močne farmakološke in psihološke odvisnosti, ki jo povzroča kajenje. K opustitvi kajenja lahko veliko pripomoremo s profesionalno pomočjo. Zdravnikovi trdni in jasni nasveti bolniku, da mora prenehati s kajenjem, so najpomembnejši dejavnik pri začetku postopka opuščanja kajenja. Pobuda za opustitev kajenja je posebno učinkovita v času diagnosticiranja aterotrombotične BSŽ in v povezavi z invazivnim zdravljenjem, kot so premostitvene operacije koronarnih žil, perkutana transluminalna koronarna angioplastika in žilna kirurgija (v sekundarni preventivi). Enako pomembno je zdravnikovo svetovanje navidezno zdravim, a zelo ogroženim osebam k opustitvi kajenja. Ocena posameznikove pripravljenosti za opustitev kajenja, kratka obnova zdravstvenih nevarnosti kajenja in oblikovanje specifičnega načrta z načrtovanimi ponovnimi obiski za sledenje so pomembni prvi koraki in bistvene poteze začetnih ukrepov pri opustitvi kajenja v klinični praksi.

Kot pomoč kadilcem pri opustitvi kajenja so se za učinkovite izkazale tako **individualne** kot **skupinske oblike** pomoči.<sup>28</sup> Kakovost komunikacije med zdravnikom in bolnikom se je, v primerjavi s številom terapij ali velikostjo skupine (skupinska proti individualna terapija), izkazala za najbolj relevantno. Pomemben člen pri opustitvi kajenja je tudi podpora partnerja in družine. V veliko pomoč je lahko vključevanje družinskih članov v proces opuščanja kajenja in pridobitev drugih članov družine, ki tudi kadijo, za opustitev kajenja skupaj z bolnikom.

Nadomestno zdravljenje z uporabo nikotinskih žvečilk in/ali nikotinskih obližev dandanes že široko uporabljamo kot pomoč pri opuščanju kajenja, zlasti pri težavah v prvih tednih ali mesecih.<sup>29</sup> Metaanaliza randomiziranih kontroliranih raziskav je potrdila, da uporaba nikotinskih nadomestkov učinkovito prispeva k opuščanju kajenja, zlasti pri težkih kadilcih. Nikotinski nadomestki zvečajo opuščanje kajenja za 1,5–2-krat, in to ne glede na okolje (primarno ali sekundarno), v katerem jih priporočajo, prav tako pa učinkovitost nikotinskih nadomestkov ni odvisna od dodatne (npr. psihološke) podpore kadilcu. Za učinkovito pri opuščanju kajenja se je izkazala tudi uporaba antidepressivov, zlasti bupropiona in nortriptilina. Novo farmakološko zdravilo, ki bi lahko pomagalo pri opuščanju kajenja, je vareniklin, agonist nikotinskih receptorjev. Raziskava na dolgotrajnih kadilcih je pokazala, da je bila uporaba vareniklina povezana s 23% opustitvijo kajenja v enem letu, v primerjavi s 15 in 10,3% stopnjo v skupinah zdravljenih z bupropionom oziroma placebom. Poročila o morebitni večji učinkovitosti vareniklina v primerjavi z bupropionom in placebom je potrebno dodatno potrditi.

### **Skrb za primerno telesno težo, ustrezna sestava in priprava prehrane**

#### *Dejstva*

Na začetku zviševanja življenjskega standarda je bilo mogoče hkrati opaziti tudi porast srčno-žilne umrljivosti. Temu je sledilo zniževanje obeh poglavitnih dejavnikov tveganja – koncentracije serumskega holesterola in visokega krvnega tlaka, kar je skupaj z izboljšavami v zdravljenju vodilo v upad srčno-žilne umrljivosti. Izjemi v tem trendu sta prekomerna telesna teža in sladkorna bolezen, ki sta vse pogostejši, medtem ko so ravni drugih dejavnikov tveganja v upadu. Debelost postaja epidemija svetovnih razsežnosti tako pri otrocih kot pri odraslih.<sup>30</sup>

**Povečana telesna teža je povezana z zvečano celokupno in srčno-žilno obolevnostjo in umrljivostjo**, deloma preko povišanega krvnega tlaka in serumskega holesterola, znižanega holesterola HDL in povečano verjetnostjo za razvoj sladkorne bolezni. Dokazano je, da je maščobno tkivo, še posebej trebušna visceralna maščoba, presnovno aktiven endokrini organ, ki lahko proizvaja in sprošča razne peptide in nepeptidne učinkovine in bi zato lahko igral pomembno vlogo pri srčno-žilni homeostazi. Maščoba je povezana s povečanim sproščanjem prostih maščobnih kislin, hiperinsulinemijo,

neodzivnostjo na insulin, hipertenzijo in dislipidemijo.<sup>31,32</sup> Mehanski učinki prekomerne teže vplivajo na ne-srčno-žilne vzroke obolevnosti in umrljivosti.

Zanimivo je, da se učinki različnih prilagoditev na odnos lipidi-ogroženost razlikujejo od vpliva na odnos telesna teža-ogroženost. Povišana raven serumskega holesterola ali znižana raven holesterola HDL ostajata tudi po prilagoditvi ostalih dejavnikov tveganja neodvisno povezana z zvečano srčno-žilno ogroženostjo, medtem ko povezava med telesno težo in ogroženostjo ob tem izgublja na pomenu. Tega ne smemo razumeti kot pokazatelj nepomembnosti prekomerne telesne teže, ampak kot njeno kritično pomembnost, saj svoj učinek na ogroženost izvaja preko številnih drugih dejavnikov tveganja.

Nedavne študije so pokazale, da bi lahko imela regionalna **porazdeljenost maščobnega tkiva** pri napovedi srčno-žilne ogroženosti večji pomen kot telesna teža sama. Prekomerna centralna (visceralna, trebušna) debelost se je pokazala kot močan napovednik presnovne in srčno-žilne ogroženosti.<sup>33</sup> To je vzpodbudilo večje zanimanje za antropometrične metode ocenjevanja ogroženosti. Večina podatkov je dostopnih za **indeks telesne mase**, ITM (iz angl. body mass index, BMI), **razmerje obsegov pas-boki** (iz angl. waist-hip circumference ratio, WHR) in, v zadnjem času, za **obseg pasu** (iz angl. waist circumference, WC). Takšne metode za oceno ogroženosti so poceni in vsesplošno dostopne. Potrebno pa je opozoriti, da je obseg pasu, čeprav preprosto merilo, precej pogosteje podvrženo merskim napakam kot merjenje ITM. Optimalna raven za izmero obsega pasu je na sredini med robom spodnjega rebra in kristo iliako anterior superior. Kakšna je dejanska napovedna vrednost posameznih meritev pri oceni ogroženosti, se še preučuje.

Za **opredelitev debelosti** se še vedno večinoma uporablja ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Pri odraslih je prekomerna telesna teža definirana kot povečan ITM z vrednostmi od 25 do  $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ , debelost pa z vrednostmi ITM nad  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Povečan ITM je močno povezan z boleznimi srca in žilja. Kohortne raziskave in raziskave primerov in kontrol so dokazale tudi povezavo med povečanim obsegom pasu in razmerjem pas-boki ter povečano ogroženostjo za razvoj bolezni srca in žilja.<sup>34</sup> Pokazale so na izboljšanje natančnosti ocene srčno-žilne ogroženosti, kadar poleg ITM upoštevamo tudi meritev obsega pasu. Več presečnih študij je prikazalo povezavo med povečanim obsegom pasu ali razmerja pas-boki ter prisotnostjo drugih dejavnikov tveganja ali metaboličnega sindroma.<sup>35</sup> Doslednih

informacij o prevladujočem pomenu oziroma superiornosti ene od teh antropometričnih meritev ni.

### *Ukrepanje*

Temeljna za učinkovit nadzor telesne teže sta zmanjšanje kaloričnega vnosa in redna telesna dejavnost. Verjetno je, da ob redni in zadostni telesni aktivnosti izboljšanje v presnovi centralne maščobe nastopi že pred dejansko izgubo telesne teže. Zmanjšanje telesne teže priporočamo debelim bolnikom ( $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) in o njem razmislimo pri bolnikih s prekomerno telesno težo ( $ITM \geq 25$  in  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ). Nadaljnje pridobivanje na telesni teži skušamo preprečiti pri moških z obsegom pasu od 94–102 cm in pri ženskah z obsegom pasu 80–88 cm. Zmanjšanje telesne teže svetujemo moškim z obsegom pasu nad 102 cm in ženskam nad 88 cm. Načrtno zmanjšanje telesne teže pri debelih bolnikih lahko izboljša oz. prepreči več z debelostjo povezanih dejavnikov tveganja za bolezni srca in žilja. Znižanje krvnega tlaka nastopi na primer že pred dosegom ciljne telesne teže.

Intervencijske študije so pokazale zadostne dokaze o pomenu redne telesne dejavnosti ter zmerne do intenzivne **telesne vadbe pri zmanjševanju telesne teže**.<sup>36</sup> Zadnje raziskave kažejo na ugodne učinke telesne vadbe še pred nastopom učinka treninga za povečanje telesne zmogljivosti in ugodne učinke na presnovo trebušne maščobe še pred dejanskim zmanjšanjem telesne teže.<sup>37,38</sup> Ti podatki so koristni za motivacijo zelo ogroženih bolnikov ob začetku telesne vadbe.

Za zdravljenje debelosti je priporočenih veliko število raznih **diet in sprememb načina prehranjevanja**. Vzpostavitev nadzora nad prekomerno prehranjenostjo je odvisna od ustreznega ravnovesja med energijskim vnosom in porabo. Dietni pristopi se med seboj razlikujejo po priporočenih vsebnosti energije, deležih posameznih makrohranil (beljakovine, ogljikovi hidrati in maščobe), gostoti energije in glikemičnem indeksu.<sup>39</sup> Dieta z manj maščobami se smatra za standardni pristop k zmanjševanju telesne teže in ima ugodnejši vpliv na holesterol LDL. Skupni vnos maščob naj bi zavzemal med 25 in 35% celotne dnevne energijske potrebe. Prvenstveni cilj je predvsem zmanjšanje vnosa nasičenih maščob zaradi njihovega učinka na lipoproteinski profil. Vnos nasičenih in trans- maščobnih kislin naj ne bi presegal 7%.<sup>40</sup>

Vse bolj popularna postaja dieta z manjšo vsebnostjo ogljikovih hidratov, ki – vsaj kratkoročno – učinkovito zmanjša telesno težo ter ima ugoden vpliv na

serumske koncentracije trigliceridov in holesterola HDL.<sup>41</sup> Vendar pa je njeno dolgoročno varnost še potrebno preučiti. Alkohol predstavlja velik vir kalorij in zmanjšanje uživanja alkohola bi lahko predstavljalo pomemben del nadzora telesne teže.

Temelj zdravljenja debelosti je sprememba ustaljenih vedenjskih vzorcev oz. dolgotrajne spremembe v življenjskem slogu, ki vodijo v postopno zmanjševanje telesne teže. Po mnenju nedavnega Cochranovega poročila, vedenjska in kognitivno-vedenjska terapija v kombinaciji z dietnimi in vadbenimi programi dodatno prispevata k zmanjšanju telesne teže.<sup>42</sup> Spremembe vedenjskih vzorcev so se izkazale za učinkovite tudi pri vzdrževanju telesne teže.<sup>43</sup>

**Prispevek zdravil** k zdravljenju debelosti je, splošno gledano, majhen in v preteklosti so se pri uporabi nekaterih zdravil pojavili resni stranski učinki. Orlistat zavira črevesne lipaze in s tem preprečuje hidrolizo in privzem maščob. Zmanjšanje telesne teže je ponavadi majhno, med zdravljenjem lahko nastopijo prebavne motnje. Uporablja naj se skupaj s polno in uravnoteženo dieto. Sibutramin poveča občutek sitosti po obroku hrane, in sicer preko presnovkov, ki zavirajo ponovni privzem noradrenalina in serotonina. Tako kontraindikacije kot stranski učinki so znatni. Rimonabant je zaviralec endokanabinoidnih receptorjev, ki v kombinaciji z dietnim nadzorom kaloričnega vnosa pomaga pri skromni, vendar trajni izgubi telesne teže. Lahko izboljša glukozno toleranco, ugodno vpliva na presnovo maščob in je povezan s skromnim znižanjem krvnega tlaka. Možne stranske učinke na depresijo še preučujejo. Videli bomo, ali se bodo njegovi obetavni učinki na telesno težo in druge dejavnike tveganja potrdili tudi s trdnimi dokazi zmanjšane pojavnosti srčno-žilnih dogodkov.

#### Sestava prehrane

Maščobne kisline uravnavajo homeostazo holesterola in koncentracijo lipoproteinov v krvi, preko različnih mehanizmov pa vplivajo tudi na vrednosti drugih dejavnikov tveganja za BSŽ, kot so krvni tlak, hemostaza in telesna teža. Obstajajo močni, dosledni in stopnjevani dokazi za povezavo med vnosom nasičenih maščob, ravno holesterola v krvi in masovno pojavnostjo BSŽ. Odnosi se smatrajo za vzročne. Na drugi strani pa imajo maščobne kisline omega-3 varovalni učinek pred usodnimi dogodki pri bolnikih po prebolelem srčnem infarktu. Vnos natrija, zlasti v obliki natrijevega klorida, vpliva na krvni tlak in s tem zvišuje tveganje za arterijsko hipertenzijo, možgansko kap, koronarno bolezen srca in srčno popuščanje. Intervencijske študije niso uspele

Tabela 2. Primerjava sredozemske prehrane ter stopnje I in II diete po AHA

celokupne kalorije	sredozemska ≈ 1950	AHA stopnja I potrebne za dosego in vzdrževanje želene telesne teže	AHA stopnja II
delež kalorij iz (% celokupnih kalorij)			
maščob	30,4%	<30%	<30%
nasičene maščobe	8,0	<10%	<7%
nenasičene maščobe	4,6		<10%
oleinska kislina	12,9	<15 % enojno nasičenih maščob	
linolejska kislina	3,6		
linoleinska kislina	0,84		
alkohola	5,8%		
beljakovin	16,2%		≈15%
vlaknine (g)	18,6		20–30%
holesterol (mg/dan)	203	<300	<200

dokazati protektivnega vpliva vitaminskih dodatkov na razvoj BSŽ. Poleg mikro- in makrohranil vpliva na zmanjšano pojavnost srčno-žilnih dogodkov dietna prehrana z veliko sadja in zelenjave, uporaba mononenasičenih maščobnih kislin (npr. oljčno olje) ter pustih (nemastnih) mlečnih izdelkov.

Dietetika predstavlja integralni del obravnave v okviru dejavnosti srčno-žilne preventive. Vsi bolniki z izraženo BSŽ in zelo ogroženi posamezniki naj bi bili deležni profesionalnega svetovanja glede prehrane in dietnih ukrepov, ki zmanjšujejo srčno-žilno ogroženost. Za ohranjanje dobrega srčno-žilnega zdravja je nujno potrebna raznolika in energetska-uravnovešena zdrava prehrana v kombinaciji z redno telesno vadbo. V osnovi se slovenski strokovnjaki v okviru Delovne skupine za preventivo bolezni srca in žilja pri Združenjukardiologov Slovenije zazemamo za kar najširšo promocijo sredozemske, varovalne prehrane, vendarle pa moramo biti realistični in upoštevati določena objektivna dejstva (tabela 1). Raziskava Lyon Diet Heart je bila enojno slepa, randomizirana študija, v kateri so primerjali učinke sredozemske prehrane z varovalno prehrano zaodnega tipa pri bolnikih, ki so utrpeli srčni infarkt. Pojavnost kombiniranga srčno-žilnega opazovanega dogodka je bila izrazito zmanjšana v skupini, ki je uživala sredozemsko prehrano, tako ob zaključku prvotnega (po 27 mesecih). kot tudi podaljšanega spremljanja (po povprečnih 46 mesecih). Presenetljivo pa niso beležili razlik v maščobnem profilu med bolniki, ki so uživali sredozemsko prehrano, in bolniki, ki so bili na običajni varovalni dieti. Sredozemska prehrana se ni pomembno razlikovala od diete stopnje I po AHA, zlasti pa se je razlikovala po večji vsebnosti nenasičenih maščob (zlasti alfa-linolejske kisline, tabela 2).<sup>44</sup>

Zlasti relativna nedostopnost nekaterih živil, ki predstavljajo jedro sredozemskega tipa prehrane, moramo biti nekoliko bolj prizanesljivi v ocenah doslednega udejanjanja tega priporočila v vsakodnevnem življenju. Zato naj veljajo naslednja splošna priporočila, ki morajo biti skladni v skladu z lokalno kulturo:

- izbira čimbolj raznolike prehrane
- uravnotežen vnos energije z energetskimi potrebami, da se izognemo prekomerni prehranjenosti
- priporočamo sadje, zelenjavo, polnozrnat žitne izdelke in kruh, ribe, pustno meso, mlečne izdelke z manjšo vsebnostjo maščob
- zamenjajmo nasičene maščobe z zgoraj navedenimi živili in z mononenasičenimi in polinenasičenimi maščobami rastlinskega ali ribjega izvora; zmanjšajmo celoten vnos maščob na <30% dnevnega energetskega vnosa, od katerega naj bo manj kot 1/3 nasičenih maščob
- zmanjšajmo vnos soli pri povišanem krvnem tlaku z izogibanjem dosoljevanja pri mizi in pri kuhanju ter z izbiro svežih ali zmrznjenih nesoljenih jedi (številna predelana in industrijsko pripravljena živila, vključno s kruhom, vsebujejo veliko soli).

Posameznim zelo ogroženim osebam oziroma bolnikom z BSŽ ponudimo specifično prilagojena priporočila glede na njihov profil ogroženosti (dislipidemija, hipertenzija, sladkorna bolezen, debelost).

Pri osebah z arterijsko hipertenzijo priporočamo naslednje ključne prehranske spremembe: uravnavanje telesne teže pri prekomerno prehranjenih/debelih osebah; zmanjšanje vnosa soli na <3,8 g/dan (vnos natrija <1,5 g/dan, tj. 65 mmol/dan);<sup>45</sup> zmanjšanje uživanja alkohola pri moških na manj kot 10–30 g etanola na dan (1–3 standardne merice žganih pijač, 1–3 kozarci vina ali 1–3 steklenice piva) in pri ženskah na manj kot 10–20 g etanola na dan (1–2 teh pijač na dan). Osebam s povečanim krvnim tlakom svetujemo uživanje več sadja in zelenjave (4–5 krat na dan, tj. 300 g)<sup>46</sup> in zmanjšanje vnosa nasičenih maščob in holesterola.

## **Redna telesna dejavnost**

### *Dejstva*

Pomanjkanje redne telesne aktivnosti lahko prispeva k zgodnjemu nastanku in napredovanju bolezni srca in žilja. Skoraj vsako povečanje telesne aktivnosti bo



privedlo do ugodnih učinkov na zdravje. Ocena telesne aktivnosti je ključna prvina pri ocenjevanju srčno-žilne ogroženosti. Potrebne so še dodatne raziskave za opredelitev instrumentov za meritve telesne pripravljenosti in aktivnosti ter za oblikovanje programov za izboljšanje in vzdrževanje telesne aktivnosti.

Odrasla populacija se sooča z vedno manj telesno zahtevnimi razmerami na delovnem mestu, pa tudi v prostem času je vedno manj ljudi telesno aktivnih. Zaseden življenjski slog je povezan s podvojenim tveganjem za prezgodnjo smrt in s povečano ogroženostjo za bolezni srca in žilja.<sup>47,48</sup> Izogibanje zasedenemu življenjskemu slogu v odraslem življenjskem obdobju lahko podaljša celotno preživetje in življenjsko dobo brez BSŽ za 1,3–3,5 let.<sup>49</sup> Telesna vadba ima celo vrsto ugodnih učinkov na potek ateroskleroze in zmanjša celokupno umrljivost za 20–25%.<sup>50</sup> Kljub temu v Evropi le manjši delež vseh srčnih bolnikov sodeluje v programih redne telesne vadbe. V starejši populaciji približno četrtnina populacije boleha za srčno-žilnimi boleznimi. Fiziološke in psihične spremembe, ki nastopijo s staranjem, sicer doprinesejo k telesni neaktivnosti, vendar lahko redna telesna aktivnost upočasni proces staranja in z njim povezane spremembe ter s tem izboljša telesno stanje/funkcionalnost in podaljša preživetje brez bolezni.

Za **oceno telesne aktivnosti** lahko uporabimo različne metode: dvojno označena voda, indirektna kalorimetrija, neposredno opazovanje, monitorji aktivnosti (pedometri, akcelerometri), monitorji srčne frekvence, vprašalniki in dnevniki aktivnosti. V Sloveniji že več let uporabljamo terenska testiranja telesne zmogljivosti z 2-kilometrskim testom hole (UKK 2-km test). Za kvantitativno oceno telesne zmogljivosti in vadbene zmogljivosti lahko uporabljamo tudi testiranje maksimalne inkrementne vadbe, vendar pa je obremenitveno testiranje slabše dostopno zaradi omejenih kapacitet.<sup>51</sup> V klinični praksi naj bi oceno telesne aktivnosti uporabljali v kombinaciji z oceno celotne srčno-žilne ogroženosti. Pri posameznikih z majhno ogroženostjo zadošča kratek pogovor o njihovi telesni aktivnosti, pri zelo ogroženih posameznikih pa pogovor dopolnimo z obremenitvenim testiranjem. Obravnava bolnika s poznano srčno-žilno boleznijo naj vključuje obremenitveno testiranje, ki nam pokaže stopnjo srčnomišične ishemije, pomaga pri opredelitvi ogroženosti in nas usmeri v nadaljnjo klinično obravnavo.

### *Ukrepanje*

Ob predpisovanju telesne aktivnosti v okviru terapevtskega spreminjanja življenjskega sloga določimo zlasti (1) pogostnost izvajanja telesne vadbe

(dejavnosti v prostem času), (2) njeno intenziteto, (3) trajanje, in (4) tip vadbe (aerobna dejavnost, uporovna vadba in vaje za izboljšanje gibljivosti). Telesna aktivnost skupaj z družinskimi člani ali prijatelji izboljšuje motiviranost. Drugi ugodni učinki so boljše splošno počutje, zmanjšanje telesne teže in izboljšana samopodoba. Ko svetujemo poudarimo, da se ugodni učinki na zdravje pojavijo pri skoraj vsakem povečanju telesne aktivnosti; majhne količine vadbe imajo aditiven učinek; možnosti za telesno aktivnost obstajajo tudi na delovnem mestu, npr. z uporabo stopnic namesto dvigala. Poiskati moramo takšne rekreativne aktivnosti, ki nam prinašajo zadovoljstvo. **Osnovno priporočilo** je, 30 minut zmerno intenzivne vadbe večino dni v tednu zmanjšuje ogroženost in povečuje telesno zmogljivost. Dejstvo pa je, da je tako rekoč vsako povečanje telesne aktivnosti povezano z merljivimi ugodnimi učinki na zdravje. Intenziteto telesne aktivnosti lahko opredelimo s ciljno srčno frekvenco ali z oceno intenzitete napora. Zaželeno srčno frekvenca med vadbo znaša 60–75% povprečne maksimalne srčne frekvence. Za oceno intenzitete napora je v uporabi tudi Borgova lestvica subjektivne zaznave telesnega napora, s ciljem »zmerne jakosti vadbe«. To raven zlahka dosežemo z različnimi aktivnostmi, kot so hitra hoja ali jogging, kolesarjenje, plavanje, vrtnarjenje, aerobni ples, tenis, golf, ali tek na smučeh.<sup>52</sup> Neprekinjena spodbuda in podpora s strani zdravnika sta dolgoročno uspešni.<sup>53</sup>

Promocija redne telesne aktivnosti **pri mlajši populaciji** je odgovornost staršev, šolskega osebja, zdravstvenega osebja, politikov in družbe kot celote: vsak otrok bi moral imeti dostop do vsakodnevne telesne aktivnosti, ki naj bi trajala vsaj 1 uro.

Priporočila za **srčno-žilne bolnike** naj temeljijo na razumni klinični presoji, ki vključuje tudi obremenitveno testiranje. Za večino so priporočljivi celostni srčni rehabilitacijski programi, ki – poleg nadzorovane telesne vadbe v skupinah bolnikov – vključujejo tudi svetovanje glede življenjskega sloga ter podporo in ustrezne ukrepe za zmanjševanje ogroženosti. Če bolniki raje opravljajo program doma, bodo potrebovali jasna navodila, vzpodbudo in redne kontrolne preglede pri njihovem izbranem zdravniku. Za bolnike z blagim do zmernim srčnim popuščanjem sta ugodna tako trening zmerne jakosti z dinamičnimi intervali kot tudi uporovna vadba za mišično moč.

**Starejšim ljudem** svetujemo vzdrževanje dnevne telesne aktivnosti na zmernem do submaksimalnem nivoju jakosti vadbe. Udejanili naj bi načela spremembe življenjskega sloga, ki vključuje socialno podporo, samo-učinkovitost in

pozitivne povratne informacije; programi naj bi se začeli z majhno intenziteto in postopno prešli na zmerno raven intenzitete napora. Tudi pri starejših je ključni element rekreacijskih programov kombinacija vaj vzdržljivosti, moči, ravnotežja in prožnosti/giblivosti. Tudi starejši srčno-žilni bolniki lahko s pomočjo rehabilitacijskih programov dosežejo ugodne rezultate: telesna vadba je varna, izboljšuje moč, aerobno telesno zmogljivost, vzdržljivost in telesno pripravljenost; razlik v izidu glede na spol ni.

## **Psiho-socialni dejavniki tveganja in njihova ocena**

### *Dejstva*

Obstaja vedno več znanstvenih dokazov o neodvisnem vplivu psiho-socialnih okoliščin na srčno-žilno ogroženost, ki vztrajajo tudi ob upoštevanju standardnih dejavnikov tveganja.<sup>54</sup> Poleg povečanja ogroženosti za prvi srčno-žilni dogodek in slabše prognoze koronarne srčne bolezni, lahko ti dejavniki preprečujejo sodelovanje z zdravljenjem in zavzetost za spreminjanje življenjskega sloga, kakor tudi pri promociji zdravja in dobrobiti za posamezne bolnike in v populaciji. S povečano ogroženostjo za nastane in napredovanje koronarne srčne bolezni ter s slabšim kliničnim potekom in prognozo pri bolnikih s koronarno boleznijo so povezani naslednji psiho-socialni dejavniki tveganja:

- nizek družbeno-ekonomski položaj
- socialna izolacija in pomanjkanje socialne podpore
- stres na delovnem mestu in v družini
- negativna čustva, ki vključujejo depresijo in sovražnost.

Znano je, da psiho-socialni dejavniki tveganja ne nastopajo ločeno eden od drugega, ampak se radi pojavljajo skupaj, pri istih posameznikih ali skupinah, na primer pri tistih z nizkim družbeno-ekonomskim položajem. Poleg tveganih vzorcev obnašanja, kot sta kajenje in nezdrava prehrana, je pri osebah s prisotnimi oziroma izraženimi psiho-socialnimi dejavniki tveganja, kot je npr. depresija, hkrati bolj pogosta pojavnost določenih (pato)fizioloških značilnosti, kot so nekatere avtonomne, endokrine in vnetne spremembe, vpletene v nastanek in napredovanje BSŽ.

V zadnjem času se kopičijo dokazi o izničenju psiho-socialnih dejavnikov tveganja s terapevtskimi in preventivnimi ukrepi, ki promovirajo zdravo obnašanje in zdrav življenjski slog.<sup>19,20,55</sup> Več vrst psiho-socialnih intervencij je pokazalo ugodne učinke na stres in fiziološke dejavnike tveganja,<sup>19,21</sup> nekaj študij je dokazalo tudi izboljššan izid BSŽ, zlasti pri belopoltnih moških in

bolnikov, ki so dosegli bližnje cilje intervencije. Specifična skupinska vedenjska terapija pri ženskah z koronarno srčno boleznijo lahko zmanjša stres, neugodno počutje in izčrpanost. Pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo in sočasno hudo depresijo lahko z zdravljenjem depresije s selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) izboljšamo kakovost življenja. Rezultati nerandomiziranih raziskav kažejo ob uporabi teh zdravil na izboljšano prognozo pri depresivnih bolnikih.

### *Ukrepanje*

Pri vseh bolnikih moramo oceniti psiho-socialne dejavnike tveganja, npr. depresijo in sovražnost, nizek družbeno-ekonomski položaj, socialno osamitev in kronični življenjski stres preko kliničnega intervjuja ali s pomočjo standardiziranih vprašalnikov. Izbor presejalnih pripomočkov ponujajo Albus et al.<sup>56</sup> Bistvena vprašanja za oceno psiho-socialne ogroženosti zastavljamo z ustrezno občutljivostjo, če želimo z bolnikom vzpostaviti konstruktiven odnos:

- **nizek družbeno-ekonomski položaj.** Ali imate opravljeno le obvezno šolanje? Ali ste fizični delavec?
- **socialna osamitev.** Ali živite sami? Ali pogrešate nekoga bližnjega, ki bi mu lahko zaupali? Ali pogrešate nekoga, ki bi vam pomagal v primeru bolezni?
- **stres na delovnem mestu in v družini.** Se vam zdi, da se zadovoljivo spoprijemate z zahtevami na delovnem mestu? Ali vaša nagrada ustreza vašemu vloženemu trudu? Ali imate resne težave z vašim zakoncem?
- **depresija.** Ali se počutite potrte, depresivne, brez upanja? Ali ste izgubili interes in voljo do življenja?
- **sovražnost.** Ali se pogosto jezite zaradi manjših stvari? Kadar vas nekdo ujezi, to redno zaupate svojemu partnerju? Se pogosto vznemirjate zaradi navad drugih ljudi?

Z bolnikom se pogovorimo o pomembnosti teh, psihosocialnih vprašanj glede na njihov vpliv na kakovost življenja in zdravstveni izid. Zavedati se moramo, da potrebujejo bolniki z nizkim družbeno-ekonomskim položajem poseben preventivni nadzor. Zelo ogroženim posameznikom in bolnikom z izraženo BSŽ ter psiho-socialnimi dejavniki tveganja predpišemo po možnosti multimodalno vedenjsko intervencijo, ki vključuje individualno ali skupinsko svetovanje o psiho-socialnih dejavniki tveganja in o soočanju s stresom in boleznijo. V primeru klinično pomembnega čustvenega distresa bolnika usmerimo v specialistično obravnavo. Klinično depresivne bolnike obravnavamo s psihoterapijo in antidepresivnimi zdravili, najboljši izbor po veljavnih smernicah

so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina. Bolnike, ki ne želijo zdravljenja, moramo pozorno spremljati in jim po 4–6 tednih, če depresija še vztraja, vnovič ponuditi pomoč z zdravili.

## Zaključni komentarji

Izkazalo se je, da je svetovanje za terapevtsko spreminjanje življenjskega sloga še vedno temelj obravnave oseb, ki so z BSŽ zelo ogrožene (primarna preventiva), ali že obbolele (sekundarna preventiva). Pri tem so nujni zlasti (1) nasveti za trajno opuščanje kajenja oziroma spodbujanje nekajenja med prebivalstvom nasploh, (2) promocija zdrave, raznolike, kalorično in glede sestavin ustrezne prehrane z veliko sadja in zelenjave, (3) redna, vsakodnevna zmerno intenzivna telesna vadba, ter omogočanje (4) primerne psihosocialne podpore (socialna vključenost, zmanjševanje vseh vrst stresa in depresije). Kot zelo učinkovita se je izkazala tudi t.im. »večmodalna« intervencija, kjer zlasti s svetovanjem ciljamo na več dejavnikov tveganja hkrati. Seveda to pomeni, da se je potrebno srčno-žilne preventive lotevati sistematično, organizirano in dosledno. Za to imamo v Evropi in svetu kar nekaj zgledov.<sup>57-61</sup>

Sistematičen in celovit program preprečevanja pojavljanja prvih in ponovnih manifestnih bolezenskih dogodkov predstavlja osnovo zmanjševanju populacijskega bremena obolenj srca in žilja. Usmerjen mora biti tako v promocijo zdravja in zmanjševanje tveganih vedenj na ravni celotnega prebivalstva (populacijski pristop), k aktivnemu iskanju, razvrščanju in izbrani obravnavi z boleznijo zelo ogroženih posameznikov, še preden zbolijo, kakor tudi k sistematični rehabilitaciji že obolelih in dolgoročnemu preprečevanju ponovnih akutnih zagonov bolezni (individualni pristop).<sup>62</sup> Trenutno uspešno potekajoči nacionalni program primarnega preprečevanja bolezni srca in žilja je v osnovi sestavljen iz postopkov odkrivanja z boleznimi srca in žilja zelo ogroženih odraslih oseb in zdravstveno vzgojnih in terapevtskih intervencij pri tem delu prebivalstva.<sup>63,64</sup> V skupinske in individualne oblike svetovanja je bilo tega programa v obdobju 2002-2008 deležnih že blizu 200.000 odraslih Slovencev in Slovencev.<sup>65,66</sup> Potekajoče in nekatere že končane populacijske epidemiološke in presečne raziskave predstavljajo osnovo in usmeritve za dopolnjevanje že potekajočih aktivnosti.

Kako naj stanje še izboljšamo? Ključno je kontinuirano oblikovanje in nacionalnim razmeram prilagojeno sistematično vpeljevanje smernic klinične prakse, vključno s spremljanjem doslednosti upoštevanja njihovih priporočil.<sup>67</sup>

Med najpomembnejše elemente uspešne in učinkovite preventive bolezni srca in žilja pa zanesljivo sodi vzpostavitev odkritega in s podatki ter ciljnimi vrednostmi podprtega odnosa zdravnik-bolnik. Iz izkušenj namreč vemo, da je zaupanje v zdravnika daleč najpomembnejši med razlogi za bolnikovo sodelovanje. Samo tako bo mogoče povečati delež bolnikov, ki v postopkih spreminjanja in vzdrževanja aktivnega življenjskega sloga za varovanje in krepitev zdravja ter različnih oblik zdravljenja z zdravili tudi resnično vztrajajo in izboljšati rezultate zdravstvene oskrbe na tem področju.

Z učinkovito dopolnitvijo dosedanjega dela na tem delu srčno-žilne preventivne dejavnosti tudi na področje sistematičnega izvajanja sekundarne preventive in rehabilitacije že obolelih lahko učinkovito zaokrožimo naša prizadevanja za izboljševanje kakovosti in podaljševanje življenja prebivalstva, ob sočasnem zmanjševanju razlik med prebivalci v skrbi za doseganje teh ciljev. Obstoječe uspehe lahko nadgradimo z oblikovanjem in doslednim izvajanjem integrirane strategije preventivne dejavnosti na področju srčno-žilne medicine, k čemur nas nenazadnje zavezujejo tudi v zadnjih letih sprejeti zaključki, usmeritve in strateški dokumenti, ki so bili sprejeti na ravni držav članic Evropske Unije. Učinkovit bo lahko le program, v katerem bomo uspeli na ravni splošnega nacionalnega soglasja in pripravljenosti za sodelovanje združiti znanstvene, strokovne in izvajalske sile iz številnih strokovnih medicinskih združenj in zdravstvenih ustanov, vladnih struktur in nevladnih organizacij.<sup>68</sup>

## Literatura

1. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition. London: British Heart Foundation, 2005.
2. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006; 27: 107-13.20.
3. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Dostopno na: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=podkategorija&p=45>. Dostop: 14.11.2009.
4. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27:1610-9.
5. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics — 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-e151. [Errata, *Circulation* 2006;113: e696, 114: e630.]
6. Goldman L, Cook EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* 1984; 101: 825-36.

7. Bots ML, Grobbee DE. Decline of coronary heart disease mortality in the Netherlands from 1978 to 1985: contribution of medical care and changes over time in presence of major cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 271-6.
8. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. *Circulation* 2004; 109: 1101-7.
9. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005; 331: 614.
10. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 764-73.
11. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
12. Unal B, Critchley J, Capewell S. IMPACT, a validated, comprehensive coronary heart disease model. Liverpool, UK: University of Liverpool, 2006. Dostopno na: <http://www.liv.ac.uk/PublicHealth/sc/bua/impact.html>. Dostop: 13.11.2009.
13. Schooler C, Farquhar JW, Fortmann SP, Flora JA. Synthesis of findings and issues from community prevention trials. *Ann Epidemiol* 1997; 7 (suppl): S54-S68.
14. Shea S, Basch CE. A review of five major community based cardiovascular disease prevention programs: Part I. Rationale, design, and theoretical framework. *Am J Health Promotion* 1990; 4: 203-13.
15. Mittelmark MB, Luepker RV, Jacobs DR, et al. Community-wide prevention of cardiovascular disease: education strategies of the Minnesota Heart Health Program. *Prev Med* 1986; 15: 1-17.
16. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121-61.
17. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2): S1-113.
18. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ* 1981; 282: 1847-51.61.
19. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 745-52.
20. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999; 18: 506-19.
21. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak MA, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1626-34.
22. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. [www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/](http://www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/). Washington, DC; 2004.
23. Law M, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-80.

24. US Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1990.
25. McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. Manual of Smoking Cessation. Oxford: Blackwell Publishers; 2006.
26. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford: Update Software; 2003.
27. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259: 2883-9.
28. Barth J, Bengel J. Smoking cessation in patients with coronary heart disease: risk reduction and an evaluation of the efficacy of interventions. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM eds. Contributions Toward Evidence-based Psychocardiology—A Systematic Review of the Literature. Washington, DC: American Psychological Association, 2007: p.83–105.
29. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library Issue 2, 2003. Oxford: Update Software; 2003.
30. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
31. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
32. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2601-7.
33. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
34. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288: 1401-11.
35. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2117-28.
36. Martinez-Gonzalez M, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:1192-201.
37. Rejeski W, Brawley LR, Ambrosius WT, et al. Older adults with chronic disease: benefits of group-mediated counseling in the promotion of physically active lifestyles. *Health Physiol* 2003; 22: 414-23.
38. Carlson J, Norman GJ, Feltz DL, Franklin BA, Johnson JA, Locke SK. Self-efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 2001; 21:363-73.
39. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism:



- endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110: 2952-67.
40. Howard B, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655-66.
  41. Nordmann A, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-93.
  42. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. *Psychological Interventions for Overweight or Obesity (Cochrane Review)*. Oxford: Update Software, 2005.
  43. Wing R, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006; 355: 1563-71.
  44. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St. Jeor S, Bazzarre TL, for the Nutrition Committee, Population Science Committee, and Clinical Science Committee of the American Heart Association. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2001; 103:1823-5.
  45. Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. *The Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
  46. Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
  47. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle aged men. Evidence from a 20 year follow up of primary prevention study in Goteburg. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 69-77.
  48. Paffenbarger R, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampret JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
  49. Franco O, De Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2355-60.
  50. Taylor R, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-92.
  51. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, et al. How to assess physical activity? How to assess physical fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005; 12: 102-14.
  52. Borjesson M, Assanelli D, Carre F, et al., ESC Study Group of Sports Cardiology. Position Paper ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006; 13: 137-49.
  53. Peterson JA. Get moving! Physical activity counseling in primary care. *J Am Acad Nurse Pract*. 2007; 19: 349-57.
  54. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-51.
  55. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. *Psychological Interventions for Coronary Heart Disease (Cochrane Review)*. Oxford: Update Software; 2004.

56. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease – recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 75-9.
57. Grandes G, Sanchez A, Cortada JM, for the "Prescribe Vida Saludable" group. Is integration of healthy lifestyle promotion into primary care feasible? Discussion and consensus sessions between clinicians and researchers. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 213.
58. Mozaffarian D, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 3031-8.
59. Ampt AJ, Amoroso C, Harris MF, McKenzie SH, Rose VK, Taggart JR. Attitudes, norms and controls influencing lifestyle risk factor management in general practice. *BMC Fam Pract.* 2009; 10: 59.
60. Fleming P, Godwin M. Lifestyle interventions in primary care: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician* 2008; 54: 1706-13.
61. Pronk NP, Peek CJ, Goldstein MG. Addressing multiple behavioral risk factors in primary care. A synthesis of current knowledge and stakeholder dialogue sessions. *Am J Prev Med.* 2004; 27 (Suppl 2): 4-17.
62. Fras Z. Celovitost primarnega preprečevanja srčno-žilnih bolezni ter njegovo udeležanje v Sloveniji. *Slov Kardiol* 2004; 1: 8-23.
63. Fras Z. Dejavniki tveganja in srčno-žilna ogroženost odrasle slovenske populacije – izvajanje sistematičnega presejanja v Sloveniji. In: Fras Z, ed. Slovenski forum o preventivi bolezni srca in žilja 2004. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2004: 57-62.
64. 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.
65. Govc Eržen J. Srčno-žilna preventiva v osnovni zdravstveni dejavnosti – temelj univerzalne dostopnosti. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2009. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2009: 39-42.
66. Maučec Zakotnik J. Spreminjanje življenjskega sloga v populaciji – slovenska mreža intervencijskih centrov. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2009. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2009: 43-59.
67. Fras Z. Integrirana strategija za boljše srčno-žilno zdravje v Sloveniji – s poudarkom na preprečevanju bolezni srca in žilja in rehabilitaciji že obolelih. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2006: zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2006: 57-64.
68. Fras Z. Slovenske smernice za preprečevanje bolezni srca in žilja – spremembe 2008. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2008: zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije – Slovenska hiša srca, 2008: 27-40.

# ALI SO SLOVENSKE SMERNICE ZA OBRAVNAVANJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRIMERNE ZA PRIMARNO RAVEN?

Mateja Bulc

Zdravstveni dom Ljubljana, Derčeva 5, 1000 Ljubljana  
Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,  
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

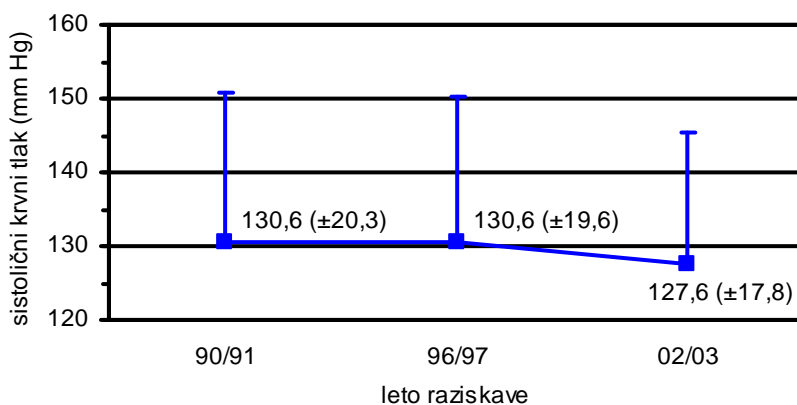
## Uvod

Zdravniki družinske medicine v Sloveniji povprečno rešimo na osnovni ravni kar 80% zdravstvenih problemov svojih bolnikov, 20% pa jih napotimo na sekundarno raven ali v bolnišnico.<sup>1</sup> Arterijska hipertenzija je tipičen zdravstveni problem, ki ga praviloma diagnosticiramo, zdravimo in vodimo na osnovni ravni. Zato je še toliko bolj pomembno, da so smernice za obravnavo te bolezni »pisane na kožo« družinskim zdravnikom.<sup>2</sup>

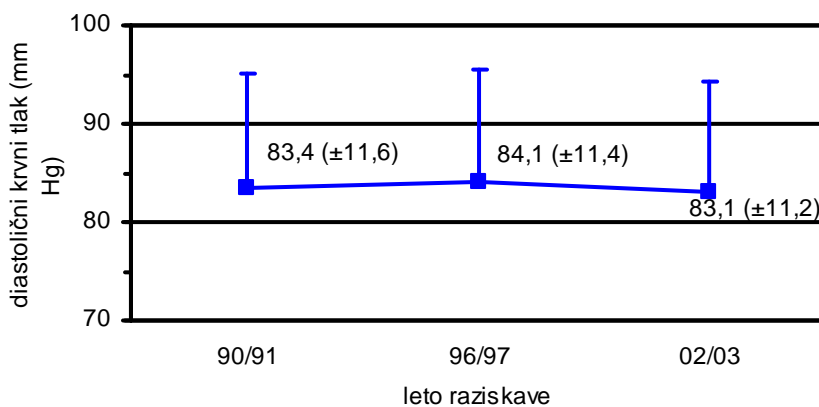
Raziskava CINDI v Ljubljani je pokazala, da je po uvedbi organiziranega preventivnega programa v ambulante splošne/družinske medicine prišlo do znižanja krvnega tlaka odraslih Ljubljančanov (sliki 1 in 2), tudi prevalenca zvišanega krvnega tlaka je s 43,3% leta 1996/97 v šestih letih padla na 39,5% (slika 3).<sup>3</sup> Zadnji rezultati Registra oseb, ki jih ogrožajo srčno-žilne in druge kronične bolezni, navajajo 33,9% prevalenco zvišanega krvnega tlaka med odraslimi Slovenci (34% žensk med 45. in 70. letom, 34% moških med 35. in 65. letom).<sup>4</sup>

Naloge družinskega zdravnika na področju zvišanega krvnega tlaka lahko razdelimo na:

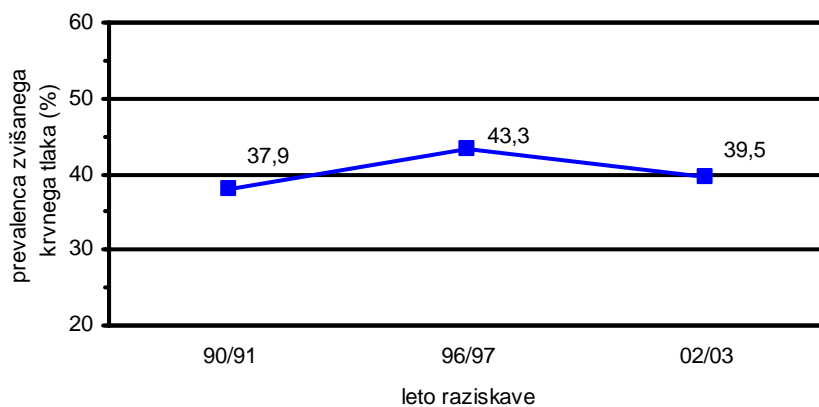
- preprečevanje razvoja dejavnikov tveganja za arterijsko hipertenzijo (primarna preventiva oz promocija zdravega načina življenja)
- aktivno iskanje posameznikov, ki so zaradi dejavnikov tveganja ogroženi za razvoj zvišanega krvnega tlaka, in ukrepanje (sekundarna preventiva)
- aktivno iskanje posameznikov z zvišanim krvnim tlakom, diagnostika, opredelitev in zdravljenje arterijske hipertenzije (terciarna preventiva) ter preprečevanje zapletov



Slika 1. Gibanje srednjih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v obdobju 1990–2003 med odraslimi prebivalci Ljubljane



Slika 2. Gibanje srednjih vrednosti diastoličnega krvnega tlaka v obdobju 1990–2003 med odraslimi prebivalci Ljubljane



Slika 3. Gibanje prevalenca zvišanega krvnega tlaka v odstotkih v treh vzorcih

- kvartarna preventiva – preprečevanje medikalizacije, nepotrebnih pregledov, posegov in zdravljenj.

## **Primarna preventiva**

Gre za preprečevanja nastanka in razvoja dejavnikov tveganja za zvišan krvni tlak: nezdravega načina prehranjevanja (sol, sadje in zelenjava), tveganega pitja alkohola, telesne nedejavnosti in prekomerne telesne teže, oz. debelosti. Pristop je vselej timski, poleg zdravnika ima v promociji zdravih življenjskih navad izredno pomembno vlogo predvsem medicinska sestra – edukatorica. Promocija je lahko usmerjena v celotno populacijo (populacijski pristop) ali le v posameznika oz. skupine posameznikov (individualni pristop). Namen zdravstvene vzgoje je poleg informiranja in učenja tudi motivacija, ki je za spreminjanje zdravju škodljivih vedenj izjemno pomembna.

Od leta 2001 imamo v sklopu Programa preprečevanja srčno-žilnih in drugih kroničnih nenalezljivih boleznih prav v vseh zdravstvenih domovih po državi zdravstveno-vzgojne centre, kjer je promocija zdravega načina življenja dostopna vsem zavarovancem. Problematična je slaba udeležba – program, izvedbo in pristop bo zanesljivo potrebno prilagoditi široki paleti intelektualnih sposobnosti in potreb naših pacientov, predvsem mladih.

## **Sekundarna preventiva**

S »preventivnimi pregledi« že osmo leto aktivno iščemo pri svojih odraslih varovancih dejavnike tveganja za zvišan krvni tlak oziroma že razvito bolezen. Rezultati niso razveseljivi:<sup>4</sup>

- v anamnezi ima pri bližnjih družinskih članih 33% pregledanih srčno-žilno bolezen, med moškimi je takih 30%, med ženskami pa 35%
- prevalenca tveganega pitja alkohola je po podatkih Registra 8,6%, med moškimi je 13,9%, med ženskami pa 3,3% tveganih pivcev
- manj kot 1-krat tedensko je aktivnih 47% pregledanih odraslih, 2–4-krat tedensko je aktivnih 37,1%, 5-krat ali večkrat tedensko pa je aktivnih 16,3%. Med moškimi je manj kot 1-krat tedensko aktivnih 45,2% pregledanih, 2–4-krat tedensko je aktivnih 37,9%, 5-krat ali večkrat tedensko pa je aktivnih 17%. Med ženskami je manj kot 1-krat tedensko aktivnih 48% pregledanih, 2–4-krat tedensko je aktivnih 36,3%, 5- ali večkrat tedensko pa je aktivnih 15,6%

- prevalenca prekomerne telesne teže (indeks telesne mase  $>25 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$ ) med pregledanimi odraslimi Slovenci je 73,8%, med moškimi je takih 78,1%, med ženskami pa 69,5%
- prevelik obseg pasu ( $>94 \text{ cm}$  pri moških in  $>80 \text{ cm}$  pri ženskah) ima med pregledanimi odraslimi Slovenci 51%, med moškimi je takih 46%, med ženskami pa 57%.

Zdravstveno-vzgojni centri v zdravstvenih domovih so namenjeni predvsem odpravljanju dejavnikov tveganja s pomočjo nefarmakoloških ukrepov – spreminjanju nezdravih življenjskih navad.<sup>5</sup> Edukatorji uporabljajo tehniko dela v malih skupinah. Vanje naj bi osebni zdravnik napotil vse svoje ogrožene bolnike, žal pa napotitve po državi zelo variirajo, še slabša pa je odzivnost ogroženih, udeležba napotenih ogroženih pacientov je namreč slaba.

Če želimo izboljšati svoje delo in doseči večji delež dobro vodenih bolnikov, bo nujno potrebno striktno napotovati vse ogrožene in že bolne v zdravstveno-vzgojne centre, v zdravstveno vzgojo pa vključiti tudi tiste posameznike, katerih srčno-žilno tveganje še ne presega 20%, izboljšati komunikacijo in povratno informacijo med družinskim zdravnikom in zdravstveno-vzgojnim centrom, izboljšati motiviranost pacientov in okrepiti medijske aktivnosti in elektronsko svetovanje bolnikom.

## **Terciarna preventiva**

Aktivno iskanje posameznikov z zvišanim krvnim tlakom, diagnostika in zdravljenje ter preprečevanje zapletov arterijske hipertenzije sodi predvsem v roke družinskih zdravnikov, ker je zvišan krvni tlak pogost in ker je osnovni diagnostični postopek izvedljiv v vsaki ambulanti družinske medicine. Tudi opredelitev arterijske hipertenzije nam praviloma ne dela težav.

## **Diagnostika**

Problemi na tej stopnji so povezani predvsem s preobremenjenostjo družinskih zdravnikov in s pomanjkanjem ostalih strokovnjakov v ambulantah družinske medicine. Vsi ostali nekdanji »dispanzerji« imajo po dve medicinski sestri, le družinska medicina eno samo, ki je zasuta z birokratskimi in administrativnimi opravili (tiskanje vseh mogočih obrazcev, odgovarjanje na telefon po 50 in večkrat na dan, naročanje bolnikov, triaža, itn.), namesto s strokovnim delom (meritve telesne teže in višine, kontrole krvnega tlaka, zdravstvena vzgoja in svetovanje bolnikom, ...).

Osnovno laboratorijsko diagnostiko je možno izvesti v vseh ambulantah družinske medicine, ocenjevanje subklinične okvare organov pa le delno. Dostopni so nam EKG, določanje kreatinina in ocena očistka kreatinina, deloma tudi gleženjski indeks, dokazovanje albuminurije pa v vseh ambulantah še ni mogoče. Ultrazvočne preiskave srca so nam žal praktično nedosegljive. Ultrazvočna preiskava vratnih arterij je nekoliko bolj dosegljiva, izvid pa pogosto nam neuporaben, še manj pa hitrost pulznega vala. Pregled očesnega ozadja v naših ambulantah, s frekvenco 50 in več bolnikov na dan in siromašno opremljenostjo, je neizvedljiv, okulisti pa pogosto težko dostopni. Kljub temu ima večina bolnikov s hipertenzijo vsaj na dve leti pregledano tudi očesno ozadje.

Neinvazivnega 24-urnega merjenja krvnega tlaka žal ZZZS na osnovni ravni ne priznava, zato ga v večini zdravstvenih domov po Sloveniji ni mogoče opraviti ali pa mora bolnik preiskavo plačati sam, isto velja za gleženjski indeks.

### **Ocena srčno-žilnega tveganja**

Odkar imamo v vseh družinskih ambulantah po Sloveniji računalniški program v podporo preventivnim pregledom, ocena tveganja ni več problem.<sup>5</sup>

### **Zdravljenje**

Teoretično obvladajo zdravljenje zvišanega krvnega tlaka prav gotovo vsi slovenski zdravniki družinske medicine. Smernice so jasne, zdravila so na voljo brez doplačil, doseganje ciljnih krvnih tlakov pa je kljub temu slabo: leta 2007 le 40,1% bolnikov z arterijsko hipertenzijo.<sup>6</sup>

Zakaj? Zanesljivo iz več razlogov, del jih je na strani bolnika, drugi del pa na strani zdravnika. Zdravniki družinske medicine imamo povprečno v Sloveniji 7 do 8 minut za bolnika,<sup>1</sup> kar je prav gotovo premalo za pregled, temeljito informacijo in sklepanje dogovora o kroničnem zdravljenju, ki je predpogoj za uspešno dolgoročno zdravljenje.<sup>7,8</sup> Bolniki za spreminjanje z arterijsko hipertenzijo povezanih navad niso niti motivirani niti navdušeni, živijo pač v časi intenzivne medikalizacije, kjer farmacija za vsako stanje najde čudežno zdravilo – le zakaj bi se pacient trudil, tableta gre lažje po grlu kot 30-minutna hitra hoja! Zdravstvena vzgoja in redno informiranje ter vodenje bolnika s hipertenzijo bi zanesljivo izboljšalo bolnikovo motiviranost in adherenco. Prav tu nam zelo manjka izkušenega kadra, nekdanjih višjih medicinskih sester ni več, pravega nadomestila zanje pa nismo dobili.

## **Preprečevanje zapletov**

Zgoraj povedano je pri preprečevanju zapletov še pomembnejše – le dobro informiran, motiviran, z eno besedo opolnomočen pacient bo lahko dobro vodil svojo kronično bolezen, se znal izogniti dejavnikom, ki mu poslabšajo stanje, prepoznati poslabšanje ali zaplet in pravočasno poiskati zdravniško pomoč.<sup>7,8</sup>

Slovenska populacija se stara, naši bolniki imajo praviloma po več kroničnih boleznih in ob kontrolnih pregledih zdravnik komaj »oplazi« vse bolnikove zdravstvene probleme in zahteve oziroma želje.<sup>1</sup> Rešitev? Stara pesem – razbremenitev zdravnika, strokovno usposobljen ostali medicinski kader, nagrajevanje (ne le finančno) dobrih praks, laična pomoč združenj bolnikov in ne na koncu- družbena usmeritev v promocijo zdravja in »nagrajevanje« zdravih življenjskih navad.

## **Kvartarna preventiva**

Izraz je nastal v času vsesplošne medikalizacije sveta, v katerem nekatera stanja ali obdobja življenja (izpadanje las, sivenje, starostno pešanje spomina, utrujenost, slabša sposobnost učenja, ...) postajajo bolezni, ki jih je nujno treba zdraviti z zdravili, ki nas že čakajo na policah lekarn, le zdravnik ga mora še priporočiti ali predpisati.

WONCA, svetovno združenje zdravnikov splošne/družinske medicine, je kvartarno preventivo definirala kot »identifikacijo bolnikov, ki jih ogroža pretirano zdravljenje, da jih obvaruje pred invazivni ukrepi in jim svetuje takšno zdravljenje, ki je etično sprejemljivo« oziroma kot »rehabilitacijo in izboljšanje zdravstvenega stanja bolnikov, ki jih ogrožajo resni zapleti osnovne bolezni«.<sup>9</sup>

Naloga družinskega zdravnika na tem področju je poleg identifikacije ogroženih, zgodnje diagnostike in ustreznega zdravljenja arterijske hipertenzije tudi ugotavljanje, ali bolnika morda ogroža pretirana količina zdravil, oziroma njihovo medsebojno delovanje, kar je danes prej pravilo kot izjema pri večini starostnikov. Paziti moramo tudi, da bolnikov ne izpostavljammo agresivnim, nepotrebnim diagnostičnim pregledom (»MRI in CT-angiografija za vsakogar«) in biti še posebej skeptični do presejanj vseh sort, če niso res podkrepjena z dokazi. Naša naloga je še vedno »primum nil nocere«, priporočanje le etično in strokovno utemeljenih posegov in zdravljenja.



## Zaključek

Slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije so v družinski medicini izvedljive, razen nekaterih, pravzaprav manj pomembnih detajlov. Bolezen je pogosta, sorazmerno enostavno ugotovljiva, zdravljenje je dognano, zdravljen je ogromno, dostopna so vsem. Podani so torej vsi pogoji za doseganje odličnih terapevtskih rezultatov. Pa jih ne dosegamo.

Svetovna zdravstvena organizacija je pred 31 leti in ponovno lani v Alma Ati, danes Almatyju, opozorila svet, da je dobro osnovno zdravstvo pogoj za dobro zdravje populacije.<sup>10</sup> Žal od besed k dejanjem v Sloveniji (pa tudi v večini drugih držav) še nismo prešli. Zdravniki družinske medicine brez tima strokovnih sodelavcev, ob obilici birokratskih administrativnih obveznosti (tretjina zdravnikovega časa gre za pisanje obrazcev in potrdil!)<sup>1</sup> in ob zelo počasi se razvijajoči informatizaciji smo nemočni, vse bolj tudi pregoreli.

Zdravniki družinske medicine imamo edinstveno priložnost, da svojim bolnikom, ki nam zaupajo, razlagamo in svetujemo, da se bodo lahko sami avtonomno in informirano odločali o svetovanih preiskavah, ukrepih in zdravljenju. Ker nas vselej vodi načelo »bolniku le dobro«, se v družinski medicini pogosto srečujemo tudi z dvomi in nejasnostmi, ki zahtevajo razmislek o možnih izidih priporočenih intervencij in posegov, oziroma zdravljenja (farmakološkega ali nefarmakološkega). Bolniki, ki so vse bolj informirani in vse bolj zahtevni, pa morajo razumeti, da ima medicina tudi svoje meje in tveganja.

## Literatura

1. Živčec-Kalan G, Petek Šter M, Švab I. Preobremenjenost z delom zdravnikov družinske medicine v Sloveniji. V: Govc Eržen J (ur.). Aktualno v družinski medicini: zbornik predavanj, (Družinska medicina, Suppl 6). Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006; 4: 38-9.
2. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, et al. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. Zdrav Vestn 2008; 77: 349-63.
3. Bulc M. Vpliv sprememb življenjskega sloga odraslih prebivalcev Ljubljane na krvni tlak : [doktorsko delo]. Ljubljana: [M. Bulc], 2006. 109 str.
4. Register oseb, ki jih ogrožajo kardiovaskularne bolezni. URL: <https://register.cindi-slovenija.net/>.
5. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Zdravstvena reforma. URL: <http://www2.gov.si/mz/mz-splet.nsf>.
6. Petek-Šter M, Švab I. Nadzor krvnega tlaka pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo v Sloveniji. Zdrav Vestn 2007; 76: 397-403.

7. Bulc M. Sodelovanje med bolnikom in zdravnikom v zdravljenju kroničnih bolezni (Patient-doctor partnership in the management of chronic disease). *Med Razgl* 2004; 43 (Suppl 1): 127-30.
8. Bulc M. Nefarmakološki ukrepi za zdravljenje arterijske hipertenzije. V: Kersnik J, ur. Ulkusna bolezen, hipertenzija, zaščitni dejavniki zdravil na mikrocirkulacijo, KOPB, astma, možganska kap: zbornik predavanj, (Zbirka PiP). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2004: 24-9.
9. Bulc M. Stranski učinki medicine. V: Ketiš K. Medikalizacija: učno gradivo za 26. učne delavnice za zdravnike družinske medicine. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 19-23.
10. Švab I. The challenged values of family medicine. Editorial. *Eur J Gen Pract*, 2009: 3.

# PERKUTANI POSEGI NA DEBLU LEVE KORONARNE ARTERIJE IN HIPERTENZIJA

Vojko Kanič

Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino,  
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

## Uvod

Srčno mišico oskrbujeta leva in desna koronarna arterija. Leva prekrvlja večji del srca. Začetni del leve koronarne arterije (LKA) imenujemo deblo LKA. Zožitve debela LKA najdemo na koronarografiji pri 3–5% bolnikov z bolečinami v prsih, srčnim popuščanjem ali šokom in so življenjsko nevarne.<sup>1</sup>

Ločimo »nezaščiten« zožitev debela LKA (NDLKA, »unprotected left main coronary artery disease«). Pri tej entiteti področje, ki ga sicer prehranjuje LKA, ne dobiva krvi po naravnih obvodih z desne koronarne arterije (RCA, »right coronary artery«), ali preko kirurških aortokoronarnih obvodov. Smrtnost takšnih bolnikov je 50% v treh letih, če jih zdravimo z zdravili.<sup>1</sup> Nujno potrebna je torej razrešitev zožitve.<sup>1</sup>

»Zaščiten« zožitev LKA ima prisoten bodisi naravni obvod z RCA, ali aortokoronarni obvod.

Zožitve na debelu LKA so lahko povsem na začetku - ob ustju (ostialno), na sredini (»telesu«) debela LKA, najpogosteje pa so na distalnem razcepišču (bifurkaciji) debela LKA v sprednjo levo descendentno arterijo (LAD) in cirkumfleksno arterijo (LCX). Bifurkacijske zožitve se pogosto iz debela LKA nadaljujejo v LAD in LCX. V vseh primerih je pretok krvi za večino levega prekata povsem proksimalno oviran.

Optimalno zdravljenje zožitev NDLKA je še vedno nejasno. Perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) s vstavitvijo žilne opornice (ŽO) je enostavnejša in bolniku bolj prijazna. Kratkoročni in srednjeročni rezultati so primerljivi s kirurškim posegom, ni pa še dolgoročnih rezultatov.<sup>2-4</sup> Po trenutno veljavnih priporočilih naj bi bila PTCA NDLKA rezervirana za kirurško zelo tvegane bolnike (Euroscore >10), za bolnike, ki odklonijo operativni poseg ali zanj niso sposobni in za bolnike z akutnim koronarnim sindromom (AKS).<sup>5</sup> Ob perkutanem posegu moramo vedno vstaviti ŽO z zdravili. Poseg sam je tehnično zahteven in ga mora izvajati izkušen operater.

Ob vstavitvi balonskega katetra v NDLKA praktično prekinemo prekrvitev velikega dela srca. Če ima bolnik ob tem še zožitev ali zaporo na desni koronarni arteriji, takrat prekinemo prekrvitev celotne srčne mišice. Velja nepisano pravilo, da je potrebno poseg opraviti čim hitreje in čim enostavneje. V primeru slabšega delovanja srca ali pri zelo starem bolniku je umestno pred samim posegom vstaviti aortno balonsko črpalko, kar med posegom razbremeni srce. Uspešnost posegov je 95–100% in naknadno operativno zdravljenje praktično ni potrebno.<sup>6-8</sup>

## **Hipertenzija in perkutani posegi na deblu leve koronarne arterije**

Zelo malo je podatkov, kako hipertenzija vpliva na izhod PTCA, še manj pa na PTCA NDLKA. Ni znana nobena raziskava, ki bi prospektivno sledila bolnike v tem smislu, znani so le nasprotujoči si podatki iz registrov bolnikov. Pri registrih z opravljeno PTCA brez vstavitve ŽO hipertenzija vpliva na pogostnost stranskih so pojavov po posegu, ne pa tudi na preživetje.<sup>9,10</sup> Pri registru s PTCA s vstavitvijo ŽO je hipertenzija neodvisni napovedni dejavnik za smrt po posegu, register za PTCA NDLKA pa je ugotovil prav nasprotno.<sup>2,11,12</sup> Prospektivne raziskave o PTCA NDLKA, ki so v teku, prav tako ne zajemajo hipertenzije.<sup>3</sup>

Prospektivno smo spremljali zaporednih 98 bolnikov brez izključitvenih kriterijev (tudi šokirani bolniki) v vsakodnevni praksi od junija 2002 do decembra 2008, ki smo jim opravili PTCA NDLKA. Bolniki so bili spremljani  $18,7 \pm 14,9$  meseca (95% interval zaupanja). Želeli smo ugotoviti, ali ima hipertenzija pred posegom kakšen vpliv na preživetje in zaplete po PTCA na NDLKA. Sledili smo smrt, srčno smrt, ponovno revaskularizacijo (perkutano ali kirurško), ponoven AKS in nov pojav ledvične odpovedi. Ledvična odpoved je bila definirana, kot glomerulna filtracija manjša od  $60 \text{ mL/kg/1,73 m}^2$ , izračunana po MDRD formuli.<sup>13</sup> Primerjali smo skupino bolnikov s hipertenzijo s skupino bolnikov brez hipertenzije. Hipertenzija je bila definirana kot krvni tlak nad 139/89 mm Hg, oziroma že zdravljena hipertenzija.

Primarni končni dogodek je bila celokupna smrt, sekundarni pa ti. »veliki srčni dogodki« (»major adverse cardiac events« – MACE), v kar so bili vključeni srčna smrt, ponovna revaskularizacija in ponoven AKS. Drugi sekundarni končni dogodek je bil pojav ledvične odpovedi po PTCA NDLKA.

Podatke smo dobili iz bolniškega sistema MEDIS, bolnike pa smo pregledovali na 6 mesecev. Zbranih je bilo več kot 95% vseh podatkov, za primarne in sekundarne končne dogodke pa 100%.

## **Statistične metode**

Prešteli smo vse opazovane dogodke in jih primerjali v skupini s hipertenzijo in brez hipertenzije. Spremljanje je pričelo na dan PTCA NDLKA.

Zgradili smo Kaplan–Meier-jevo krivuljo za končne dogodke za skupino s hipertenzijo in brez nje, kumulativno incidenco pa izračunali s pomočjo »life-table« metode. Za oceno tveganja za posamezni dogodek smo uporabili Coxovo regresijo, upoštevali pa smo hipertenzijo, starost, spol, AKS ob sprejemu, šok ob sprejemu, večžilno obolenje, položaj zožitve v deblu LKA, zdravljenje hiperlipidemije. Sladkorne bolezni nismo upoštevali, ker zaradi slabega stanja, šoka, ali hitre smrti, nismo mogli pri dovolj velikem številu dobiti zanesljivih podatkov o sladkorni bolezni.

Distribucijo kontinuiranih spremenljivk smo primerjali s Studentovim T-testom, kategorične spremenljivke pa s  $\chi^2$  testom. Uporabljali smo statistični program SPSS za Windows.

## **Rezultati**

### **Deskriptivni podatki bolnikov**

Osnovni podatki bolnikov so v tabeli 1.

Bolniki s hipertenzijo so bili pomembno starejši  $72,4 \pm 10,1$  let proti  $64,0 \pm 12,5$  let ( $p < 0,001$ ) in so bili glede na logistični Euroscore ( $10,4 \pm 4,7$  proti  $7,4 \pm 4,8$  ( $p = 0,044$ )) bolj ogroženi ob eventualnem posegu. Prav tako so imeli bolniki s hipertenzijo pred posegom pomembno višji kreatinin  $119,1 \pm 64,3$  proti  $80,6 \pm 17,2$  ( $p = 0,009$ ). Od dejavnikov tveganja so imeli bolniki s hipertenzijo pomembno več zdravljenih hiperlipidemij ( $p < 0,0001$ ). V ostalih parametrih se skupini nista razlikovali.

### **Primarni končni dogodek – celokupna smrt**

Smrtnost je bila v skupini bolnikov s hipertenzijo ( $N=15$ , kumulativna incidenca 35%) po končanem opazovanem obdobju primerljiva s skupino bolnikov brez hipertenzije ( $N=5$ , kumulativna incidenca 32%). Neodvisnega napovednega dejavnika za smrt nismo mogli identificirati.

Tabela 1. Osnovni podatki bolnikov: povprečje  $\pm$  SD ali delež (%)

	bolniki s hipertenzijo	bolniki brez hipertenzije	vsi bolniki	p
število (%)	24 (24,5%)	74 (75,5%)	98 (100,0%)	–
starost (let) <sup>1</sup>	72,4 $\pm$ 10,1	64,0 $\pm$ 12,5	70,4 $\pm$ 11,3	0,001
spol (moški) <sup>2</sup>	20 (27,0%)	8 (33,3%)	28 (28,6%)	NS
kreatinin ( $\mu$ mol/L) <sup>1</sup>	119,1 $\pm$ 64,3	80,6 $\pm$ 17,2	110,0 $\pm$ 61,4	0,009
Euroscore (log) <sup>1</sup>	10,4 $\pm$ 4,7	7,4 $\pm$ 4,8	9,6 $\pm$ 4,9	0,044
večžilna bolezen <sup>2</sup>	10 (41,7%)	39 (52,7%)	49 (50,0%)	NS
AKS <sup>2</sup>	14 (58,3%)	43 (58,1%)	57 (58,2%)	NS
hiperlipidemija <sup>2</sup>	48 (92,3%)	26 (56,5%)	74 (75,5%)	0,0001
kajenje <sup>2</sup>	19 (70,4%)	55 (77,5%)	74 (75,5%)	NS
šok <sup>2</sup>	10 (13,5%)	3 (12,5%)	13 (13,3%)	NS

<sup>1</sup>uporabljen Studentov T-test, <sup>2</sup>uporabljen  $\chi^2$  test. AKS – akutni koronarni sindrom, Euroscore (log) – logistični Euroscore

## Sekundarni končni dogodki

### *Srčna smrt*

Srčna smrt se je v skupini bolnikov s hipertenzijo pojavljala enako pogosto (N=12, kumulativna incidenca 18%), kot v skupini brez hipertenzije (N=4, kumulativna incidenca 18%). Ni bilo neodvisnega napovednega dejavnika.

### *Veliki srčni dogodki*

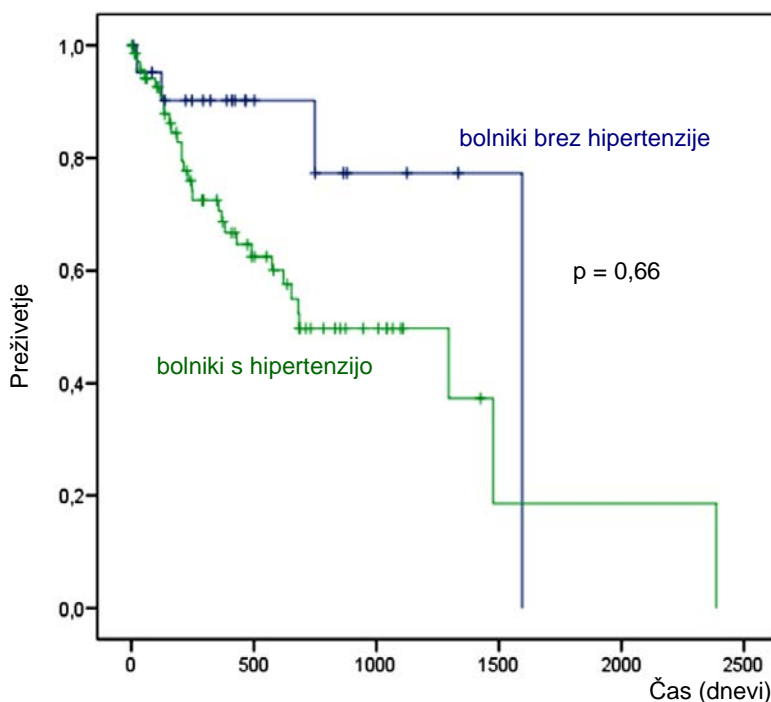
Pojavnost velikih srčnih dogodkov (MACE) je bila v skupini bolnikov s hipertenzijo (N=24, kumulativna incidenca 34%) statistično primerljiva s skupino bolnikov brez hipertenzije (N=8, kumulativna incidenca 45%). Neodvisnega napovednega dejavnika za MACE nismo mogli opredeliti.

### *Pojav ledvične odpovedi*

V skupini bolnikov s hipertenzijo smo opazovali tendenco k večji pojavnosti ledvične odpovedi (N=30, kumulativna incidenca 81%), ki pa statistično ni bila pomembno večja glede na bolnike brez hipertenzije (N=4, kumulativna incidenca 23%) (p = 0,66) (slika 1). Neodvisni napovedni dejavnik za ledvično odpoved je bila zgolj starost (HR 1,05; 95% interval zaupanja 1,01 do 1,10; p = 0,024).

## Razpravljanje

Rezultati naše raziskave potrjujejo relativno veliko srčno smrtnost po PTCA NDLKA v opazovanem obdobju (18%). Pri zaporednih bolnikih brez izključitvenih kriterijev, tudi šokiranih z AKS, to ni presenetljivo. 13 od 16



Slika 1. Pojav ledvične odpovedi po perkutani intervenciji na nezaščitenem deblu leve koronarne arterije

bolnikov (81%), umrlih zaradi srčne smrti, je ob sprejemu imelo AKS. Preživetje bolnikov brez AKS je bilo v opazovanem obdobju 91%.

Hipertenzija je sicer znan dejavnik tveganja za razvoj koronarne bolezni, ni pa dobro opredeljena njena vloga pri perkutanih posegih na srcu. Posebej ni znana njena vloga pri PTCA NDLKA. Iz naše pilotske raziskave izhaja, da hipertenzija pred perkutanim posegom na deblu leve koronarne arterije v letu in pol po posegu ne vpliva na smrt, srčno smrt, na pojav novega AKS in revaskularizacije. To je za neobičajno in presenetljivo, saj so bili bolniki s hipertenzijo tudi pomembno starejši od bolnikov brez nje. Mogoče lahko predvidevamo, da je zožitev debla LKA za pojavnost smrti in MACE tako pomembna, da so ostali dejavniki tveganja za razvoj koronarne bolezni v primerjavi z njo bistveno manj pomembni. Razrešitev te zožitve lahko doprinese toliko, da ostali dejavniki niso izrazni. V prid temu govori jasen podatek, da je zdravljenje zožitve NDLKA z zdravili glede preživetja in MACE bistveno slabše kot revaskularizacija. V nasprotju s tem je zdravljenje zožitev koronarnih arterij na drugih položajih z zdravili primerljivo z revaskularizacijo.<sup>14,15</sup> Seveda dokazov za to predvidevanje nimamo in potrebne bodo dodatne raziskave v tej smeri.

Presenetljivo je dejstvo, da tudi pojavnost ledvične odpovedi ni pomembno višja pri bolnikih s hipertenzijo po PTCA NDLKA. Ti bolniki so bili namreč starejši in so imeli že pred posegom pomembno višje vrednosti kreatinina. Nakazoval se je sicer trend k večji pojavnosti ledvične odpovedi, vendar statistično nepomemben. Edini neodvisni napovedni dejavnik za pojav ledvične odpovedi po posegu je bila starost.

Z do sedaj znanimi podatki bi težko razložili ta rezultat in potrebne bodo dodatne raziskave za natančnejšo opredelitev vpliva hipertenzije pri PTCA NDLKA na pojav ledvične odpovedi.

Lahko ugotovimo, da je PTCA NDLKA v izkušenih rokah varna metoda ne glede na to, ali ima bolnik hipertenzijo ali ne.

### **Omejitve raziskave**

V našo raziskavo so bili zaporedno vključeni vsi bolniki brez izključitvenih kriterijev. To je z vidika vsakodnevne prakse sicer dobro, z vidika homogenosti populacije pa ne. Prav tako je čas opazovanja (v povprečju 18 mesecev) relativno kratek.

### **Zaključek**

Pri bolnikih s PTCA NDLKA hipertenzija pred posegom ne vpliva na pojavnost smrti, srčne smrti in velikih srčnih dogodkov, pa tudi na pojav ledvične odpovedi nima vpliva.

### **Literatura**

1. Morici N, Chieffo A. Unprotected Left Main Coronary Artery Treatment: PCI or CABG. In: Chieffo A, Samgiorgi GM. Joint interventional meeting 2006. Centro Cuore Columbus, Heart center Siegburg, St. Raffaele Hospital, Royal Brompton & Harefield NHS Trust: Rome 2006; 187-92.
2. Lee JY, Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Sirolimus – Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 853-9.
3. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
4. Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, et al. Comparison of Coronary Artery bypass Surgery With Percutaneous Intervention With Drug Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 854-70.



5. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization. *JACC* 2009; 53: 530-53.
6. Suarez de Lezo J, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura J, Pavlovic D, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J* 2004; 148: 481-5.
7. Park SJ, Park SW, Hong MK, Lee CW, Lee JH, Kim JJ, et al. Long-Term (Three-Year) Outcomes After Stenting of Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis in patients With Normal Left Ventricular Function. *Am J Cardiol* 2003; 91: 12-6.
8. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-6.
9. Hasdai D, Bell MR, Grill DE, Berger PB, Garratt KN, Rihal CS, et al. Outcome  $\geq 10$  Years After Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 1997; 79:1005-11.
10. Halon DA, Merdler A, Flugelman MY, Shifroni G, Khader N, Shiran A, et al. Importance of Diabetes Mellitus and Systemic Hypertension Rather than Completeness of Revascularization in Determining Long-Term Outcome After Coronary Balloon Angioplasty (The LDCMC Registry). *Am J Cardiol* 1998; 82: 547-53.
11. Vaquerizo B, Lefèvre T, Darremont O, Silvestri M, Louvard Y, Leymarie JL, et al. Unprotected Left Main Stenting in the Real World. *Circulation* 2009; 119: 2349-56.
12. Tsang J, Sheppard R, Mak KH, Brown D, Huynh T, Schechter D, et al. Six-month outcomes of percutaneous transluminal coronary angioplasty in hypertensive patients: Results from the ROSETTA registry. *Am Heart J* 2002; 143: 124-9.
13. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 766-72.
14. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher LD, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 563-70.
15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.



# ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN VNETNE REVMATOLOŠKE BOLEZNI

Alojzija Hočevar, Matija Tomšič

Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center  
Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

## Uvod

Povezava med arterijsko hipertenzijo in vnetno revmatološko boleznijo je neredko tesnejša, kot se zdi na prvi pogled.

Zvišan krvni tlak je lahko eden od kliničnih znakov revmatoloških bolezni, lahko tudi prvi znak. To velja zlasti za vaskulitise ali kadar v sklopu vnetne revmatične bolezni ugotavljamo ledvično prizadetost. Maligna arterijska hipertenzija je življenje ogrožujoč zaplet revmatične bolezni in zahteva agresivno zdravljenje. Z nekaterimi zdravili za zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni lahko izzovemo porast krvnega tlaka ali poslabšamo urejenost že obstoječe esencialne arterijske hipertenzije. Nekaterne kombinacije protivnetnih/imuno-modulatornih zdravil in antihipertenzivnih zdravil za bolnika niso ugodne/ustrezne in zvišujejo tveganje za pojav neželenih učinkov.

Nenazadnje, vedno pomembnejše postaja spoznanje aditivnega učinka arterijske hipertenzije in vnetnega procesa na pojav srčno-žilnih zapletov. Slednji so danes glavni razlog dolgoročne obolevnosti in umrljivosti bolnikov z vnetno revmatično boleznijo in pomembno vplivajo na prognozo in kvaliteto življenja bolnika.

Naslednji prispevek je namenjen kratkemu pregledu posebnostim pomena in obravnave arterijske hipertenzije pri bolniku z vnetno revmatološko boleznijo, pomembnejšim interakcijam med imunomodulatornimi in antihipertenzivnimi zdravili ter srčno žilni ogroženosti bolnika z vnetno revmatično boleznijo.

## Arterijska hipertenzija kot klinični znak vnetne revmatične bolezni

### Nodozni poliarteritis

Nodozni poliarteritis (PAN) sodi med fokalne, nekrotizirajoče vaskulitise srednje velikih in malih arterij. Gre za redko bolezen, dvakrat pogostejšo pri

77

Tabela 1. Klasifikacijska merila za nodozni poliarteritis

- 
- nenamerna izguba telesne teže (za  $\geq 4$  kg)
  - livedo reticularis
  - bolečnost mod
  - mialgije, oslabelost
  - mononevritis ali polinevropatija
  - zvišan diastolični krvni tlak ( $>90$  mm Hg)
  - povišana koncentracija sečnine ali kreatinina v krvi
  - prisotnost površinskega antigena hepatitisa B ali protiteles
  - arteriografske nepravilnosti (anevrizme ali zapore visceralnih arterij)
  - biopsija malih ali srednje velikih arterij (prisotni granulociti ali granulociti in mononuklearne celice v žilni steni)
- 

moških in z vrhom pojavljanja med 45. in 65. letom starosti. Poleg idiopatske, klasične oblike, poznamo tudi sekundarno obliko – kot posledico okužbe z virusom hepatitisa B. Na PAN pomislimo pri bolniku z izrazitimi splošnimi simptomi (vročina, hujšanje, mialgije, splošna oslabelost) in prizadetostjo več organov oz. organskih sistemov. Najpogostejše klinične manifestacije so kožne spremembe (tipljiva purpura, razjede, modrikasto rdeče marmoriranje kože in/ali ishemične spremembe z gangrenami na končnih delih prstov), prizadetost perifernega živčevja (multipli mononevritis ali polinevropatija), simptomi prizadetosti prebavil (v tretjini primerov s sliko akutnega abdomna) in ledvic. Arterijska hipertenzija je posledica prizadetosti ledvičnih arterij. Pojav diastolične hipertenzije ( $>90$  mm Hg) je eden izmed desetih klasifikacijskih meril bolezni (tabela 1) in jo ugotavljamo pri 40% obolelih. Večinoma je hipertenzija blaga. Maligno hipertenzijo ima pribl. 4% bolnikov.

Za bolezen nimamo specifičnih laboratorijskih testov. Večina bolnikov ima normocitno normokromno anemijo, povišane parametre vnetja ter nevtrofilijo kot odraz systemskega vnetnega dogajanja. Najdba številnih vrečastih ali vretenastih anevrizem pri angiografiji visceralnih – mezenterialnih, jetrnih in ledvičnih arterij je visoko značilna za bolezen (90% občutljivost in specifičnost). Patohistološki dokaz segmentnega, fokalnega, nekrotizirajočega vnetja celotne žilne stene srednje velikih arterij s predilekcijskim mestom na njihovih razvejiščih, oz. odcepiščih, je še vedno ključen za diagnozo bolezni.

Vaskulitis zdravimo z glukokortikoidi v visokih odmerkih, pogosto v kombinaciji ciklofosfamidom. Za zdravljenje arterijske hipertenzije pri nodoznem poliarteritisu priporočajo antagonist kalcijevih kanalov. Zaradi mehanizma nastanka arterijske hipertenzije (aktivacija renin-angiotenzin sistema) so pri zdravljenju sicer učinkoviti zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI). Ker pa lahko poslabšajo ledvično delovanje, je pri njihovem

predpisovanju potrebna previdnost oz. spremljanje ledvične funkcije. Z njimi namreč odstranimo učinek angiotenzina II na avtoregulacijo oz. vzdrževanje znotrajglomerulne filtracije. Mehanizem poslabšanja ledvičnega delovanja pri PAN je podoben kot pri obojestranski stenozi ledvičnih arterij.

Prognoza PAN je odvisna od resnosti in vrste organov ki so prizadeti ob pričetku bolezni. Kazalci neugodne prognoze in visoke umrljivosti so proteinurija >1 g/dan; ledvična odpoved (kreatinin >140 µmol/L), prizadetost prebavil, ki zahteva operativni poseg (krvavitev, perforacija, pankreatitis, infarkt črevesja), kardiomiopatija in prizadetost centralnega živčevja (ti. »Five Factor Score« – FFS). Ob prisotnem enem dejavniku je 5-letna umrljivost 25%, ob prisotnih dveh dejavnikih že 56%. Brez rizičnih dejavnikov je 5-letno preživetje okrog 80%.

### **Takayasu-jev arteritis**

Takayasu-jev arteritis sodi med vaskulitise velikih arterij (granulomatozni panarteritis). Prizadene večinoma mlade ženske (bolezen je 9-krat pogostejša pri ženskah in se najpogosteje manifestira med 10. do 30. letom starosti).

Simptomi in znaki so odraz vnetja velikih in srednje velikih arterij – aorte, arterij aortnega loka (karotidne arterije, arterije subklavije), ledvične in pljučne arterije, koronarnih arterij. Vnetje vodi do zoženja in zapor žil s posledično ishemijo okončin in organov. Možne so tudi anevrizme. Na začetku bolezni so simptomi večinoma splošni in neznčilni (vročina, mialgije, artralgije, hujšanje). Bolnice navajajo klavdikacijsko bolečino v zgornjih okončinah, boleče karotidne arterije (»karotidinja«), bolečine v trebuhu, vrtoglavico, motnje vida. Ob pregledu ugotavljamo odsotnost pulzov, šume nad velikimi arterijami, zvišan krvni tlak, razliko pri meritvah krvnega tlaka predvsem na zgornjih okončinah. Rezultati laboratorijskih preiskav so nespecifični in odražajo kronični vnetni proces. Lahko je pospešena SR in zvišana koncentracija CRP (vendar pa normalni vrednosti SR in CRP ne izključujeta aktivne bolezni).

Na Takayasu-jev arteritis moramo torej pomisliti pri mladi bolnici z znaki ishemije zaradi prizadetosti velikih žil in/ali arterijsko hipertenzijo, še posebno ob prisotnih splošnih simptomih.

Prikaz prizadetih arterij z angiografijo je še vedno preiskava izbora. Vse bolj pridobivajo pomen neinvazivne preiskave: UZ preiskava arterij okončin in vratu, CTA in MRA. UZ karotidnih arterij je 10-krat občutljivejši od MR

Tabela 2. Klasifikacijska merila za Takayasu-jev arteritis

- 
- starost <40 let
  - klavdikacije v predelu okončin (posebej roke)
  - slabše tipen pulz brahialnih arterij
  - razlika v sistoličnem tlaku med rokama (vsaj 10 mm Hg)
  - šum nad arterijo subklavijo ali abdominalno aorto
  - zoženje ali zapora aorte ali velikih arterij okončin, vidne na arteriografiji aorte in njenih vej; spremembe so običajno fokalne ali segmentne, potrebno je izključiti aterosklerozo in fibromuskularno displazijo
- 

preiskave. S pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) lahko ocenimo razsežnost vaskulitisa ob diagnozi, ne moremo pa z njo slediti zdravljenja oz. aktivnosti bolezni. Diagnozo Takayasu-jevega arteritisa postavimo na osnovi ACR meril (tabela 2).

Zdravilo izbora za zdravljenje so glukokortikoidi v visokih odmerkih. Pri nepopolnem odgovoru nanje ali ponovitvi bolezni dodamo imunosupresivna zdravila, včasih tudi biološka zdravila (zaviralci TNF alfa). Vedno predpišemo še acetilsalicilno kislino. Pri zdravljenju renovaskularne arterijske hipertenzije veljajo podobna priporočila kot pri PAN. V napredovali fazi bolezni s kritično ishemijo organov so potrebni revaskularizacijski posegi.

Restenoze po perkutani angioplastiki zožitev so pogoste. Dolgoročno boljši so uspehi kirurške razrešitve žilnih stenoz in zapor (npr. ledvičnih arterij, arterij okončin), resekcije anevrizem. Verjetnost operativnega uspeha se poveča, kadar je ta opravljen v fazi remisije bolezni.

Napovedniki neugodne prognoze in zgodnje umrljivosti so progresivni potek bolezni, renovaskularna arterijska hipertenzija, aortna regurgitacija, srčno popuščanje, miokardni infarkt, možganska kap, ledvična prizadetost, ruptura anevrizme in retinopatija.

## **Sistemske vezivno tkivne bolezni**

### **Ledvična kriza pri sistemski sklerozi**

Ledvična kriza pri sistemski sklerozi je redek, a življenje ogrožajoč zaplet pri bolniku s sistemsko sklerozo. Razvije se pri 5–10% bolnikov, večinoma v prvih 4 letih bolezni (86% primerov). Izjemno redko je prvi znak bolezni. Osnovni patološki mehanizem je poškodba endotelnih celic s posledično zadebelitvijo in proliferacijo intime interlobularnih in arkuatnih arterij. Sledi agregacija in aktivacija trombocitov s sproščanjem vazoaktivnih mediatorjev, odlaganje fibrina z nastankom fibrinskih trombov in še dodatnim zoženjem svetline arterij,

kar še dodatno zmanjša prekrvavitev ledvice, poveča ishemijo ter vodi k sproščanju renina in tvorbi angiotenzina II.

Pogostejša je pri bolnikih z difuzno kožno obliko skleroderme, zlasti kadar gre za hitro napredujočo obliko bolezni. Dejavniki tveganja so še zdravljenje z glukokortikoidi (zlasti pri odmerkih  $\geq 15$  mg prednizolona dnevno), perikarditis, protitelesa proti RNA polimerazi II, kongestivno srčno popuščanje ter sočasnost drugih stanj, ki zmanjšajo ledvično prekrvavitev (hipovolemija, sepsa).

Označuje jo nenaden pričetek akcelerirane, maligne arterijske hipertenzije (krvni tlak  $>150/85$  mm Hg) in akutna progresivna oligurična ledvična odpoved pri bolniku s predhodno stabilno boleznijo.

Pogosti so znaki srčnega popuščanja, progresivna utrujenost, dispneja, glavobol, motnje vida in epileptični napadi. Najdemo mikroangiopatično hemolitično anemijo s trombocitopenijo in patološkim urinom (mikroeritruirija, blaga proteinurija). Na očesnem ozadju najdemo akutne hipertenzivne spremembe, vključno z eksudati in krvavitvami.

Zdravilo izbora so antihipertenzivi iz skupine ACEI. Večinoma se v akutni fazi odločamo za kaptopril (6,25–12,5 mg /8 ur). Odmerek se hitro povišuje do 50 mg /8 ur (in to ne glede na poslabševanje ledvičnega delovanja). Sistolični krvni tlak znižujemo za 10–20 mm Hg /dan. Ob nezadostnem odgovoru v prvih 72 urah dodamo antagonist kalcijevega kanala. Praviloma bolnik prejema še kontinuirano infuzijo nizkega odmerka prostaciklina, s čimer poleg znižanja krvnega tlaka ugodno vplivamo na hemodinamiko pretoka v ledvici in endotelno funkcijo. 40% bolnikov potrebuje zaradi ledvične odpovedi nadomestno zdravljenje s hemodializo. 5 letna smrtnost je danes 30–40%. Pred odkritjem ACEI je bila smrtnost bolnikov z ledvično krizo v prvih 3 mesecih 90%.

### **Renoparenhimska arterijska hipertenzija kot posledica prizadetosti ledvic v sklopu sistemskih vezivnotkivnih bolezni in vaskulitisov malih žil**

Arterijska hipertenzija pogosto spremlja ledvično prizadetost pri sistemskih vezivno tkivnih boleznih (npr. SLE) in vaskulitisih malih žil (Wegenerjeva granulomatoza, mikroskopski poliangiitis) – sekundarna, renoparenhimska hipertenzija. Pri akutni glomerulni bolezni, membranski nefropatiji je porast krvnega tlaka predvsem posledica retence tekočine v telesu (zaradi retence soli ob pospešeni resorpciji natrija v ledvičnih zbiralcih). Posledica je zavora renin-angiotenzinskega sistema (RAS) in pospešeno sproščanja natriuretičnega peptida.

Pri vaskulitisih malih žil je arterijska hipertenzija posledica aktivacije RAS in ne toliko retence tekočine. Aktivacija RAS je posledica ishemije ledvičnega parenhima.

Pri kronični ledvični bolezni v sklopu SVTB in vaskulitsov najdemo zvišan krvni tlak pri 80–85% bolnikov. Prevalenca hipertenzije narašča s slabšanjem ledvičnega delovanja.

Mehanizmi so:

- retenca natrija in vode v telesu
- zvečana aktivnost RAS (področna ishemija tkiva ob brazgotinjenju), ki je vsaj deloma odgovorna za perzistiranje hipertenzije kljub doseženi normovolemiji
- dokazali so tudi zvečano aktivnost simpatičnega živčevja
- hipertenzijo lahko pri bolniku s kronično ledvično boleznijo poslabšajo pretirano zdravljenje z epoetinom (ciljne vrednosti hemoglobina se gibljejo med 110 in 120 mg/L) in
- endotelna disfunkcija – nezadostna oz. motena sinteza NO → motnja vazodilatacije ter sekundarni hiperparatiroidizem (porast znotrajcelične koncentracije kalcija → vazokonstrikcija → hipertenzija).

Bolniki s končno ledvično odpovedjo imajo pogosteje izolirano sistolično hipertenzijo in nimajo nočnega znižanja krvnega tlaka, ki je značilen za zdravo populacijo.

Pristop k zdravljenju arterijske hipertenzije je poleg zdravljenja osnovne bolezni odvisen od poglobitvenega patogenetskega mehanizma hipertenzije. Krvni tlak se pri akutnih glomerulnih boleznih z edemi (prevladujoča slika nefrotskega sindroma) zniža z diuretiki in vzpostavitvijo normovolemije. Pri nefritičnih sindromih, vaskulitisih, ki prizadenejo male arterije in glomerule so zdravilo izbora ACEI. Ciljni krvni tlak je pod 130/80 mm Hg, oz. pri proteinuriji nad 1 g dnevno pod 125/75 mm Hg. Sistolični tlak pa naj tudi ne bo prenizek – ne nižji od 110 mm Hg, saj so nižje vrednosti krvnega tlaka za bolnika prav tako prognozično neugodne. Večinoma bolniki za ureditev krvnega tlaka potrebujejo več antihipertenzivnih zdravil, pogosto kombinacijo 2–4 zdravil. Dodatno z omejenim vnosom soli <6 g /dan optimiziramo učinek antihipertenzivov.

Proteinurija je močan napovednik tveganja za kardiovaskularne dogodke in ledvično odpoved. ACEI in antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB) preko



zniževanja znotrajglomerulnega pritiska in zmanjševanja proteinurije upočasnijo napredovanje kronične ledvične bolezni. Renoprotektivno delovanje je neodvisno od stopnje znižanja krvnega tlaka in je večje pri višjih odmerkih zdravil. Kombinacija ACEI z ARB ima aditivni učinek na zmanjšanje proteinurije. Dolgoročna učinkovitost omenjene kombinacije na podaljšanje ledvičnega preživetja pa ni povsem prepričljiva (rezultati raziskave »OnTarget«) in se, tudi zaradi pogostejših zapletov, ne priporoča več. To velja zlasti, kadar gre za bolnika starejšega od 55 let z nefrotskim sindromom, sladkorno boleznijo in srčno-žilnimi zapleti. Pri mlajših od 55 let, brez povečanega tveganja za kardiovaskularne bolezni, z nefrotskim sindromom kot posledico sistemske bolezni ali primarne bolezni ledvičnih glomerulov (ne zaradi sladkorne bolezni) pa je dvojna RAS blokada po analizi zadnje študije koristna in razmeroma varna. Ob uvajanju ACEI in ARB moramo spremljati ledvično delovanje, ki se na začetku lahko poslabša. Dopuščamo do 30% porast plazemske koncentracije kreatinina. Ta lahko poraste tudi zaradi učinka proteinurije na samo izločanje kreatinina (proteinurija spodbuja klirens kreatinina in tako z zmanjšanjem proteinurije plazemska koncentracija kreatinina naraste brez dejanskega okrnjenja ledvičnega delovanja). Omejujoč dejavnik zdravljenja z ACEI in/ali ARB je lahko tudi hiperkaliemija (dopuščamo raven kalija do 5,5 mmol/L). Podatkov o zdravljenju z direktnim inhibitorjem renina aliskirenom pri sistemskih boleznih veziva in vaskulitisih ni.

Rezultati zadnjih študij kažejo na pomembno vlogo endotelina-1 na napredovanje proteinurije in glomeruloskleroze. Prej omenjena zdravila naj bi svoj koristen učinek izražala prav preko zavore sinteze endotelina.

Učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka in proteinurije so še nedihidropiridinski in dihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanalov. Njihov učinek je večji pri bolnikih z retenco vode v telesu. Pri zdravljenju izkoriščamo še renoprotektivni učinek statinov.

### **Antifosfolipidni sindrom**

Antifosfolipidni sindrom (APS) označujejo ponavljajoči se trombotični dogodki (arterijski in/ali venski) in/ali zapleti v nosečnosti, ki jih spremljajo antifosfolipidna protitelesa. Ledvice so pri APS pogosto prizadete. Možni so stenoza/tromboza ledvične arterije, tromboza ledvične vene, ledvični infarkt, končna ledvična odpoved, vazo-okluzivna bolezen znotrajledvičnih malih žil – ti. APS nefropatija, nekatere oblike glomerulonefritisov (membranski

glomerulonefritis, IgA nefropatija, glomerulonefritis z mezangijskimi depoziti c3, imunsko borni glomerulonefritis s polmeseci). Vse te slike APS spremlja arterijska hipertenzija (najdemo jo pri 93% bolnikov z ledvično prizadetostjo). Ta je lahko blaga, pogosteje pa se razvije akcelerirana in maligna arterijska hipertenzija, ki jo je težko zdraviti.

Poročajo tudi o izrazitem nihanju krvnega tlaka – v korelaciji z izraženostjo livedo reticularisa po koži. Takšna slika naj bi kazala na renovaskularno naravo hipertenzije.

Maligno hipertenzijo srečamo v okviru APS nefropatije (trombotična mikroangioaptija v kombinaciji s kroničnimi intrarenalnimi žilnimi lezijami – fibrozno intimalno hiperplazijo arteriol in interlobularnih arterij z zoženjem svetline žile z organiziranimi trombi z ali brez rekanalizacije; s fibrozni zaporami arteriol in arterij; s fokalno kortikalno atrofijo). APS nefropatija je lahko tudi del katastrofnega antifosfolipidnega sindroma. Katastrofni antifosfolipidni sindrom se kaže z večorgansko odpovedjo (prizadeti so vsaj trije organi), se razvije v kratkem času (znotraj 1 tedna) in je življenje ogrožujoče stanje.

Pri bolniku z APS in novo nastalo hudo hipertenzijo ali poslabšanjem prej prisotne hipertenzije moramo pomisliti še na trombozo ledvične arterije. Visok krvni tlak spremljajo ledvena bolečina, hematurija in ledvična odpoved. Trombozo lahko dokažemo že z UZ preiskavo ledvic, informacijo dopolnijo druge slikovne preiskave – CT trebuha, ledvična angiografija, scintigrafija ledvic, MR angiografija. V poštev pride antikoagulantna terapija, pogosto z dodatkom antiagregacijske terapije in agresivna antihipertenzivna terapija. V poštev prihajata tudi tromboliza in angioplastika z/brez vstavitve znotrajžilne opornice.

## **Arterijska hipertenzija kot posledica zdravljenja vnetnih revmatoloških bolezni**

### **Glukokortikoidi**

Čeprav imajo sintetični glukokortikoidi malo mineralokortikoidnega delovanja, nekatere študije kažejo, da lahko spodbujajo zadrževanje vode v telesu. Nasprotno, nekatere druge raziskave kažejo, da prednizolon v odmerku do 40 mg dnevno ne povzroča edemov in retence vode. Kljub temu, da zastoj tekočine v telesu ni prepričljiv, pa je pojav arterijske hipertenzije znan in razmeroma

pogost sopojav glukokortikoidnega zdravljenja. Razvije se pri petini zdravljenih bolnikov. Glukokortikoidi zvišujejo krvni tlak pri prej normotenzivnih bolnikih in pri že znanih bolnikih s hipertenzijo. Porast krvnega tlaka je odvisen od odmerka zdravila in je manj verjeten pri nizkih in srednje visokih odmerkih. Na porast krvnega tlaka vplivajo še drugi dejavniki – izhodiščni krvni tlak, količina soli v prehrani, okrnjeno ledvično delovanje, pridružene bolezni, sočasno predpisovanje drugih zdravil .

Bolniki z esencialno arterijsko hipertenzijo potrebujejo po uvedbi glukokortikoidov skrben nadzor nad krvnim tlakom in v primeru porasta krvnega tlaka modifikacijo/intenziviranje antihipertenzivne terapije.

Retrospektivne analize kažejo na povezavo glukokortikoidov z zvišanim tveganjem za miokardni infarkt (RR 1,2), srčno popuščanje (RR 2,66) in ishemično možgansko kap (preko vpliva na homeostazo lipidov, pojava glukozne intolerance, sladkorne bolezni, debelosti in učinka na krvni tlak). To velja za visoke odmerke glukokortikoidov. Rezultati raziskav zdravljenja z nizkimi odmerki glukokortikoidov ( $\leq 7,5$  mg /dan) niso tako prepričljivi. Zaradi dejstva, da kronično vnetje samo spodbuja proces endotelne disfunkcije in s tem aterosklerozo, in da z glukokortikoidi vnetje umirimo/zmanjšamo, so dokončni zaključki o aterosklerotičnem delovanju nizkih odmerkov (za razliko od visokih odmerkov) glukokortikoidov zaenkrat preuranjeni. Kot dolgoročno zdravljenje priporočamo čim nižji, še učinkovit odmerek glukokortikoidov.

### **Ciklosporin A**

Ciklosporin A zavira delovanje/aktivacijo limfocitov T. Kot imunomodulatorno zdravilo ga predpisujemo samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri različnih vnetnih revmatičnih boleznih – revmatoidnemu artritisu, psoriatičnem artritisu, pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih – zlasti polimiozitisu in SLE. Običajni odmerek je 2,5–5 mg /kg telesne teže.

Med pogostejše neželene učinke ciklosporina, ki so vsaj deloma odvisni od odmerka, sodijo poleg prekomerne poraščenosti, hipertrofije dlesni, tremorja, glavobola, hiperurikemije tudi poslabšanje ledvičnega delovanja in indukcija arterijske hipertenzije. Pojav arterijske hipertenzije opažamo pri do 40% zdravljenih bolnikov.

Ciklosporin zvišuje žilni upor tako v sistemski cirkulaciji, kot tudi v ledvičnem obtoku. V ledvicah učinkuje predvsem na aferentno, manj eferentno arteriolo. Znižuje glomerulno filtracijo. Natančen mehanizem nefrotoksičnega delovanja

kalcinevrinskih inhibitorjev, kamor sodita ciklosporin in takrolimus, še ni poznan. Domnevajo, da igrajo pri tem pomembno vlogo vazokonstriktorne molekule, kot sta endotelin in tromboksan in povečan transport natrija v področju Henleyeve zanke. Z antagonistom endotelinskega receptorja so na živalskih modelih lahko preprečili s ciklosporinom izzvan porast krvnega tlaka.

Vazokonstrikcijo v ledvičnih arterijah lahko preprečimo z antagonistom kalcijevih kanalov, zato sodijo le-ti med zdravila izbora pri arterijski hipertenziji, sproženi s ciklosporinom. Ne preprečimo pa izločanja endotelina in s tem dolgoročne nefrotoksičnosti zdravila. Pri kronični nefrotoksičnosti ciklosporina gre za proces obliterativne arteriolopatije (hialinozo arteriol), ishemične glomeruloskleroze, vakuolizacije ter atrofije ledvičnih tubulov in intersticijske fibroze. Kronična nefrotoksičnost ciklosporina je povezana še z delovanjem transformirajočega rastnega dejavnika (TGF) beta.

Med zdravljenjem s ciklosporinom moramo spremljati ledvično delovanje.

Največji, še dopusten porast kreatinina je do 30% izhodne vrednosti. Pri večjih porastih retentov je potrebno odmerke znižati ali zdravilo povsem ukiniti.

Na absorpcijo ciklosporina iz prebavil, njegov metabolizem v jetih (preko citokroma P450 3A4) in s tem na koncentracijo zdravila v krvi, ter njegovo toksičnost, vplivajo tako prehrabeni dejavniki (sestavine soka grenivke zavre Cyt P450 v črevesju, poveča resorpcijo in zmanjša razgradnjo ciklosporina), kot tudi sočasno predpisovanje zdravil z enako potjo metabolizma. Kombinacije ciklosporina z večino statinov lahko zaradi skupne metabolične poti dovedejo do rabdomiolize in jih zato brez tehtnega razmisleka in skrbnega spremljanja ne predpisujemo. Najmanj se v metabolizmu ciklosporina vpleta fluvastatin.

Diltiazem in verapamil zvišujeta koncentracijo ter s tem možnost neželenih učinkov ciklosporina. Podobno velja za nekatere antibiotike in antimikotike (klaritromicin, eritromicin, flukonazol, ketokonazol).

Zaradi nevarnosti hiperkaliemije je odsvetovana kombinacija ciklosporina z diuretiki, ki varčujejo s kalijem. Enaka previdnost je potrebna tudi pri ACEI in sartanih (ARB). Hiperplazija dlesni je pogost neželen učinek zdravljenja s ciklosporinom (v blažji obliki jo ima do 50% zdravljenih). Pogostost hipertrofije dlesni spodbujajo kalcijevi antagonisti. To velja zlasti za kombinacije ciklosporina z nifedipinom (v resni obliki se hipertrofija dlesni pojavlja pri petini zdravljenih s to kombinacijo, v blažji pa praktično v več kot 90% primerov). Manj neugodna je kombinacija ciklosporina in amlodipina.

## **Leflunomid**

Leflunomid se kot imunomodulirajoče zdravilo v vzdrževalnem odmerku 20 mg dnevno, samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili uporablja v zdravljenju predvsem revmatoidnega in luskavičnega artritisa. Je derivat izoksazola. Aktiven je njegov metabolit malononitrilamid oz. teriflunomid. Teriflunomid zavira encim dihidro-orotatno dehidrogenazo, ki sodeluje v sintezi pirimidina. S tem se prepreči, da bi aktivirana celica prešla iz G1 v S fazo celičnega cikla. Zavira tudi adhezijo levkocitov na endotel, delovanje dendritičnih celic, aktivacijo traskripcijskega dejavnika NF-kappa B, tirozin kinazi Jak1 in Jak3, ki sodelujeta pri spodbujanju T celic in sintezo interleukina-2.

Leflunomid ima zelo dolgo razpolovno dobo (razpolovni čas teriflunomida je 15 dni), zaradi česar je v primeru pomembnejših stranskih učinkov in zanositve indicirano aktivno izplavljanje zdravila z aktivnim ogljem (50 g /6 ur, 5 dni) ali holestiraminom (8 g /8 ur, 11 dni). Večinoma so neželeni učinki blagi in reverzibilni (slabost, bruhanje, driska, hujšanje, izpadanje las, kožne spremembe). Pomemben je učinek na kostni mozeg, izpostavljenost okužbam in potencialna hepatotoksičnost. Majhen odstotek bolnikov, zdravljenih z leflunomidom razvije arterijsko hipertenzijo. V prvih mesecih zdravljenja je zato potrebno spremljati krvni tlak. Huda/neurejena arterijska hipertenzija je relativna kontraindikacija za uvedbo leflunomida.

Glavni predisponirajoči dejavnik za porast krvnega tlaka je sočasno zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR). Predpostavljajo, da teriflunomid izpodriva NSAR iz vezavnega mesta na albuminu, kar poveča aktivnost NSAR in posledično povišan krvni tlak.

O interakciji z drugimi zdravili ni mnogo podatkov, previdnost velja pri sočasni antikoagulantni terapiji z varfarinom – leflunomid potencira njegov učinek.

## **Nesteroidni antirevmatiki in koksibi**

Prostaglandini (PG) sodijo med pomembne mediatorje akutnega vnetja in bolečine. Nastajajo iz arahidonske kisline v stopenjski reakciji, ki jo katalizirajo ciklooksigenaza in prostaglandin sintaze. Inaktivacija ciklooksigenaze je temelj protivnetnega, protibolečinskega in antipiretičnega delovanja nesteroidnih antirevmatikov (NSAR) in koksibov. Omenjeni mehanizem delovanja pa je hkrati tudi razlog za njihove neželene učinke na prebavilih, obtočilih in ledvicah. Prav srčno-žilni zapleti so v zadnjih letih omejili predpisovanje NSAR in koksibov.

NSAR in koksibi zvišujejo krvni tlak pri zdravi populaciji. Prohipertenzivno delovanje NSAR in koksibov je odvisno od odmerka zdravila. Še dodatno tveganje za porast krvnega tlaka predstavljajo sočasna ledvična bolezen, sladkorna bolezen, zastojno srčno popuščanje in jetrne bolezni. Najmočnejše hipertenzivno delovanje sta v raziskavah imela diklofenak in rofekoksib. V povprečju je bil zabeležen porast srednjega arterijskega krvnega tlaka za 3–5 mm Hg. Metaanaliza 54 kliničnih študij o vplivu NSAR na krvni tlak pri bolnikih z zdravljenjo arterijsko hipertenzijo je pokazala, da NSAR poslabšajo urejenost krvnega tlaka. NSAR in koksibi zmanjšujejo učinek ACEI, blokatorjev receptorjev beta ter diuretikov na krvni tlak, kar se pokaže že po tednu dni zdravljenja. Antihipertenzivno delovanje antagonistov kalcijevih kanalov ni moteno.

Mehanizmi porasta krvnega tlaka zaradi NSAR/koksibov so:

- inhibicija vazodilatatornega učinka prostaciklina, kar vodi do porasta sistemskega žilnega upora in posledično porasta krvnega tlaka
- inhibicija ledvičnega prostaglandina-E<sub>2</sub> preko ciklooksigenaze 2 vodi do zadrževanja natrija in vode (izločanje natrija se lahko zmanjša za 30–50%).
- motnja metabolizma aldosterona (NSAR zavirajo glukuronidacijo aldosterona v mikrosomih ledvic s posledičnim zvišanjem nivoja plazemskega aldosterona).

Dolgoročno zvišanje krvnega tlaka vodi k dodatnemu tveganju za srčno popuščanje, ishemično/hemoragično možgansko kap in ishemično bolezen srca. Porast krvnega tlaka za 4 mm Hg pri starejših bolnikih s povišanim krvnim tlakom je v študiji VALUE pomenil več kot 40% porast tveganja za srčno-žilne zaplete.

NSAR in koksibi lahko v kombinaciji z ACEI, ARB, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta poslabšajo ledvično delovanje. NSAR tudi zmanjšajo učinek diuretikov (npr. učinek furosevida se zmanjša celo do 20%). Posledica kombinacije NSAR oziroma koksibov z ACEI, sartani in spironolaktonom je lahko huda hiperkaliemija.

Odločitev za zdravljenje z NSAR/koksibom mora biti individualna, temeljiti mora na skrbnem pretehtanju dobrot in možnih zapletov. To še posebej velja za starostnika, za srčno-žilne in ledvične bolnike.

## **Paracetamol**

Paracetamol smo v preteklosti obravnavali kot razmeroma varno zdravilo, brez pomembnejšega vpliva na srčno-žilni sistem. Zadnja spoznanja pa kažejo na možne negativne učinke paracetamola na obtočila. Paracetamol v odmerku >4 g zvišuje krvni tlak (povprečno za 4 mm Hg) in s tem tudi tveganje za ishemične dogodke. Zdravljenje s paracetamolom >22 dni v mesecu je povezano z zvečanim tveganjem za kardiovaskularne zaplete. Največje tveganje je pri uporabi >15 tablet tedensko (relativno tveganje 1,7). Mehanizem naj bi bila z inhibicijo COX 2 sprožena arterijska hipertenzija.

## **Azatioprin**

Azatioprin je učinkovit v zdravljenju številnih vnetnih revmatičnih bolezni kot so sistemske vezivnotkivne bolezni in vaskulitisi. Običajni odmerek je 2 mg/kg/dan. Aktivna učinkovina je njegov metabolit 6-merkaptopurin (6-MP), ki se namesto purinskih nukleotidov vgrajuje v DNA in RNA molekule. Ima citotoksično in antiproliferativno delovanje. Metabolizem 6-MP poteka z encimoma ksantinske oksidaze in tiopurin metil transferaze (TPMT). Inaktivacija ksantinske oksidaze z alopurinolom ali TPMT s sulfasalazinom, trimetoprim-sulfametoksazolom vodi do kopičenja 6-MP in njegovih toksičnih učinkov. 0,3% oseb ima genetsko varianto encima TPMT z nizko aktivnostjo in 10% s srednjo aktivnostjo encima. Pri prvih obstaja znatno tveganje za hudo zavoro kostnega mozga v prvih 10 tednih zdravljenja. Bolniki s srednjo aktivnostjo encima imajo prav tako več neželenih učinkov – levkopenije, trombocitopenije, slabost, bruhanje, kožni izpuščaji, hepatotoksičnost, pankreatitis. Pogostost sopojavov je odvisna ne le od odmerka in trajanja zdravljenja z azatioprinom, marveč tudi od sočasne druge terapije. Skrben nadzor bolnika je potreben zlasti, kadar se bolniku, zdravljenemu z azatioprinom, uvaja zaradi arterijske hipertenzije ACE zaviralce (možnost hude levkopenije), zato omenjeno kombinacijo odsvetujemo. Kombinacije s sartani niso prepovedane.

## **Urični artritis, hiperurikemija in arterijska hipertenzija**

Putika prizadene 1–2% populacije. Urični artritis je najpogostejši artritis pri moških. Je posledica odlaganja/precipitacije kristalov sečne kisline v sklepih. Metabolični sindrom ima kar 62% bolnikov z uričnim artritismom. Hiperurikemijo štejemo danes za del slike metaboličnega sindroma. Je tesno povezana s

sladkorno boleznijo in kronično ledvično odpovedjo. Pogosto predhodi razvoju debelosti, sladkorne bolezni in hiperinzulinemije.

Hiperurikemija je povezana z debelino IMT in je neodvisen negativen prognostični dejavnik za makrovaskularno bolezen z zapleti.

Raziskave kažejo, da hiperurikemija tudi neposredno spodbuja razvoj arterijske hipertenzije. Hiperurikemijo so dokazali pri skoraj 90% primerih otrok z novoodkrito nezdravljeno arterijsko hipertenzijo. Raven sečne kisline v krvi je bila neposredno povezana z vrednostjo sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka.

Z zdravljenjem hiperurikemije z alopurinolom lahko na začetku bolezni tudi pomembno znižamo krvni tlak. V razviti fazi hipertenzije pa znižanje ravni sečne kisline ne doprinese več k pomembnemu znižanju krvnega tlaka (kar razlagajo z dokončnimi strukturnimi spremembami intime in medije žilne stene).

Raziskave na živalih kažejo na možni mehanizem povezave hipertenzije in hiperurikemije. Le-ta povzroča vazokonstrikcijo žil v ledvični skorji, nabrekanje endotelnih celic aferentne arteriole in glomerulno hipertenzijo. Sečna kislina spodbuja tudi proliferacijo gladkomišičnih celic, tvorbo angiotenzina II in prostih radikalov. Najpomembnejša mehanizma pa se zdita prav aktivacija RAS in disfunkcija endotelne celice.

Raven sečne kisline znižujemo z inhibitorji ksantinske oksidaze. Poleg alopurinola je sedaj na voljo tudi učinkovitejši febuxostat (Adenuric 80 ali 120 mg). Le redko posežemo po urikozurikih kot so probenecid, benzbromaron, urikaza in peglotikaza, ki spodbujajo izločanje sečne kisline skozi ledvica. Losartan (ne pa drugi sartani) prav tako znižuje serumsko koncentracijo sečne kisline. Je dobra izbira pri bolniku s hiperurikemijo in arterijsko hipertenzijo. Losartan deluje urikozurično, tako da zavira uratni prenašalec v ledvicah, ki je odgovoren za resorpcijo sečne kisline.

## **Tveganje za srčno-žilne zaplete pri revmatološkem bolniku**

Vnetje oz. kronični vnetni proces v žilni steni predstavlja danes ključni mehanizem, s katerim razlagajo začetek in napredovanje ateroskleroze, kot tudi prehod stabilnega v nestabilni aterosklerotični plak. Vloga celične in humoralne imunosti pri aterosklerozi postaja vse jasnejša. Zdi se, da je ateroskleroza po citokinskem profilu Th1 posredovan proces (proti oksidiranim lipoproteinom nizke gostote (oxLDL) usmerjeni T-limfociti tvorijo interferon gama,



interlevkine -1, -12, -15, faktor tumorske nekroze). Med humoralnimi dejavniki so pomembna protitelesa proti oxLDL, antifosfolipidna protitelesa, »heat shock« proteini (Hsp 60 inducira sintezo provnetnih citokinov kot so TNF alfa in metaloproteinaze).

Sistemske avtoimunske bolezni imajo zvečano tveganje za zgodnjo in pospešeno aterosklerozo ter s tem za srčno-žilno obolenost in umrljivost. Kardiovaskularni zapleti so danes poglavitni razlog umrljivosti bolnikov z vnetnimi revmatičnimi boleznimi, kot sta npr. SLE in RA, sistemski vaskulitisi. Te zvečane obolenosti ne moremo pojasniti v celoti s tradicionalnimi dejavniki tveganja, pač pa predvsem s skupnim patogenetskim mehanizmom – tj. kroničnim vnetnim procesom in disregulacijo imunskega odgovora. Agresivnost oz. aktivnost bolezni je pri bolnikih z RA in SLE glavni dejavnik tveganja za kasnejše kardiovaskularne dogodke.

Pogostost miokardnega infarkta je pri bolnikih z SLE 5-krat večja kot v splošni populaciji. Še več, upoštevajoč starost in spol imajo premenopavzalne bolnice z SLE v starosti 35–44 let kar 52-kratno zvečano tveganje za koronarni dogodek kot njihove zdrave vrstnice. Celokupno, je prevalenca simptomatske koronarne bolezni pri SLE okrog 8%, in subklinične 30–40% (pozitiven izvid scintigrafije miokarda, s CT preiskavo vidne kalcinacije koronarnih arterij). Tudi tveganje za možgansko kap je zvečano, kar deloma povezujemo s prisotnostjo antifosfolipidnih avtoprotiteles.

Bolniki z revmatoidnim artritismom so enako ogroženi za srčno žilne dogodke kot bolniki s sladkorno boleznijo tip 2, ob čemer je tako kot pri sladkorni bolezni več nemih miokardnih infarktov kot pri splošni populaciji. Tveganje za srčno-žilne zaplete pri RA je 2–3-krat zvišano v primerjavi s splošno populacijo.

O zvečani srčno-žilni ogroženosti poročajo tudi pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom, s sistemskimi vaskulitisi (relativno tveganje 6,7 za bolezni srca in ožilja), serološko negativnimi spondiloartritisi.

Pri oceni kardiovaskularne ogroženosti revmatološkega bolnika so torej pomembni ne le klasični dejavniki tveganja za aterosklerozo (dislipidemija – spremljamo aterogeni indeks, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, kajenje, debelost), pač pa tudi drugi, z naravo bolezni in njenim zdravljenjem povezani dejavniki. Spremljamo lahko koncentracijo homocisteina, folatov, vnetne parametre, oz. raven visoko senzitivnega C reaktivnega proteina, raven lipoproteina (a) ter interlevkin 6. Med novejše, neodvisne, napovedne dejavnike

koronarne bolezni sodijo še proaterogeni encimi (fosfolipaza A2 vezana na lipoprotein, mieloperoksidaza), antifosfolipidna avtoprotitelesa, protitelesa proti oxLDL. Napovedno vlogo imajo trajanje ter aktivnost (agresivnost) revmatske bolezni, funkcionalna oviranost (pri RA).

Debelina intime-medije (IMT) v karotidni arteriji, merilo zgodnje ateroskleroze, korelira z označevalci sistemskega vnetja pri bolnikih z RA. Pri bolnicah z SLE IMT korelira z indeksom aktivnosti in okvare.

Nedavno so bila za bolnike z revmatoidnim artritisom objavljena priporočila za oceno 10-letne ogroženosti za srčno-žilni dogodek s smrtnim izhodom in priporočila za ukrepanje. Svetuje se uporaba SCORE modela za oceno ogroženosti, pri čemer iz tabel izračunano tveganje še dodatno pomnožimo s faktorjem 1,5 pri prisotnih vsaj 2 od 3 rizičnih dejavnikov revmatoidnega artritisa – tj. pri trajanju bolezni >10 let; RF ali aCCP pozitivnosti; in/ali določenih zunajsklepnih manifestacijah bolezni. Zunajsklepna prizadetost v okviru RA predstavlja ne le zvečano tveganje za koronarno bolezen, pač pa tudi periferno arterijsko okluzivno bolezen, zvečano celokupno in srčno-žilno umrljivost.

Kardioprotektivno terapijo predpišemo pri 10-letnem tveganju >10%, oz. upoštevajoč nacionalne smernice in priporočila.

Priporočajo, da kar najbolj agresivno zdravimo, oz. vplivamo na potencialno reverzibilne dejavnike ateroskleroze. Cilji so:

- ureditev krvnega tlaka (**ciljna vrednost je pod 130/80 mm Hg**; izborno zdravilo za zniževanje povišanega krvnega tlaka pa ACE zaviralci in antagonisti angiotenzinskih receptorjev, ki imajo poleg antihipertenzivnega tudi protivnetno delovanje)
- **znižanje LDL pod 2,6 mmol/L** (statini imajo še pleotropne, protivnetne in imunomodulatorne učinke – znižajo raven CRP, zavirajo sproščanje citokinov iz levkocitov, adhezijo in migracijo monocitov v žilno steno, proliferacijo gladkomišičnih celic, imajo antitrombotično delovanje, stabilizirajo aterosklerotični plak, saj zavirajo delovanje metaloproteinaze)
- opustitev kajenja
- redna telesna aktivnost in
- ustrezna telesna teža (ciljni ITM 20–25 kg/m<sup>2</sup>; pri RA se je za razliko od splošne populacije izkazalo, da je nizek BMI pomembnejši rizični dejavnik kot pa debelost saj je kaheksija odraz vnetja).

Z agresivnim zdravljenjem, oz. dobrim nadzorom nad aktivnostjo bolezni pa bomo vplivali na z boleznijo povezane rizične dejavnike.

## Zaključek

Sodobna obravnava bolnika z vnetno revmatično boleznijo mora biti celovita in vključevati znanje različnih specialnosti.

## Priporočena literatura

1. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Polyarteritis nodosa. *Compr Ther* 2007; 33: 144-9.
2. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (3 Suppl 49): S9-15.
3. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (Suppl 3): iii32-5.
4. de Seigneux S, Martin PY. Management of patients with nephrotic syndrome. *Swiss Med Wkly* 2009 25; 139: 416-22.
5. Gigante A, Gasperini ML, Cianci R, Barbano B, Giannakakis K, Di Donato D, et al. Antiphospholipid Antibodies and Renal Involvement. *Am J Nephrol*. 2009; 30: 405-12.
6. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 937-43.
7. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2004; 26: 447-59.
8. White WB. Cardiovascular Risk, Hypertension, and NSAIDs. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 36-43.
9. Pertovaara M, Kähönen M, Juonala M, Laitinen T, Taittonen L, Lehtimäki T, et al. Autoimmunity and atherosclerosis: the presence of antinuclear antibodies is associated with decreased carotid elasticity in young women. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Sep 24. [Epub ahead of print]
10. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 248-54.
11. Ryan MJ. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R1258-67.
12. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus* 2008; 17: 364-7.
13. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 37: 20-8.
14. Richette P, Bardin T. Gout. *The Lancet*; In Press, Available online 17. August 2009.
15. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in Autoimmune Diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2009, 11: 61-9.

16. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 605-14.
17. Pereira IA, Borba EF. Multiple factors determine the increased prevalence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2008; 33: 47-55.
18. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo MC. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmunehumatic diseases. *Autoimmunity Rev.* 2006; 5: 195-201.

# ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI BOLNIKIH Z ASTMO IN S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO

Marjeta Terčelj

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

## Uvod

Zdravljenje periferne arterijske hipertenzije (AH) je pogost problem pri bolnikih z astmo in s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Pogostnost AH je pri teh bolnikih pogostejša in zdravljenje zato kompleksno. Zdravljenje je lahko težavno zaradi stranskih učinkov nekaterih antihipertenzijskih zdravil na dihalo, predvsem v smeri povečane stopnje obstrukcije dihalnih poti in zato pogostejša poslabšanja astme, KOPB. Zaradi različnih odgovorov teh bolnikov na stranske učinke različnih zdravil za zdravljenje AH, ni nobenega strogega algoritma pri zdravljenju AH. Pomembno je, da se prilagodimo bolnikovim potrebam in njegovemu specifičnemu odgovoru na različna zdravila.

Primarni cilj zdravljenja AH pri bolnikih s KOPB je doseči optimalni krvni tlak in zmanjšati možnosti razvoja nezaželenih posledic nezdravljene AH ob tem pa obdržati čim dlje remisijo osnovne bolezni dihal.

## Blokatorji receptorjev beta

$\beta$ -adrenergični receptorji so povsod močno prisotni v dihalnih poteh in v alveolih.  $\beta_2$ -adrenergični receptorji so prisotni v gladkih mišicah dihalnih poti,  $\beta_1$ -receptorji pa so v 10 do 30% prisotni v submukozi žlez in v alveolarni steni. Blokatorji  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev povzročijo bronhokonstrikcijo pri bolnikih z astmo in tudi s KOPB, ki imajo reverzibilno obstrukcijo.

Pri bolnikih zdravljenje z blokatorji  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev lahko povzroči hudo obstrukcijo dihalnih poti, povečanje reaktivnosti dihal in rezistenco na inhalacijske ali oralne  $\beta$ -adrenergične agoniste pri zdravljenju astme ali KOPB, kot so albuterol, terbutalin.<sup>1</sup> Celotno zdravljenje z lokalnim neselektivnim blokatorjem  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev za zdravljenje očesnega glavkoma lahko povzroči hudo poslabšanje astme.<sup>2</sup>

Neselektivni blokatorji  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev poslabšajo bronhospazem pri astmatikih, pri zdravem tega učinka ni. Selektivni antagonisti  $\beta_1$ -adrenergičnih receptorjev imajo veliko manj vpliva na dinamiko obstruktivne ventilatorne motnje. Meta analiza randomizirane, slepe, placebo-kontrolirane študije s selektivnim antagonistom  $\beta_1$  je pri okoli 400 bolnikih z astmo in KOPB zabeležila reverzibilno obstrukcijo v 15%.<sup>3,4</sup> Analizirali so eno- in dvodnevni odmerek antagonista  $\beta_1$  in ugotovili naslednje: enojni odmerek selektivnega antagonista  $\beta_1$  je znižal FEV<sub>1</sub> za 8%, se pa je za 5–9% izboljšal po inhalaciji bronhodilatatorja; trajna uporaba ni bila značilno povezana z izhodiščnim FEV<sub>1</sub>; dolgotrajna terapija ni povečala števila respiratornih simptomov ali porabe inhaliranih  $\beta_1$ -agonistov.

Vsi selektivni  $\beta_1$  antagonisti tudi blokirajo  $\beta_2$  receptorje, ko so ti dani v dovolj visokih koncentracijah. Zato se ga v parenteralni obliki ne bi dajalo tem bolnikom, kar pomeni da tako imenovani selektivni antagonisti  $\beta_1$  in  $\beta_2$  niso povsem selektivni in je potrebna posebna previdnost. Mehanizem nastanka bronhokonstrikcije z antagonistom  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev ni povsem poznan. Morda je vpletena kontrola preko parasimpatičnega živčevja, saj antiholinergiki kot je oksitropijev bromid, lahko inhibirajo učinek inhaliranega propranolola.<sup>5</sup>

## Zaviralci angiotenzinske konvertaze

Sprva so bili zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI) priporočeni kot varni za zdravljenje AH pri bolnikih z astmo in KOPB. Kasneje se je ugotovilo vse več neugodnih stranskih učinkov s poslabšanji osnovne bolezni dihal. Najpogostejši neugodni stranski učinek ACEI je kašelj, ki se pojavi pri 5–20% bolnikov.<sup>6</sup> Kašelj je suh, dražeč, in stalen, redko produktiven. Možnost, da je kašelj kot prvi simptom astme, se priporoča bronhoprovokativni test,<sup>7</sup> čeprav le ta tudi ni vedno pozitiven.<sup>8</sup> Vendar pa bolniki z astmo, KOPB pogosteje razvijejo kašelj po ACEI kot ne-astmatiki.<sup>6,9</sup>

Drugi stranski učinek ACEI na dihala astmatika je bronhospazem, dispneja in to celo pri 10% bolnikov.<sup>10</sup> Tudi v primeru, da poslabšanja z obstrukcijo pri bolniku z astmo niso pogosta, pa so zabeležena mnoga huda poslabšanja.<sup>10</sup>

Zato ACEI niso zdravilo prvega izbor za zdravljenje AH pri bolnikih s KOPB ali astmo. Seveda niso kontraindicirana, če se le zaveda zdravnik vseh stranskih učinkov ACEI. V kolikor je bolnik občutljiv na eno izmed te skupine zdravil, se praviloma ne menja z drugim iz te skupine. Alternativno zdravljenje za te bolnike so blokatorji angiotenzinskih receptorjev.

## **Blokatorji angiotenzinskih receptorjev**

Blokatorji angiotenzinskih receptorjev se priporočajo kot alternativno zdravljenje AH pri bolnikih z astmo in KOPB. Le ta so bolj selektivna z manj stranskimi učinki kot ACEI in naj ne bi povzročali kašlja.<sup>11</sup> Ta zdravila se varno uporabljajo pri astmatikih in so lahko kot alternativo zdravljenje za bolnike, ki imajo kašeljski sindrom po ACEI.

## **Diuretiki**

Diuretike za zdravljenje AH lahko učinkovito uporabljamo pri astmatikih in KOPB. Ker vplivajo na Na-K-Cl črpalko, je zato potrebna posebna previdnost predvsem pri hudi hipokalijemiji.<sup>12</sup> Pri astmatikih in bolnikih s KOPB je povečana dovzetnost za hipokaliemijo, saj  $\beta_2$  agonisti vplivajo na prehod kalija v celice in tako lahko dosežejo znižanje koncentracije serumskega kalija od 0,5 do 1,0 mmol/L. Ravno tako oralni kortikosteroidi še dodatno zmerno povečajo izločanje kalija z urinom.<sup>12,13</sup> Zaradi tega so tiazidni diuretiki prvi izbor za zdravljenje AH pri teh bolnikih, saj vplivajo na metabolizem kalija.

Posebno pozorni moramo biti pri zdravljenju AH z diuretiki, kadar imajo bolniki kronično hiperkapnijo. Z diuretiki povzročeno metabolno alkalozo lahko vplivamo na slabši odgovor dihalnega centra ob nastali hipoksemiji pri akutnem poslabšanju KOPB.<sup>14</sup> Ne glede na to so nizki odmerki tiazidnih diuretikov, 12,5 do 25 mg hidroklorotiazida, priporočljivi kot prvi izbor diuretikov za zdravljenje AH brez edemov. Nizki odmerki so primerni ne samo zaradi zdravljenja AH, ampak imajo ugoden vpliv s svojim »neugodnim« stranskim učinkom na z  $\beta$ -agonisti povzročeno hipokaliemijo in metabolno alkalozo.

## **Antagonisti kalcijevih kanalov**

Antagonisti kalcijevih kanalov, predvsem dihidropiridinska skupina, kot so nifedipin in nikardipin, so zelo priporočljivi za zdravljenje AH pri astmatikih.<sup>15</sup> Imajo sočasno negativni učinek na bronhokonstrikcijo gladkih mišic dihal, inhibirajo celično degranulacijo mastocitov, in celo povečajo bronhodilatatorni učinek  $\beta$ -agonistov. Nifedipin lahko zmanjša bronhokonstriktivni učinek antigena, histamina in učinek mraza pri astmatikih.<sup>16</sup> Diltiazem in nifedipin pomembno zvišata prag občutljivosti za metaholin pri astmatikih. Nifedipin ravno tako zmanjša padec FEV<sub>1</sub> pri obremenitveni astmi.<sup>16,17</sup>

## **Blokatorji receptorjev alfa-1**

Eksperimentalni in klinični podatki ne kažejo, da imajo pomemben vpliv na astmo in KOPB. Antagonisti Alfa-1 imajo šibek bronhodilatatorni učinek kot so indoramin, fentolamin. Selektivni antagonisti alfa-1 ne povzročijo poslabšanje pljučne funkcije ob že preje prisotni astmi ali KOPB in niso kontraindicirani pri zdravljenju AH pri teh bolnikih.<sup>18</sup>

## **Centralni spodbujevalci receptorjev alfa-2**

Centralni spodbujevalci receptorjev alfa-2, kot so klonidin, metildopa, guanabenz, se lahko uporabljajo le z veliko mero previdnosti pri astmatikih. Če se jih inhalira, zmanjšajo takojšnji bronhialni odgovor na alergene, če pa se jih zaužije, povečajo bronhialni odgovor na histamin.<sup>19</sup> Peroralna zdravila ne spremenijo osnovne pljučne funkcije pri astmatiku, toda poveča se bronhialna hiperaktivnost na inhalacijo histamina.<sup>20</sup> Klonidin ne spreminja odgovora na histamin pri neastmatičnem bolniku, toda pri astmatiku močno poveča občutljivost na z metaholinom povzročeno bronhokonstrikcijo.<sup>21</sup> Zaradi različnih rezultatov raziskav in malo izkušenj se zaenkrat alfa-2 agonistov ne priporoča pri zdravljenju AH bolnikov z astmo in KOPB.

## **Zaključek**

Za zdravljenje AH pri bolnikih z astmo, KOPB ne moremo uporabljati vseh razpoložljivih zdravil. Glede na izkušnje in literaturo, so tiazidni diuretiki in antagonisti kalcijevi kanalov prvo zdravilo izbora za te bolnike. Te bolnike je potrebno redno kontrolirati zaradi uporabe različnih zdravil za zdravljenje AH in spremljati njihove stranske učinke ter optimalno vzdrževati stabilno stanje astme, KOPB.

## **Literatura**

1. Benson MK, Berril WT, Cruickshank JM, Sterling GS. A comparison of four beta-adrenoceptor antagonists in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 415.
2. Fraunfelder FT, Barker AF. Respiratory effects of timolol. *N Engl J Med* 1984; 311: 1441.
3. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD002992.
4. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715.



5. Ind PW, Dixon CW, Fuller RW, Barnes PJ. Anticholinergic blockade of beta-blocker-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1390.
6. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234.
7. Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, et al. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 86.
8. Boulet LP, Milot J, Lampron N, Lacourciere Y. Pulmonary function and airway responsiveness during long-term therapy with captopril. *JAMA* 1989; 261: 413.
9. Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, Schleuter DP. Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin converting enzyme inhibitors. *Chest* 1989; 95: 544.
10. Lunde, H, Hedner, T, Samuelsson, O, et al. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1994; 308: 18.
11. Tanaka H, Teramoto S, Oashi K, et al. Effects of candesartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. *Circulation* 2001; 104: 281.
12. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalaemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med* 1989; 86: 653.
13. Wong CS, Pavord ID, Williams J, et al. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336: 1396.
14. Bear R, Goldstein M, Phillipson E, et al. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. *Can Med Assoc J* 1977; 117: 900.
15. Barnes PJ. Clinical studies with calcium antagonists in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20 (Suppl 2): 289S.
16. Schwartzstein RS, Fanta CH. Orally administered nifedipine in chronic stable asthma. Comparison with an orally administered sympathomimetic. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 262.
17. Patakas D, Maniki E, Tsara V, Dascalopoulou E. Nifedipine treatment of patients with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 959.
18. Biernacki W, Flenley DC. Doxazosin, a new  $\alpha$ -1-antagonist drug, controls hypertension without causing airways obstruction in asthma and COPD. *J Hum Hypertens* 1989; 3, 419-25.
19. Dinh Xuan AT, Lockhart A. Bronchial effects of  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists and of other antihypertensive agents in asthma. *Am J Med* 1989; 87: 34S-37S.
20. Dinh Xuan AT, Matran R, Regnard J, et al. Comparative effects of rilmenidine and clonidine on bronchial responses to histamine in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 703.
21. Dinh Xuan AT, Regnard J, Matran R, et al. Effects of clonidine on bronchial responses to histamine in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1988; 1; 345-50.



# KOŽA IN ANTIHIPERTENZIJSKA ZDRAVILA

Mateja Dolenc-Voljč<sup>1</sup>, Primož Dolenc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

## Uvod

Antihipertenzijska zdravila imajo v dermatologiji vedno večji pomen in veliko stičnih točk. Ob naraščajoči porabi teh zdravil v zadnjih desetletjih so se oblikovala nova spoznanja o njihovih stranskih učinkih pri nekaterih kožnih boleznih. Poročila o njihovih neugodnih učinkih so se več let zbirala pri manjšem številu bolnikov, primeri so bili predstavljeni na različne načine, pri mnogih bolnikih diagnoza kožne bolezni ni bila potrjena s histološko preiskavo. Za nekatera novejša zdravila so podatki o stranskih učinkih še skromni. Večjih epidemioloških raziskav je zelo malo. Zaenkrat še ne moremo oblikovati splošno dogovorjenega doktrinarnega pristopa za njihovo uporabo pri dermatoloških bolnikih. V prispevku so povzeta sodobna spoznanja o neželenih učinkih antihipertenzijskih zdravil pri bolnikih z luskavico, medikamentoznim izpuščajem, angioedemom in nekaterimi avtoimunimi kožnimi boleznimi.

## Luskavica

Luskavica je kronična vnetna eritematoskvamozna bolezen kože, ki se pojavlja pri 2–3% ljudi v splošni populaciji. Novejše epidemiološke raziskave ugotavljajo, da je sindromska bolezen. Poleg številnih drugih boleznih je pri luskavici pogosteje pridružen tudi metabolni sindrom.<sup>1</sup> Ugotavljajo, da imajo bolniki z luskavico pogosteje pridružen povišan krvni tlak, hiperlipidemijo, sladkorno bolezen in prekomerno telesno težo, obenem tudi pogosteje kadijo, so telesno neaktivni in doživljajo psihični stres.<sup>1-3</sup> Zaradi tega imajo večje tveganje za pojav srčno-žilnih zapletov, zlasti miokardnega infarkta.<sup>4</sup> Vzrok za to se pripisuje večjemu izločanju provnetnih citokinov (zlasti tumor nekrotizirajočega faktorja) zaradi kroničnega vnetja kože.<sup>1,3</sup> Ti naj bi bili odgovorni za pojav inzulinse rezistence, metabolnega sindroma, vnetja koronarnih arterij ter prezgodnje ateroskleroze.<sup>2</sup> Stališča o tem, katera skupina bolnikov z luskavico je za te zaplete bolj ogrožena, niso enotna. Nekatere raziskave ugotavljajo, da

imajo večje tveganje za srčno-žilne zaplete le starejši bolniki s težjim potekom luskavice,<sup>5</sup> druge pa, da velja večje tveganje tudi za mlajše bolnike z blažjim potekom luskavice.<sup>1,4,6</sup> Po ugotovitvah nekaterih je luskavica neodvisen dejavnik tveganja za nastanek metabolnega sindroma in ishemične srčne bolezni.<sup>1,2,7</sup>

Vsekakor ni sporno, da je pri bolnikih z luskavico povišan krvni tlak ena izmed najpogostejših spremljajočih bolezni, antihipertenzivna zdravila pa med najpogostejšimi zdravili, ki jih uživajo.<sup>7,8</sup> Nedavna epidemiološka raziskava ugotavlja, da 12% bolnikov z luskavico uživa zaviralce angiotenzinske konvertaze, 8% blokatorje receptorjev beta in 17% diuretike.<sup>8</sup> Večja je tudi poraba številnih drugih zdravil (antidiabetikov, statinov, antikoagulantnih in psihotropnih zdravil). Vsak sedmi bolnik z luskavico naj bi redno užival pet ali več sistemskih zdravil hkrati.<sup>8</sup> Bolniki z luskavico zato zahtevajo skrbnejšo obravnavo glede dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete.

Drugi pomemben vidik povezave med luskavico in antihipertenzijskimi zdravili pa je možnost njihovega neugodnega vpliva na luskavico. Med zdravili, ki lahko poslabšajo luskavico, se omenjajo predvsem blokatorji receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze, litij, klorokin, nesteroidni antirevmatiki, interferoni, interlevkini in sistemski kortikosteroidi.<sup>9</sup>

Poročila o neugodnem delovanju blokatorjev receptorjev beta na luskavico se v literaturi pojavljajo že vsaj 30 let.<sup>10</sup> Mehanizem njihovega neugodnega delovanja najverjetneje poteka preko zmanjšanja koncentracije cAMP in kalcija v celicah in posledično pospešene epidermopoeze.<sup>11</sup> Vsaj 15 let se v literaturi pojavljajo tudi poročila o poslabšanju luskavice ob zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze. Omenjata se predvsem enalapril in kaptopril.<sup>12,13</sup> Po enalaprilu je opisan tudi primer psoriatične eritrodermije.<sup>14</sup> Domnevajo, da se poslabšanje luskavice ob zaviralcih angiotenzinske konvertaze pojavlja pri osebah, ki imajo genetsko pogojeno nižjo aktivnost angiotenzinske konvertaze.<sup>11</sup>

Poslabšanje luskavice ali pojav psoriaziformnega izpuščaja so opisovali tudi pri blokatorjih angiotenzinskih receptorjev (predvsem kandesartanu), antagonistih kalcijevih kanalov, urapidilu in klonidinu. O izpuščaju, podobnem pustulozni luskavici, so poročali pri zdravljenju s kaptoprilom, kandesartanom, diltiazemom in propranololom.<sup>15</sup>

Večina dosedanjih poročil v literaturi temelji na opažanjih ali raziskavah pri manjšem številu bolnikov. Nedavna, doslej najboljše raziskava o vplivu antihipertenzijskih zdravil na pojav luskavice, ni ugotovila,

da bi bilo zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev povezano z večjim tveganjem za pojav te bolezni.<sup>11</sup> Vendar pa se ti rezultati nanašajo le na možnost prvega izbruha luskavice, ne pa tudi na poslabšanje že prej prisotne luskavice. Raziskava tudi ne izključuje možnosti, da bi ta zdravila lahko poslabšala luskavico tipa I pri mlajših bolnikih.

Pri tako kompleksni in multifaktorski bolezni, kot je luskavica, je težko ocenjevati le vpliv enega dejavnika na potek bolezni, še posebej pri bolnikih, ki uživajo sočasno več zdravil. Nedvomno je, da je pri posameznih bolnikih poslabšanje možno, ni pa pojasnjeno, zaradi kakšnih vzrokov in ob katerih pogojih. V ospredju so bolniki, starejši od 40 let in s težjim potekom luskavice, od zdravil pa predvsem blokatorji receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze. Verjetno je za poslabšanje luskavice pod vplivom teh zdravil potrebna tudi individualna dovzetnost.

## **Medikamentozni izpuščaj**

Preobčutljivostne kožne reakcije so možne pri vseh antihipertenzijskih zdravilih. Klinični izgled teh reakcij je različen, najpogosteje pa se pojavlja pruritus in makulopapulozen medikamentozni izpuščaj. Medikamentozni izpuščaji potekajo po kasnem, 4. tipu preobčutljivostne reakcije. Najpogosteje se pojavijo v prvih 8 tednih po začetku uživanja novega zdravila, vendar se hude oblike kožnih izpuščajev lahko pojavijo tudi po daljšem času zdravljenja.<sup>16</sup>

Za blokatorje receptorjev beta je zelo značilen lihenoiden kožni izpuščaj, ki je klinično podoben Lichen ruber planus.<sup>16</sup> Izpuščaj nastane z zapoznelim T-celičnim odgovorom, pri katerem zdravilo deluje kot haptin. Za to vrsto medikamentoznega izpuščaja je značilno, da se pojavi po daljšem času jemanja zdravila in je pogosto bolj izražen na soncu izpostavljenih predelih kože.<sup>16</sup> Pridružene so lahko tudi lihenoidne spremembe na sluznicah. Lihenoiden izpuščaj so opažali tudi po zdravljenju z enalaprilom in kaptoprilom,<sup>17</sup> metildopo in nifedipinom.<sup>18</sup>

Blokatorji receptorjev beta povzročajo lahko tudi morbiliformen izpuščaj.<sup>19</sup> Pri zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze opažajo pri približno 15% bolnikov pruritus in pri 2% bolnikov makulopapulozen izpuščaj.<sup>19</sup> Izpuščaj je včasih lahko podoben Pityriasis rosea.<sup>18</sup>

Levkocitoklastični vaskulitis, ki najpogosteje poteka s sliko purpura, lahko sprožijo različna zdravila, med antihipertenzivskimi zdravili moramo misliti predvsem na zaviralce angiotenzinske konvertaze in blokatorje receptorjev beta.<sup>16</sup> Purpuro so opisovali tudi pri zdravljenju s furozemidom in metildopo.<sup>19</sup>

Za pojav fototoksičnega dermatitisa se med antihipertenzivskimi zdravili najpogosteje omenjajo tiazidni diuretiki<sup>19</sup> in furozemid.<sup>16</sup> Novejše poročilo vključuje tudi hiperpigmentacijo kože na soncu izpostavljenih predelih po zdravljenju z diltiazemom.<sup>20</sup> Bolniki, ki uživajo antihipertenzivska zdravila iz teh skupin, bi morali upoštevati navodila za zaščito kože pred soncem.

Ob zdravljenju z antagonisti kalcijevih kanalov se včasih lahko pojavi hiperplazija gingive.<sup>21</sup>

Sporadično so pri posameznih antihipertenzivnih zdravilih poročali tudi o hudih generaliziranih oblikah kožnih izpuščajev: po zdravljenju s tiazidnimi diuretiki o pojavu Erythema exudativum multiforme in ob furozemidu o pojavu sindroma Stevens-Johnson.<sup>19</sup>

Ob sumu na medikamentozni izpuščaj je potrebno osumljeno zdravilo ukiniti. Izpuščaj se praviloma izboljša v nekaj dneh, hujše oblike izpuščajev v nekaj tednih po ukinitvi zdravila. V tem času bolnikom predpišemo oralne antihistaminike, včasih so za nekaj dni potrebni tudi parenteralni antihistaminiki in kortikosteroidi. Pri generaliziranih izpuščajih in močnem srbežu je včasih potrebno zdravljenje v bolnišnici.

## **Urtikarija**

Antihipertenzivska zdravila so redkokoli vzrok za pojav akutne urtikarije. Pogosteje jo sprožijo aspirin, drugi nesteroidni antirevmatiki in številna druga zdravila. Tudi kronična urtikarija je ob zdravljenju z antihipertenzivskimi zdravili malo verjetna. Med njimi se omenjata predvsem enalapril in kaptopril.<sup>18</sup>

## **Angioedem**

Med zdravili, ki povzročijo angioedem, se v prvi vrsti opisujejo zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev. Pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze ocenjujejo incidenco angioedema med 0,1 in 0,7%.<sup>16,22</sup> Mehanizem nastanka je najverjetneje neimunološki in naj bi bil posledica inhibicije metabolizma kinina, kar povzroči povišano koncentracijo bradikinina v serumu. Običajno se pojavi v prvih treh tednih po začetku

zdravljenja, lahko pa tudi mesece ali leta kasneje.<sup>16</sup> Največkrat se pojavi na obrazu ali zgornjih dihalih. Življenje ogrožajoč angioedem so včasih opažali v grlu, pojavi se lahko tudi v sluznici črevesja. Urtikarija je redko pridružena. Za angioedem po zaviralcih angiotenzinske konvertaze je tudi značilno, da slabo odgovori na zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi.<sup>16</sup> Ob pojavu angioedema je nujna ukinitiv zdravila. Bolniki, ki so že imeli idiopatski angioedem in bolniki s pomanjkanjem inhibitorja C1 esteraze, imajo večje tveganje za pogostejše in hujše napade angioedema, zato bi se pri njih morali zaviralcem angiotenzinske konvertaze izogibati.<sup>22</sup>

Angioedem se lahko pojavi tudi pri blokatorjih angiotenzinskih receptorjev, incidenca pa naj bi bila precej nižja kot pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze.<sup>16</sup> Po priporočilih nekaterih se blokatorji angiotenzinskih receptorjev odsvetujejo, če so imeli bolniki predhodno angioedem po zaviralcih angiotenzinske konvertaze.<sup>23</sup>

## Avtoimune kožne bolezni

Antihipertenzijska zdravila se omenjajo tudi kot možni sprožitelji avtoimune bulozne dermatoze **Pemphigus foliaceus** in **Pemphigus erythematosus**. V večini primerov jih sprožijo zdravila, ki vsebujejo tiolno skupino, kamor uvrščamo tudi kaptopril in ramipril,<sup>18,24,25</sup> redkeje so pemfigus opažali tudi po drugih zaviralcih angiotenzinske konvertaze.<sup>26</sup> Poročali so tudi o pojavu pemphigus foliaceus po kandesartanu.<sup>27</sup> Redkeje se lahko pojavi tudi **Pemphigus vulgaris**, za katerega je značilen težji klinični potek s prizadetostjo ustne sluznice.<sup>24,26</sup> Bolezen se običajno pojavi po več mesecih zdravljenja. Verjetno se zdravilo veže na sulfhidrilne skupine dezmosteina v dezmosomih in kot nov epitop sproži avtoimunski proces.<sup>24</sup> Histološke spremembe so enake kot pri ostalih bolnikih s pemfigusom. Po ukinitvi zdravila so opažali spontano regresijo bolezni v nekaj tednih ali mesecih, nekateri bolniki pa so potrebovali dolgotrajno zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili.<sup>24</sup>

Povezava med antihipertenzijskimi zdravili in **buloznim pemfigoidom** je manj jasna, omenjajo pa se predvsem zaviralci angiotenzinske konvertaze.<sup>24,28</sup> Bulozni pemfigoid so opažali tudi ob zdravljenju z blokatorji receptorjev beta<sup>29</sup> in z losartanom.<sup>30</sup>

Z zdravili povzročen kožni **Lupus erythematoses** je največkrat posledica zdravljenja z antihipertenzijskimi zdravili.<sup>31</sup> Najpogosteje se kaže s sliko subakutnega eritematodesa.<sup>32</sup> Povzročijo ga tiazidni diuretiki, zaviralci

angiotenzinske konvertaze in statini, redkeje so ga opazali tudi pri antagonistih kalcijevih kanalov.<sup>31,32</sup> Pri večini bolnikov je prisoten pozitiven titer ANA protiteles. Po ukinitvi zdravila kožne spremembe običajno spontano minejo v nekaj mesecih, protitelesa pa se normalizirajo v 6–12 mesecih.<sup>31,32</sup>

## Zaključek

Podatki o stranskih učinkih antihipertenzijskih zdravil na koži so se začeli v literaturi pogosteje omenjati šele v zadnjem desetletju in se v praksi še premalo upoštevajo. Povezava med njimi in luskavico je obojestranska. Po eni strani imajo bolniki z luskavico pogosteje pridružen povišan krvni tlak, po drugi strani antihipertenzijska zdravila lahko poslabšajo luskavico. Dodatno lahko nekatera sistemska zdravila za zdravljenje luskavice poslabšajo dejavnike v sklopu metabolnega sindroma. Glede menjave antihipertenzijskih zdravil pri bolnikih s težjim potekom luskavice je priporočljiva individualna presoja pri vsakem bolniku posebej, glede na naravo pridruženih bolezni. Prav tako je težko presojati o možnosti preobčutljivostne kožne reakcije na antihipertenzijsko zdravilo, če bolnik sočasno uživa številna druga zdravila. Ob pregledu bolnikov v dermatološki ambulanti pogosto nimamo nikakršnih podatkov o zdravilih, ki jih bolnik uživa. Upoštevati moramo tudi možnost, da se medikamentozni izpuščaji po antihipertenzijskih zdravilih lahko pojavijo šele po več mesecih ali letih zdravljenja, zlasti če so lihenoidnega videza. Povezava med angioedemom in zaviralci angiotenzinske konvertaze ter blokatorji angiotenzinskih receptorjev je pomembna in zahteva ukinitvev zdravila. Pri bolnikih s pemfigusom, buloznim pemfigoidom ali subakutnim eritematoznim lupusom moramo pomisliti, da je sprožitelj lahko zdravilo, med njimi so antihipertenzijska zdravila v ospredju. Za pojav neželenih učinkov teh zdravil na koži je verjetno potrebna tudi individualna dovzetnost, ki jo pogojujejo doslej slabo poznane, morda prej subklinično prisotne motnje genetske, metabolne ali imunske narave.

## Literatura

1. Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
2. Boehncke WH, Buerger C, Boehncke S. Co-morbidities in psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 2009; 60: 116-21.
3. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 529-34.
4. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.



5. Neimann AL, Shin DB, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
6. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2009 Oct 8. [Epub ahead of print].
7. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216: 152-5.
8. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1116-23.
9. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. *Braun-Falco's Dermatology*. 3th ed. Heidelberg: Springer; 2009; 508.
10. Neumann HA, van Joost T. Adverse reactions of the skin to metoprolol and other beta-adrenoreceptor-blocking agents. *Dermatologica* 1981; 162: 330-5.
11. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1299-307.
12. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998; 16: 333-51.
13. Cohen AD, Bonnef D, Reuveni H et al. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2005; 85: 299-303.
14. Antonov D, Grozdev I, Pehlivanov G, Tsankov N. Psoriatic erythroderma associated with enalapril. *Skinmed* 2006; 5: 90-2.
15. Kawamura A, Ochiai T. Candesartan cilexetil induced pustular psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 406-7.
16. Bork K. Cutaneous Adverse Drug Reactions. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. *Braun-Falco's Dermatology*. 3th ed. Heidelberg: Springer; 2009; 456-60.
17. Villaverde R, Blasco Melguizo J, Linares Solano J, Serrano Ortega S. Lichen planus-like eruption due to enalapril. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 612-4.
18. Breathnach SM. Drug Reactions. In: Burns T et al, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell; 2004; 73.19-73.46.
19. Thestrup-Pedersen K. Adverse reactions in the skin from anti-hypertensive drugs. *Dan Med Bull* 1987; 34 (Suppl 1): 2-5.
20. Saladi RN, Cohen SR, Phelps RG, Persaud AN, Rudikoff D. Diltiazem induces severe photodistributed hyperpigmentation: case series, histoimmunopathology, management, and review of the literature. *Arch Dermatol* 2006; 142: 206-10.
21. Crispian Scully CBE. The Oral Cavity and Lips. In: Burns T et al, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell; 2004; 66.13-66.14.
22. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17: 103-11.
23. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf* 2002; 25: 73-6.

24. Zillikens D. Autoimmune Bullous Diseases. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. Braun-Falco's Dermatology. 3th ed. Heidelberg: Springer; 2009; 641-56.
25. Kaplan RP, Potter TS, Fox JN. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 364-6.
26. Ong CS, Cook N, Lee S. Drug-related pemphigus and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 242-6.
27. Bae YI, Yun SJ, Lee SC, Park GT, Lee JB. Pemphigus foliaceus induced by an angiotensin II receptor blocker. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 721-3.
28. Mallet L, Cooper JW, Thomas J. Bullous pemphigoid associated with captopril. *DICP* 1989; 23: 63.
29. Perry A, Sparling JD, Pennington M. Bullous pemphigoid following therapy with an oral beta-blocker. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 746-8.
30. Saraceno R, Citarella L, Spallone G, Chimenti S. A biological approach in a patient with psoriasis and bullous pemphigoid associated with losartan therapy. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 154-5.
31. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 45-9.
32. Meurer M. Lupus erythematosus. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. Braun-Falco's Dermatology. 3th ed. Heidelberg: Springer; 2009; 721-30.

# HKRATNO ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIIJE IN ARTERIJSKE HIPERTENZIIJE

Pavel Poredoš

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

## Uvod

Hipertenzivna bolezen se pogosto pojavlja z različnimi presnovnimi motnjami, zlasti s hiperholesterolemijo, ki prizadene več kot 30% oseb z zvečanim krvnim tlakom.<sup>1</sup> S tem morda lahko razložimo zakaj zgolj z zniževanjem krvnega tlaka ne moremo vedno preprečiti srčno-žilnih zapletov. Raziskave tudi kažejo, da se pri hkratnem pojavljanju obeh dejavnikov tveganja verjetnost za srčno-žilne zaplete sešteva ali celo potencira.

## Tveganje za srčno-žilne dogodke ob hkratnem pojavljanju hipertenzije in hiperholesterolemije

V raziskavi MRFIT («The Multiple Risk Factor Intervention Trial») so ugotovili, da v primeru hkratne prisotnosti zvečanega krvnega tlaka in holesterola tveganje za srčno-žilne dogodke ni zgolj vsota tveganja, ki gre na račun posameznega dejavnika tveganja, temveč je celotno tveganje za srčno-žilne dogodke skoraj dvakrat večje od seštevka posameznega tveganja.<sup>2</sup> Hkratno pojavljanje hipertenzije in hiperholesterolemije medsebojno spodbuja kvarne učinke na srčno-žilni sistem preko različnih mehanizmov. Podatki kažejo, da zvečane koncentracije holesterola prispevajo k napredovanju arterijske hipertenzije preko različnih mehanizmov: zmanjšana bioaktivnost dušikovega oksida, povečana aktivnost renin–angiotenzin–aldosteronskega sistema, kar vse vodi do endotelijske disfunkcije, ki je ena od najzgodnejših funkcijskih motenj v delovanju arterijske stene pri hipertenzivni bolezni. Med možne mehanizme preko katerih holesterol povečuje krvni tlak sodi tudi povečana občutljivost na sol, ki je povezana z endotelijsko disfunkcijo in povečano izločanje vazoaktivnih molekul zaradi večjih koncentracij holesterola v celičnih membranah malih žil, ki so odgovorne za periferni upor.<sup>3,4</sup> To hipotezo podpirajo tudi ugotovitve, da osebe z zvečanim holesterolom odreagirajo na psihični ali fizični stres z zvečanim krvnim tlakom.<sup>4</sup> Podobno je ugotovil tudi Sposito s sodelavci, ki je beležil hipertenzivne reakcije pri osebah z družinsko hiperholesterolemijo med

hipoksičnim stresom. Če so osebe predhodno dobile statin je bila namreč hipertenzivna reakcija manjša ali pa je povsem izostala.<sup>5</sup> V že omejeni raziskavi Sposita in sodelavcev je bilo tudi ugotovljeno, da so zvečane koncentracije holesterola povezane z dvakrat večjim tveganjem za razvoj hipertenzije, kot ga imajo osebe z normalnimi ali nizkimi vrednostmi holesterola.<sup>5</sup>

Po drugi strani pa se zastavlja vprašanje ali zvečan krvni tlak poveča aterogeno delovanje holesterola. Znano je, da hipertenzija poveča oksidativni stres in s tem pospeši oksidacijo LDL in njihovo vstopanje v arterijsko steno. V bazičnih raziskavah so ugotovili, da obstaja tesna povezava med vrednostjo krvnega tlaka in kopičenjem LDL holesterola v intimi in drugih plasteh arterijske stene.<sup>6</sup> Te ugotovitve kažejo, da zvečan krvni tlak v žili preko mehanskega delovanja poveča propustnost žilne stene in s tem prehod različnih molekul, kar pospešuje kopičenje aterogenih lipoproteinov v sami žilni steni.

Nedvomno torej hiperholesterolemija in hipertenzija pogosto nastopata skupaj in sta medsebojno povezani. Zastavlja pa se vprašanje, kaj je primarni dogodek: zvečan krvni tlak ali hiperholesterolemija. Različne raziskave so pokazale, da je dislipidemija zlasti pri osebah z metaboličnim sindromom, povezana z razvojem hipertenzije in je skupaj z inzulinsko rezistenco eden od najmočnejših napovedovalcev zvečanja krvnega tlaka.<sup>7</sup> V tej raziskavi so bila zvečanja različnih frakcij lipidov povezana z 1,4–1,8-kratnim povečanjem tveganja za razvoj hipertenzije.

## **Kombinirano zdravljenje arterijske hipertenzije in dislipidemije**

Glede na to, da so kardiovaskularne aterosklerotične bolezni pogojene z različnimi dejavniki tveganja, med katere prvenstveno sodita hipertenzija in hiperholesterolemija, je preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pomembno odvisno od zdravljenja teh dveh vodilnih dejavnikov tveganja. Številne raziskave so potrdile, da zmanjševanje holesterola in krvnega tlaka pomembno zmanjša srčno-žilne dogodke.<sup>8,9</sup> Novejše raziskave pa dokazujejo, da je v vsakem primeru zniževanje holesterola pri bolnikih s še drugimi dejavniki tveganja pomembno, zlasti pri tistih osebah, ki imajo zvečan krvni tlak in to ne glede na izhodiščne koncentracije holesterola.<sup>10</sup> Pri sočasnem zdravljenju obeh omenjenih dejavnikov tveganja ne gre le za aditivni učinek, ki bi predstavljal vsoto zmanjšanja tveganja na račun posamičnih dejavnikov tveganja, ampak je učinkovitost kombiniranega zdravljenja veliko večja kot pri obravnavi posameznega dejavnika tveganja. Tako je bilo v raziskavi ASCOT-LLA, ki je

vključila skoraj 20.000 oseb z zvečanim krvnim tlakom in še drugimi dejavniki tveganja, zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov pri osebah, ki so prejemale zgolj 10 mg atorvastatina nad vsemi pričakovanji, saj so osebe, ki so poleg antihipertenzivnih zdravil dobivale še atorvastatin, imele za 36% manjše tveganje za srčno-žilne dogodke.<sup>11</sup> Ugotovljeno je bilo tudi, da ima vsako najmanjše sočasno zmanjšanje krvnega tlaka in holesterola za posledico pomembno manjše tveganje za srčno-žilne dogodke.<sup>12</sup> Tako raziskovalci na osnovi različnih raziskav, zlasti pa na osnovi rezultatov raziskave ASCOT-LLA, zaključujejo, da je predpisovanje statinov smiselno pri vseh osebah, ki imajo več dejavnikov tveganja, zlasti zvečan krvni tlak, ne glede na izhodiščne vrednosti lipidov.

Vedno več je tudi dokazov, da zdravljenje hiperholesterolemije s statini pomembno zmanjša sistolični in diastolični krvni tlak.<sup>13,14</sup> Statini verjetno preko različnih mehanizmov vplivajo na krvni tlak: zmanjšujejo sistemsko vnetje in s tem izboljšajo endotelijsko funkcijo ter posledično zmanjšajo periferni upor. Zvečana bioaktivnost dušikovega oksida zmanjša aktivnost angiotenzina II, ki pri osebah s hipertenzivno boleznijo prispeva k normalizaciji vazomotornega odgovora. Nadalje naj bi statini tudi pri osebah z normalnim krvnim tlakom izboljšali elastičnost uporovnih arterij in s tem zmanjšali sistolični in diastolični krvni tlak.

Kljub poznavanju pomena hipertenzije in dislipidemije pri razvoju srčno-žilnih dogodkov, pa sta oba dejavnika nezadovoljivo obravnavana in le malo oseb dosega ciljne vrednosti. Na osnovi epidemiološke raziskave so v ZDA ugotovili, da manj kot 10% oseb s hkratnim zvišanjem krvnega tlaka in holesterola (kljub zdravljenju) dosega ciljne vrednosti obeh dejavnikov.<sup>15</sup> Te ugotovitve so še toliko bolj pomembne, če upoštevamo, da hkratno zmanjšanje krvnega tlaka in holesterola zgolj za 10% zmanjša srčno-žilne dogodke za 45%.<sup>16</sup>

## **Farmakološko zdravljenje dislipidemije pri hipertenzivnih bolnikih**

Za zdravljenje arterijske hipertenzije imamo na voljo različne skupine zdravil: diuretike, blokatorje receptorjev beta, inhibitorje angiotenzinske konvertaze, antagonist kalcijevih kanalčkov, blokatorje angiotenzinskih receptorjev. Smernice priporočajo postopno uvajanje različnih zdravil za zniževanje krvnega tlaka in hkratno uporabo več zdravil za zniževanje krvnega tlaka. Za zdravljenje dislipidemije pa so statini še vedno prvo sredstvo izbora. Toda ločeno

zdravljenje posameznega dejavnika tveganja z različnimi zdravili ne prinaša pričakovanih rezultatov. Zato se v zadnjem času uvaja princip hkratnega zdravljenja različnih dejavnikov tveganja, zlasti arterijske hipertenzije in hiperholesterolemije in to z eno samo kombinirano tableto. Novejše raziskave so potrdile, da kombinirana tableta, ki npr. vsebuje amlodipin in atorvastatin v pomembno večjem deležu pri obravnavanih bolnikih omogoči doseganje ciljnih vrednosti kot monoterapija ali ločeno zdravljenje obeh dejavnikov tveganja. Tako so npr. v raziskavi GEMINI ugotovili, da so bile ciljne vrednosti tako holesterola kot arterijskega krvnega tlaka hkrati dosežene v 58% obravnavanih bolnikov.<sup>17</sup>

## Zaključek

Zvečan krvni tlak in hiperholesterolemija se pogosto pojavljata sočasno in predstavljata najpomembnejša dejavnika tveganja za aterosklerotične srčno-žilne zaplete. Najnovejše raziskave so pokazale, da hiperholesterolemija preko različnih mehanizmov spodbuja razvoj arterijske hipertenzije in, da hkratno pojavljanje obeh dejavnikov tveganja bolj poveča tveganje za srčno-žilne zaplete, kot bi bilo pričakovati na osnovi kvarnih učinkov posameznega dejavnika tveganja. Zato je pri obravnavi oseb s hkratnim zvečanjem krvnega tlaka in holesterola pomemben integralen pristop, ki vključuje istočasno obravnavo obeh dejavnikov tveganja. Zlasti se nakazuje učinkovitost zdravljenja bolnikov z zvečanim krvnim tlakom s statini, ki ne vplivajo le na nivo holesterola, temveč tudi znižujejo sistolični in diastolični krvni tlak. Vsako najmanjše zmanjšanje obeh dejavnikov tveganja ima za posledico izdatno zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke. Raziskave in izkušnje zadnjih let so pokazale, da je ciljne vrednosti obeh obravnavanih dejavnikov tveganja možno doseči v veliko večjem odstotku, če bolniku predpišemo kombinirano tableto, kot če ga zdravimo z dvema posamičnima zdraviloma.

## Literatura

1. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001 37: 1256-61.
2. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152: 56-64.

3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
4. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1712-9.
5. Sposito AC. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies *European Heart Journal Supplements.* 2004; 6 (Suppl G): G8-G12.
6. Meyer G, Merval R, Tedgui A. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circ Res* 1996; 79: 532-40.
7. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al. Dyslipidaemia as a predictor of hypertension in middle-aged men. *Eur Heart J* 2008 Oct; 29: 2561-8.
8. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
9. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
11. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149-58.
12. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434-41.
13. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, et al. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol.* 1999; 83: 1497-9, A8.
14. Leibovitz E, Hazanov N, Zimlichman R, et al. Treatment with atorvastatin improves small artery compliance in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1096-8.
15. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2004; 10: 926-32.
16. Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 484-91.
17. Blank R, LaSalle J, Reeves R, et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005; 7: 264-73.





# IZBRANE INFORMACIJE O ZDRAVJU IN KRONIČNIH BOLEZNIH V SLOVENIJI

Daša Moravec-Berger, Darja Lavtar

Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

## Uvod

Spremljanje zdravja in dejavnikov tveganja, dokazovanje vzročnih povezav z izidi in vrednotenje učinkovitosti ukrepov pomeni izziv tako medicinski stroki kot zdravstveni politiki.

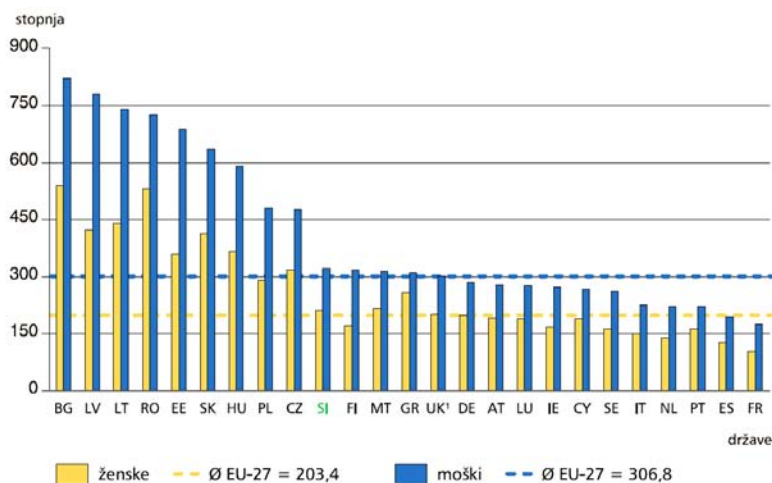
Področje zdravstvenih informacij v EU je zelo obširno in na vsakem tematskem področju posebej je pomembna izbira pravih in primerljivih kazalnikov, za katere je potrebno zagotoviti podatke. Sledi zahtevno vzdrževanje ali vzpostavitev primernih stalnih virov podatkov. Potrebna je sporazumna in izvedljiva metodologija, ki zagotavlja sprejemljivo primerljivost.

Tako imamo dogovorjeni skupni nabor evropskih zdravstvenih kazalnikov z imenom »Kratki seznam ECHI« kot rezultat projektov »European Community Health Indicators«, zdaj pa EU podpira izvedbo pridobivanja podatkov za te kazalnike s tako imenovanim skupnim ukrepom (»joint action«) ECHIM, v katerega so vključene vse države članice. Na področju spremljanja gospodarskega razvoja se kot edini zbirni zdravstveni kazalnik uveljavlja novi strukturni kazalnik Zdrava leta življenja (»Healthy Life Years«).

Od leta 2007 dalje poteka v EU nova samostojna anketa o zdravju (»European Health Interview Survey«), ki jo je Slovenija izvedla med prvimi leta 2007. Do leta 2009 jo je izvedlo 18 držav članic. Drugi val izvedbe v vseh državah je predviden leta 2014.

Številni kazalniki zdravja so javno dostopni v publikacijah, poročilih in na spletnih straneh SZO, EUROSTAT, EU (predvsem EU Programi javnega zdravja), OECD, UNECE, ipd. Vstop do evropskih informacij olajšuje uradni portal Zdravje–EU.<sup>a</sup>

V tem prispevku bo predstavljenih samo nekaj izbranih in razmeroma svežih informacij, ki so najbolj povezane z zvišanim krvnim tlakom, z možgansko kapjo in z drugimi kroničnimi boleznimi.



Slika 1. Standardizirana stopnja umrljivosti zaradi bolezni srca in ožilja na 100.000 prebivalcev po spolu, EU-27, 2006 (vir: Zdravje in zdravstveno varstvo v Sloveniji). Opomba: za Belgijo in Dansko ni podatkov. <sup>1</sup>Podatek je za leto 2005. Vir: Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu>), 17.3.2009

## Primerjava zdravja med državami EU

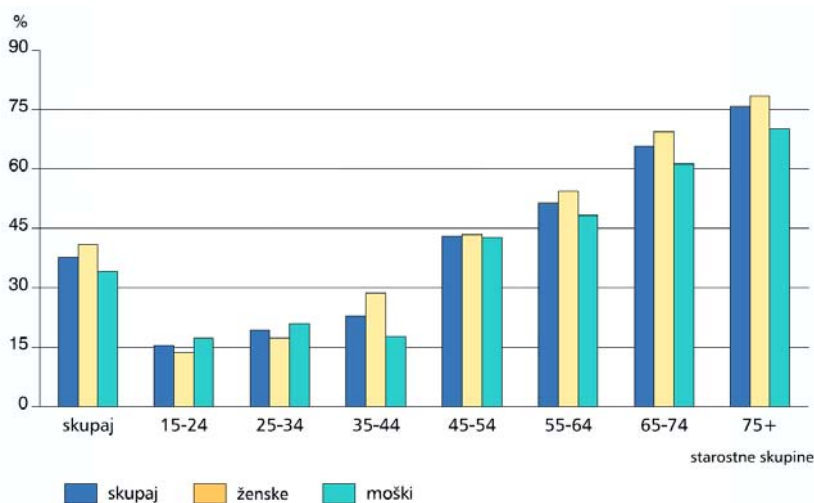
Minimalni nabor rednih informacij o zdravju iz vseh držav članic nam nudi Anкета o življenjskih pogojih (SILC) v okviru Evropskega statističnega sistema (ESS) od leta 2005 dalje. Na teh podatkih temelji novi zbirni kazalnik zdravja Zdrava leta življenja (HLY).

V Sloveniji je delež oseb z zdravstveno težavo oziroma kronično boleznijo višji od povprečja vseh držav EU. Po zadnjih dostopnih podatkih iz ankete SILC iz leta 2007 je 37,6% Slovencev, starih 16 let in več, poročalo, da imajo kronično bolezen, medtem ko je bilo povprečje EU 30,6% .<sup>b</sup>

Delež oseb, ki se počutijo zelo omejene oziroma zelo ovirane pri običajnih aktivnostih zaradi zdravstvenih težav, pa je 7,9% in je skorajda enak povprečju vseh držav EU (7,8%) .<sup>c</sup>

## Primerjava umrljivosti med državami

Po splošni umrljivosti in enako tudi po umrljivosti zaradi bolezni srca in ožilja se Slovenija uvršča na mejo med starimi in novimi članicami EU. Ta meja je skoraj enaka povprečju EU-27 (slika 1).



Slika 2. Osebe z dolgotrajno boleznijo ali dolgotrajno zdravstveno težavo po starostnih skupinah in spolu, Slovenija, 2007 (vir: Zdravje in zdravstveno varstvo v Sloveniji)

## Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007, Slovenija

Slovenija je izvedla prvo Anketo o zdravju in zdravstvenem varstvu po metodologiji EHIS leta 2007.<sup>č</sup> Glavni namen Ankete o zdravju in zdravstvenem varstvu je ugotoviti, kakšno je zdravstveno stanje prebivalcev, kako pogosto uporabljamo različne zdravstvene storitve in kakšen je naš življenjski slog, povezan z zdravjem. Raziskava je zajela odrasle stalne prebivalce Slovenije stare 15 let in več, ki živijo v zasebnih gospodinjstvih (niso institucionalizirani). Prvotna velikost reprezentativnega vzorca je bila 3.400 oseb, odzivnost (stopnja odgovora) je bila 68%. Podatki so bili zbrani na naslovih izbranih oseb z osebnim anketiranjem z vprašalnikom na papirju.

Podatki iz Ankete o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007 prikazujejo splošno zdravstveno stanje prebivalcev Slovenije in prisotnost kroničnih bolezni najprej na isti način kot SILC, nato so dodane še številne podrobnosti o zdravju, boleznih, posledicah bolezni, zdravstvenem varstvu in življenjskem slogu in vplivih okolja.

Splošno zdravstveno stanje in prisotnost bolezni so zelo povezani s starostjo (slika 2).

Rezultati Ankete o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007 kažejo, da 37,6% oseb navaja, da imajo kakšno dolgotrajno bolezen ali dolgotrajno zdravstveno težavo.

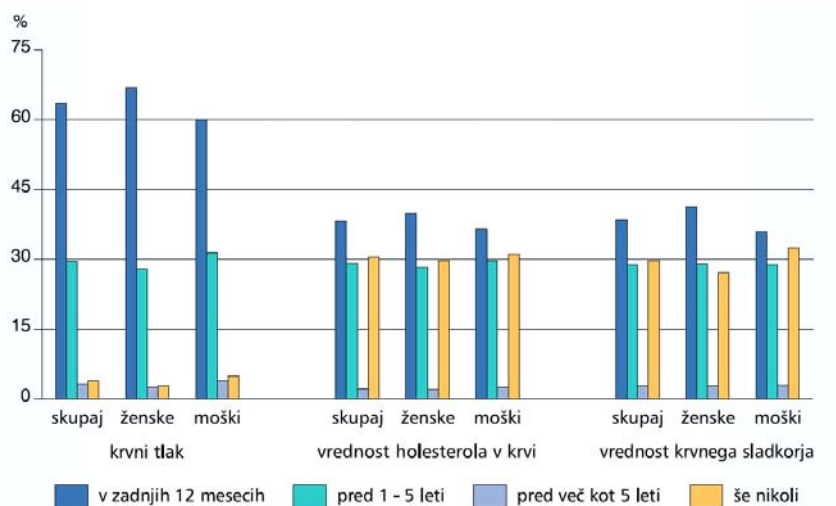
Tabela 1. Osebe, ki imajo, oz. so že kdaj imele navedene bolezni ali bolezenska stanja, Slovenija, 2007 (vir: Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007)

bolezen ali bolezensko stanje	delež oseb (%)
• bolečina v križu ali druga kronična okvara hrbta	40,7
• zvišan krvni tlak (hipertenzija)	26,3
• bolečina v vratu ali druga kronična okvara vratu	20,1
• močan glavobol, migrena	15,7
• alergija, kot npr. rinitis, očesno vnetje, dermatitis, alergija na hrano ali drugo (alergijska oblika astme je izključena)	15,3
• revmatoidni artritis (vnetje sklepov)	12,7
• trajna poškodba ali okvara zaradi posledic nezgode	10,5
• motnje zadrževanja urina, težave z delovanjem sečnega mehurja	9,8
• razjeda želodca ali dvanajstnika (ulkus)	8,4
• osteoartritis (artroza, degenerativne bolezni sklepov)	7,1
• sladkorna bolezen	6,9
• kronični bronhitis, kronična obstruktivna pljučna bolezen, emfizem	6,1
• astma (vključno z alergijsko obliko astme)	6,0
• koronarna srčna bolezen (angina pectoris)	5,3
• kronična tesnoba	4,8
• kronična depresija	4,6
• rak (maligni tumor, vključena tudi levkemija in limfom)	3,8
• druge duševne težave	2,7
• srčni infarkt (miokardni infarkt)	2,4
• možganska kap (možganska krvavitev, možganska tromboza)	1,6
• jetrna ciroza, motnje delovanja jeter	1,4

Anketiranci so bili nadalje vprašani, ali imajo katero od 21 navedenih bolezni oz. bolezenskih stanj. Delež oseb, ki imajo vsaj eno od naštetih bolezni, je 74,3% (tabela 1).

Zvišan krvni tlak ima 26,3% prebivalcev Slovenije, starih 15 let in več, ki živijo v zasebnih gospodinjstvih. Srčni infarkt je doživelo 2,4% oseb, možgansko kap pa 1,6% oseb.

Skoraj polovica (45,6%) prebivalcev je v zadnji dveh tednih jemala zdravila, ki jih je predpisal zdravnik. Med osebami, ki so jemale zdravila, jih je 43,7% jemalo zdravila zaradi zvišanega krvnega tlaka. To pomeni, da je skoraj ena četrtnina vseh prebivalcev starosti 15 let in več v zadnjih dveh tednih pred anketiranjem jemala zdravila zaradi zvišanega krvnega tlaka. Med vsemi osebami, ki so jemale zdravila v zadnjih dveh tednih (45,6%), jih je 12,2% jemalo zdravila zaradi motenj kardiovaskularnega sistema, kot so možganska kap in srčni napad, 18,0% zdravila zaradi zniževanja višine holesterola v krvi in 8,9% zdravila zaradi sladkorne bolezni. Iz odgovorov po posameznih vrstah zdravil lahko ocenimo, da so ljudje, ki so jemali zdravila, jemali povprečno po dve vrsti zdravil.



Slika 3. Osebe, ki jim je zdravstveni delavec že kdaj izmeril krvni tlak, vrednost holesterola in vrednost krvnega sladkorja, glede na čas zadnjega merjenja, po spolu, Slovenija, 2007 (vir: Anкета o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007)

V Sloveniji je večini oseb (93,1%) oziroma skoraj vsem osebam, starim 15 let in več, v zadnjih petih letih že izmeril krvni tlak zdravnik ali zdravstveni delavec. Približno dve tretjini sta imeli v zadnjih petih letih izmerjen tudi holesterol (67,2%) in krvni sladkor (67,4%) (slika 3).

Prehranske in gibalne navade odraža indeks telesne mase, po katerem je prekomerno težkih in debelih skupaj dobra polovica (55,1%) prebivalcev. Delež pretežkih in debelih je veliko večji med moškimi (64,9%) kot med ženskami (45,4%).

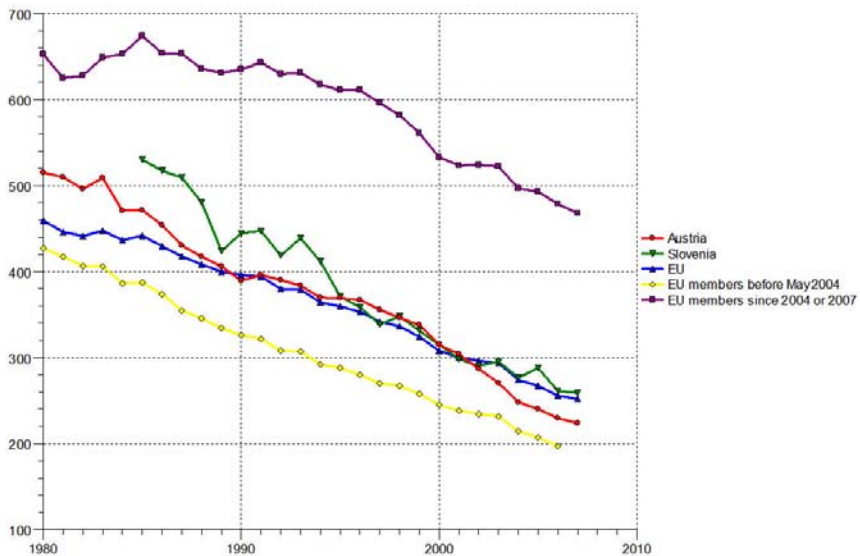
Redno (vsak dan) kadi 18,9% prebivalcev, starih 15 let in več. Petina (20,5%) prebivalcev uživa alkohol vsaj 2- do 3-krat na teden, med moškimi je teh 31,4%, med ženskami pa 8,8%.

## Trendi umrljivosti v Sloveniji

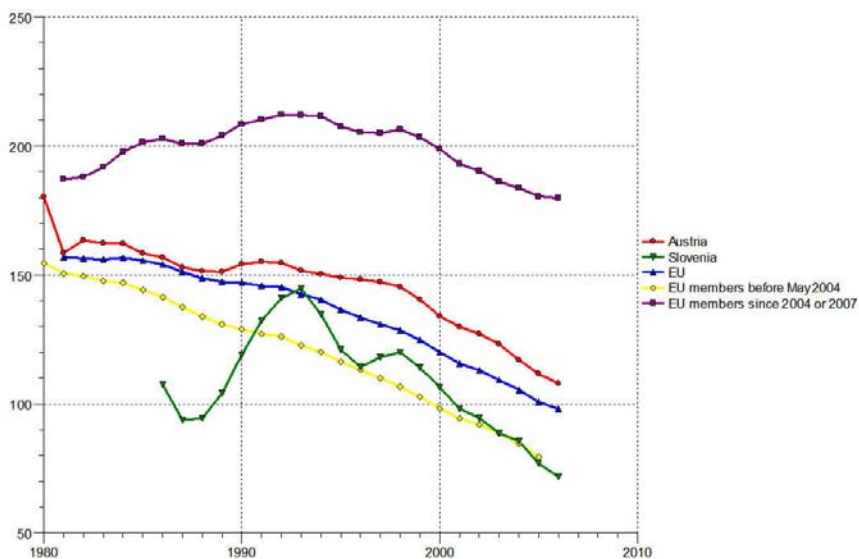
Umrljivost v Sloveniji upada, kar velja za:

- vse vzroke smrti skupaj
- vse bolezni srca in ožilja
- samo ishemično bolezen srca in
- samo bolezni možganskih žil.

Trendi umrljivosti upadajo tudi v starostnem segmentu do 64 let.

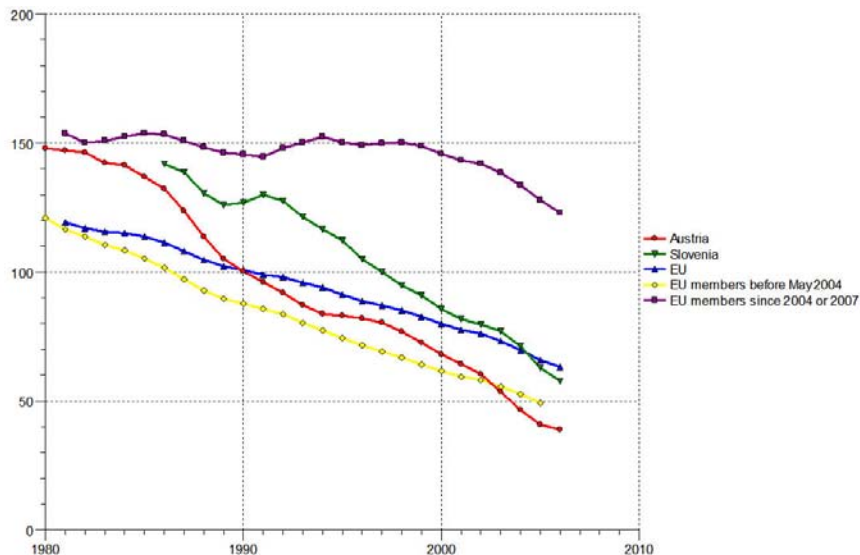


Slika 4. Standardizirana stopnja umrljivosti zaradi bolezni obtočil na 100.000 prebivalcev, EU, 1980-2007 (vir: HFA-DB)



Slika 5. Standardizirana stopnja umrljivosti zaradi ishemične bolezni srca na 100.000 prebivalcev, EU, 1980-2007 (vir: HFA-DB)

Umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja v Sloveniji je dosegla povprečje EU ali celo padla pod povprečje. Prezgodnja umrljivost zaradi ishemične bolezni srca in zaradi bolezni možganskih žil se je v dvajsetih letih izrazito zmanjšala. Žal pa nismo dosegli niti povprečja EU pri umrljivosti zaradi malignih bolezni, čeprav tudi ta umrljivost upada (slike 4–6).



Slika 6. Standardizirana stopnja umrljivosti zaradi možganskožilnih bolezni na 100.000 prebivalcev, EU, 1980-2007 (vir: HFA-DB)

Slovenija poroča podatke tako WHO kot tudi Eurostatu in OECD tudi o hospitalizacijah. Vendar so ti podatki težavnejši za primerjanje držav z različno organizacijo zdravstva. Trendi za Slovenijo kažejo, da stopnja hospitalizacije v zadnjih dvajsetih letih zaradi ishemične bolezni srca precej narašča, stopnja hospitalizacije zaradi bolezni možganskih žil pa se ne spreminja veliko.

## Zaključek

Znanstveno dokazovanje vzročne povezanosti med spremembami zdravja prebivalstva in ukrepi za njegovo izboljšanje bi bilo velik epidemiološki in javno zdravstveni izziv, vendar je izjemno težko zanesljivo dokazati povezanost s posameznim ukrepom, ker na spremembe vedno vpliva veliko med seboj prepletenih okoliščin in dejavnikov. Dolgoročno spremljanje zdravstvenega stanja prebivalstva je zato možno samo z bolj grobimi, a vendar primerljivimi kazalniki ob upoštevanju različnih vplivov širšega konteksta zdravja. Ti kazalniki in primerjava z drugimi državami nam indirektno kaže razmeroma vzpodbudno stanje na področju obvladovanja arterijske hipertenzije in njenih posledic v Sloveniji.

## Priporočena literatura

1. Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007, Inštitut za varovanje zdravja; dostopno na: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=podkategorija&p=178>.
2. Božič, Ana in Zupanič, Tina: Zdravje in zdravstveno varstvo v Sloveniji; Ljubljana: SURS, 2009, dostopno na: [http://www.ivz.si/javne\\_datoteke/datoteke/1757-Zdravje\\_in\\_zdravstveno\\_varstvo.pdf](http://www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/1757-Zdravje_in_zdravstveno_varstvo.pdf).
3. Eurostat (Health); dostopno na: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/introduction>.
4. WHO – European health for all database; dostopno na: <http://data.euro.who.int/hfad/>.

## Spletne povezave

<sup>a</sup>WHO – European health for all database: <http://data.euro.who.int/hfad/>

<sup>a</sup>Eurostat (health):

<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/introduction>

<sup>a</sup>EU – public health: [http://ec.europa.eu/health/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/index_en.htm)

<sup>a</sup>OECD (health):

[http://www.oecd.org/topic/0,3373,en\\_2649\\_37407\\_1\\_1\\_1\\_1\\_37407,00.html](http://www.oecd.org/topic/0,3373,en_2649_37407_1_1_1_1_37407,00.html)

<sup>a</sup>UNECE (statistics): [http://www.unece.org/stats/stats\\_h.htm](http://www.unece.org/stats/stats_h.htm)

<sup>a</sup>Portal Zdravje-EU: [http://ec.europa.eu/health-eu/index\\_sl.htm](http://ec.europa.eu/health-eu/index_sl.htm)

<sup>b</sup>[http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public\\_health/database](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/database)

<sup>c</sup>[http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public\\_health/database](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/database)

<sup>č</sup><http://www.ivz.si/index.php?akcija=podkategorija&p=178>



# PREVENTIVA IN ZDRAVLJENJE AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Bojana Žvan, Matija Zupan

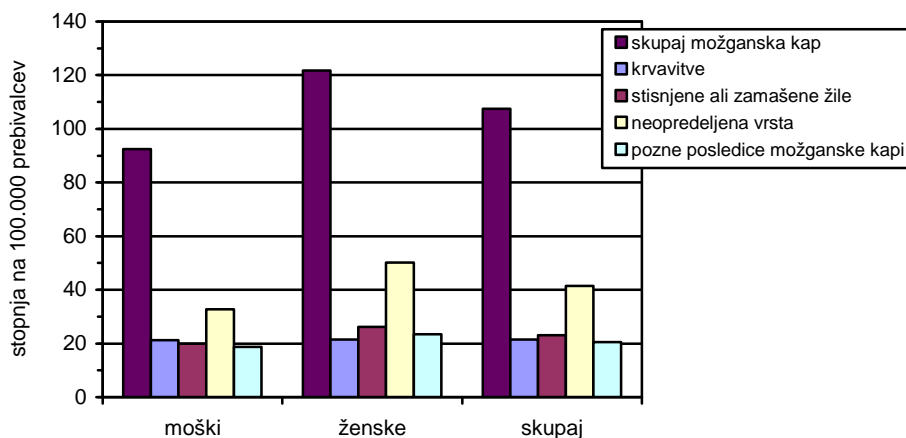
Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2a,  
1000 Ljubljana

## Uvod

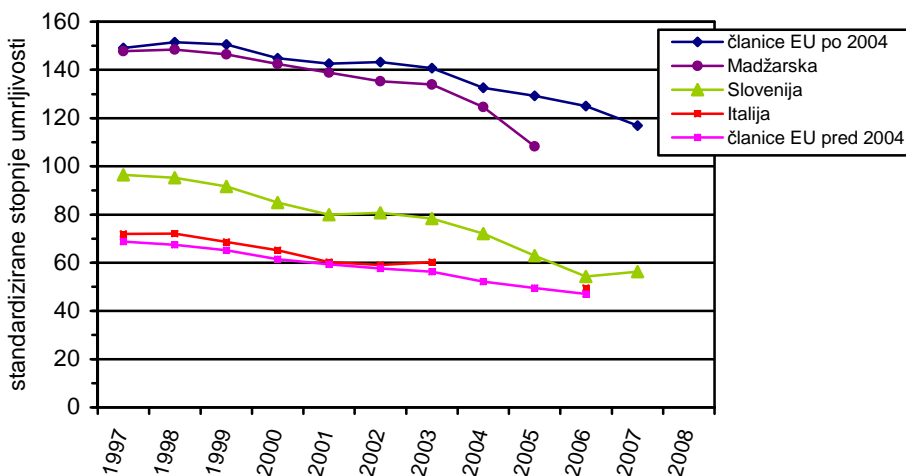
Možganskožilne bolezni so drugi vzrok umrljivosti v svetu in tretji v Evropi, hkrati pa veljajo za vodilni vzrok oviranosti.<sup>1,2</sup> Delež ishemične možganske kapi (IMK) je 75 do 80% vseh oblik možganskih kapi, v Združenih državah Amerike pa celo več kot 90%.<sup>3</sup> Stroški, povezani z možganskožilnimi boleznimi, so med najvišjimi v svetu. Ocenjujejo, da je 20 do 50% ishemičnih možganskih kapi in prehodnih ishemičnih napadov (TIA) posledica zožitve karotidne arterije ali njene zapore.<sup>3,4</sup>

## Epidemiologija možganskožilnih bolezni v Sloveniji

Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja se v Sloveniji v zadnjih letih zdravi zaradi možganskožilnih bolezni okoli 4.400 oseb letno. V Sloveniji zavzema možganska kap tretje mesto po vzroku smrti. Delež možganske kapi znaša okoli 10% vseh smrti in v Sloveniji zavzema tretje mesto kot njihov vzrok. Stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi na 100.000 prebivalcev starih nad 19 let v obdobju 2004–2008 je 107,4, od tega je 121,6 žensk in 92,3 moških (slika 1). V posameznih starostnih skupinah moški umirajo pogosteje kot ženske, razlika pa je najizrazitejša v starosti do 65. leta. Umrlijvost zaradi možganske kapi povsod v svetu in tudi v Sloveniji blago upada. V zadnjih devetih letih se je umrljivost zmanjšala za nekaj manj kot 20%.<sup>5,6</sup> Gibanje starostno standardizirane stopnje umrljivosti zaradi možganske kapi v Sloveniji v primerjavi z Italijo in Madžarsko in dvema skupinama evropskih držav v obdobju 1997 do 2008 kaže zmanjšanje umrljivosti v Sloveniji, ki se približuje rezultatom članic EU pred letom 2004. Umrlijvost v državah EU po letu 2004 in Madžarski je približno trikrat večja v primerjavi s Slovenijo (slika 2).



Slika 1. Stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi na 100.000 prebivalcev starih nad 19 let v obdobju 2004-2008



Slika 2. Gibanje starostno standardizirane stopnje umrljivosti zaradi možganske kapi v Sloveniji v primerjavi z Italijo in Madžarsko in dvema skupinama evropskih držav v obdobju 1997-2008

## Evropske smernice za obravnavo ishemične možganske kapi

Članek predstavlja nove izpopolnjene Evropske smernice za preventivo ishemične možganske kapi in prehodnega ishemičnega napada. Razlika med njima zadnja leta ni več tako pomembna, ker so mnogi preventivni ukrepi namenjeni obema. Po definiciji je ishemična možganska kap skupina nevroloških simptomov in znakov žilnega izvora, ki trajajo več kot 24 ur,

Tabela 1. Razvrstitev dokazov za diagnostična in terapevtska merila<sup>8</sup>

razred	shema diagnostičnih meril	shema terapevtskih meril
razred I	prospektivna raziskava pri širokem spektru oseb, pri katerih uporabljamo definicijo »zlati standard« ob dvojno slepem preverjanju	jasen dokaz, povzet iz dobro izvedenih randomiziranih kontroliranih (kliničnih) raziskav, z dovolj veliko statistično močjo: temelji na multicentričnih raziskavah, metaanalizah izbranih raziskav po kriteriju kakovosti. Podpora iz dobro izvedenih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav z dovolj veliko statistično močjo: temelji na dobro izvedenih raziskavah v enem ali več centrih, metaanalizah z izborom raziskav po kriteriju kakovosti
razred II	prospektivna raziskava pri ozkem spektru oseb ali dobro zasnovana retrospektivna raziskava pri širokem spektru oseb z znano diagnozo (»zlati standard«), ki jih primerjamo s širokim spektrom oseb ob dvojno slepem preverjanju	podpora iz dobro izvedenih kohortnih opazovalnih raziskav: temelji na prospektivnih raziskavah kohort ali registrov, ali metaanalizah kohortnih raziskav
razred III	šodpora iz retrospektivnih raziskav pri ozkem spektru preiskovanih oseb in kontrolne skupine ob dvojno slepem preverjanju.	podpora iz slabo kontroliranih ali nekontroliranih raziskav: ki so randomizirane, vendar z eno ali več napakami, ki lahko vplivajo na rezultat. Podpora iz opazovalnih raziskav z možno napako. Podpora iz serije primerov ali poročil o primerih. Sporen dokaz v prid priporočilu
razred IV	podpora iz nekontroliranih raziskav, serij primerov, posameznih primerov, lasten konsenz izvedenca ali delovne skupine	podpora iz nekontroliranih raziskav, serij primerov, posameznih primerov, lasten konsenz izvedenca ali delovne skupine

Tabela 2. Ravni priporočil<sup>8</sup>

raven A	zahteva vsaj eno prepričljivo raziskavo iz razreda I ali vsaj dve raziskavi razreda II
raven B	zahteva vsaj eno prepričljivo raziskavo iz razreda II ali pridruženo raziskavo razreda III
raven C	zahteva vsaj dve raziskavi razreda III
dobra klinična praksa (DKP)	priporočila temeljijo na izkušnjah skupine, ki razvija smernice. Običajno temelji na dokazih razreda IV, kar pomeni veliko klinično nezanesljivost

prehodni ishemični napad pa skupina žariščnih nevroloških znakov žilnega izvora, ki trajajo manj kot 24 ur.

Smernice so pripravili člani EUSI (»European Stroke Initiative«) in ESO (»European Stroke Organisation«). Prevedene so v štirinajst evropskih jezikov (tabela 1 in 2).<sup>7</sup>

Možganska kap ni samo vodilni vzrok umrljivosti in zbolewnosti v svetu<sup>9</sup> ter prvi vzrok dolgotrajne oviranosti, je tudi drugi vzrok demence, pogost vzrok epilepsije pri starejših in depresije. Med vzhodnimi in zahodnimi evropskimi

**Tabela 3. Nadzor dejavnikov tveganja – priporočila**

- 
- priporočamo redno nadzorovanje krvnega tlaka. Uravnavamo ga s spremembo življenjskega sloga in z zdravili, ki jih izberemo individualno (razred I, raven A) do normalne vrednosti 120/80 mm Hg (razred IV, DKP).  
Za bolnike s povišanim krvnim tlakom (120 do 139/80 do 90 mm Hg), s srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom, sladkorno boleznijo in kronično ledvično odpovedjo priporočamo zdravljenje z zdravili (razred I, raven A).
  - priporočamo redne nadzore krvne glukoze. Uravnavamo jo s spremembo življenjskega sloga in z zdravili, ki jih izberemo individualno (razred IV, raven C).  
Bolnikom s sladkorno boleznijo moramo intenzivno nadzorovati krvni tlak (razred I, raven A). Zanje je priporočljiva vrednost krvnega tlaka <130/80 mm Hg (razred IV, raven C).  
Če je mogoče, uvedemo zaviralce konvertaze angiotenzina ali zaviralce renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (razred I, raven A)
  - priporočamo redne nadzore ravni serumskega holesterola. Uravnavamo ga s spremembo življenjskega sloga (LDL >3,9 mmol/L) (razred IV, raven C) in statini (razred I, raven A)
  - priporočamo opustitev kajenja (razred III, raven B)
  - priporočamo opustitev čezmernega pitja alkohola (razred III, raven B)
  - priporočamo redno telesno dejavnost (razred III, raven B)
  - priporočamo dieto z malo soli in zasičenih maščob, z veliko sadja in zelenjave ter hrano, bogato z vlakninami (razred III, raven B)
  - priporočamo zmanjšanje telesne teže osebam s povečanim indeksom telesne mase (razred III, raven B)
  - ne priporočamo antioksidantov in vitaminskih nadomestkov (razred I, raven A)
  - ne priporočamo hormonskega nadomestnega zdravljenja (razred I, raven A)
- 

**Tabela 4. Protitrombotično zdravljenje v primarni preventivi ishemičnega možganskega dogodka**

- 
- priporočamo majhne odmerke Aspirina za ženske, stare ≥45 let, ki jih ne spremlja tveganje za znotrajmožgansko krvavitev, in če zdravilo dobro prenašajo. Učinek je majhen (razred I, raven A)
  - priporočamo majhne odmerke Aspirina za moške kot primarno preventivo miokardnega infarkta. Zdravilo ne zmanjša tveganja za ishemično možgansko kap (razred I, raven A)
  - ne priporočamo drugih protiagregacijskih zdravil za primarno preventivo možganske kapi (razred IV, DKP)
  - lahko priporočimo Aspirin bolnikom z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, starim med 65 do 75 let, brez drugih dejavnikov tveganja (razred I, raven A)
  - priporočamo Aspirin ali protikoagulacijsko zdravljenje (INR 2,0 do 3,0), če ni kontraindikacij, in sicer bolnikom z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, starejšim od 75 let, ali mlajšim, ki imajo tudi druge dejavnike tveganja: povišan krvni tlak, disfunkcijo levega prekata ali sladkorno bolezen (razred I, raven A)
  - priporočamo, naj bolniki z atrijsko fibrilacijo, ki ne morejo prejemati protikoagulacijskih zdravil, prejemajo Aspirin (razred I, raven A)
  - priporočamo, naj bolniki z atrijsko fibrilacijo, ki imajo mehansko umetno srčno zaklopko, dolgotrajno prejemajo protikoagulacijska zdravila (INR 2,0 do 3,0) (razred II, raven B)
  - priporočamo majhne odmerke Aspirina bolnikom z nesimptomatično zožitvijo notranje karotidne arterije >50 % (razred II, raven B)
- 

državami so še vedno velike razlike v incidenci in prevalenci možganske kapi. Do teh razlik prihaja zaradi večje pojavnosti arterijske hipertenzije in drugih dejavnikov tveganja v državah Vzhodne Evrope.<sup>10-12</sup>

## Primarna preventiva

Namen primarne preventive je zmanjšati tveganje za možgansko kap pri nesimptomatičnih osebah (tabele 3–5).

**Tabela 5. Priporočila o karotidni trombandarterektomiji in angioplastiki**

- ne priporočamo karotidne trombandarterektomije nesimptomatičnim bolnikom s pomembno zožitvijo notranje karotidne arterije (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial – NASCET 60–99%), razen pri bolnikih z velikim tveganjem za možgansko kap (razred I, raven C)
- ne priporočamo karotidne angioplastike z vstavljenjo žilno opornico ali brez nje za nesimptomatične bolnike, ki imajo pomembno zožitev notranje karotidne arterije (razred IV, DKP)
- priporočamo Aspirin pred trombandarterektomijo in po njej (razred I, raven A)

**Tabela 6. Nadzor dejavnikov tveganja pri sekundarni preventivi**

- priporočamo redno nadzorovanje krvnega tlaka. Znižujemo ga po akutnem obdobju možganske kapi, tudi pri bolnikih z normalno vrednostjo krvnega tlaka (razred I, raven A)
- priporočamo redne nadzore krvne glukoze. Uravnavamo jo s spremembo življenjskega sloga in z zdravili, ki jih izberemo individualno (razred IV, DKP).  
Priporočamo zdravljenje s pioglitazonom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki ne potrebujejo insulina (razred III, raven B)
- priporočamo zdravljenje s statini za bolnike, ki niso doživeli možganske kapi zaradi srčne embolije (razred I, raven A)
- priporočamo opustitev kajenja (razred III, raven C)
- priporočamo opustitev čezmernega pitja alkohola (razred IV, DKP)
- priporočamo redno telesno dejavnost (razred IV, DKP)
- priporočamo dieto z malo soli in zasičenih maščob, z veliko sadja in zelenjave ter hrano, bogato z vlakninami (razred IV, DKP)
- priporočamo zmanjšanje telesne teže in redukcijsko dieto za osebe s povečanim indeksom telesne mase (razred IV, raven C)
- ne priporočamo antioksidantov in vitaminskih nadomestkov (razred I, raven A)
- ne priporočamo hormonskega nadomestnega zdravljenja (razred I, raven A)
- priporočamo zdravljenje motenj spanja, kot je obstruktivna apneja, z metodo dihanja s pozitivnim tlakom (razred III, DKP)
- priporočamo endovaskularno zapiranje odprtega ovalnega okna pri bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo in odprtih ovalnim oknom z velikim tveganjem za možgansko kap (razred IV, DKP)

**Tabela 7. Protitrombotično zdravljenje v sekundarni preventivi ishemičnega možganskožilnega dogodka**

- priporočamo protitrombotično zdravljenje (Razred I, Raven A).
- bolnikom, ki ne zahtevajo protikoagulacijskega zdravljenja, priporočamo protiagregacijska zdravila (razred I, raven A).  
Priporočamo kombinacijo Aspirina in dipiridamola, ali samo klopido-grel. Namesto omenjenih zdravil lahko uporabimo samo Aspirin ali triflusal (razred I, raven A)
- ne priporočamo kombinacije Aspirina in klopido-grela. Izjema so bolniki s specifičnimi indikacijami, kot so: nestabilna angina pectoris, miokardni infarkt brez zobca Q ali nedavna angioplastika z vstavitvijo žilne opornice. Zdravila dajemo do 9 mesecev po ishemičnem dogodku (razred I, raven A)
- priporočamo, da pri bolnikih z vnovičnim ishemičnim možganskim dogodkom in kljub protiagregacijskemu zdravljenju ponovimo diagnostične preiskave ter ponovno preverimo dejavnike tveganja za možgansko kap (razred IV, DKP)
- za bolnike z atrijsko fibrilacijo po ishemični možganski kapi priporočamo oralna protikoagulacijska zdravila (INR 2,0-3,0) (razred I, raven A).  
Oralnih protikoagulacijskih zdravil ne priporočamo za bolnike s sočasnimi boleznimi, kot so epileptični napadi, neustreznost zdravila, nekontrolirana epilepsija ali krvavitve iz prebavil (razred III, raven C).  
Samo visoka starost ni kontraindikacija za oralno protikoagulacijsko zdravljenje (razred I, raven A)

**Tabela 8. Karotidna trombendarerektomija in angioplastika**

- bolnikom s 70- do 99-odstotno zožitvijo notranje karotidne arterije priporočamo karotidno trombendarerektomijo (razred I, raven A).  
Karotidna trombendarerektomija mora biti izvedena v centrih s perioperativno stopnjo zapletov (vse možganske kapi in smrt) < 6% (razred I, raven A)
- priporočamo karotidno trombendarerektomijo, kolikor je mogoče hitro po možganskem ishemičnem dogodku; če je mogoče, že znotraj dveh tednov (razred II, raven B)
- pri nekaterih bolnikih s 50- do 69-odstotno zožitvijo priporočamo karotidno trombendarerektomijo; to so moški z nedavnimi hemisfernimi ishemičnimi dogodki (razred III, raven C).  
Trombendarerektomijo pri 50- do 69-odstotni zožitvi lahko izvedejo le v centrih s perioperativno stopnjo zapletov (vse možganske kapi in smrt) <3% (razred I, raven A)
- karotidne trombendarerektomije pri bolnikih z <50-odstotno zožitvijo ne priporočamo (razred I, raven A)
- priporočamo protiagregacijska zdravila pred trombendarerektomijo in po njej (razred I, raven A)
- karotidno angioplastiko brez vstavitve žilne opornice ali z njo priporočamo le za izbrane bolnike (razred I, raven A). To so bolniki, ki imajo hudo simptomatično karotidno zožitvijo, kontraindikacijo za trombendarerektomijo, kirurško nedosegljivo mesto zožitve, ponovno zožitev po trombendarerektomiji ali postiradiacijsko karotidno zožitev (razred IV, DKP)
- priporočamo kombinacijo protiagregacijskih zdravil Aspirin + klopidogrel pred karotidno angioplastiko z vstavitvijo žilne opornice in vsaj en mesec po njej (razred IV, DKP)
- endovaskularno zdravljenje lahko izvedemo pri bolnikih s simptomatično znotrajlobansko zožitvijo (razred IV, DKP)

## **Sekundarna preventiva**

Namen sekundarne preventive je zmanjšati tveganje za vnovični možganski ishemični dogodek. Osebe, ki so preživele prehodni ishemični napad ali ishemično možgansko kap, ogroža ponovni ishemični možganski dogodek, ki močno poveča umrljivost in oviranost (tabele 6–8).

## **Obravnavanje bolnika z akutno ishemično možgansko kapjo**

Danes je zdravljenje s trombolizo edini način zdravljenja bolnikov z akutno IMK. Koncept »Čas so možgani« pomeni, da sodi možganska kap med urgentna stanja v medicini. Zato moramo strokovnjaki s področja možgansko-žilnih bolezni vse moči usmeriti v implementacijo prepoznavanja znakov in simptomov akutne možganske kapi tako širše laične kot strokovne javnosti. V tabeli 6 so predstavljene nove smernice zdravljenja akutne IMK s trombolizo, ki jih je januarja 2009 sprejel izvršni odbor ESO<sup>13</sup> (tabela 9 in 10).

## **Sklep**

Primarna in sekundarna preventiva pomembno zmanjšata oviranost in umrljivost zaradi ishemičnega možganskega dogodka. Tudi zgodnja obravnavanje bolnikov, ki so doživeli prehodni ishemični napad ali manjšo ishemično možgansko kap,

Tabela 9. Zdravljenje akutne ishemične možganske kapi s trombolizo.<sup>13</sup> rtPA - rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

- trombolizo z intravensko aplikacijo rtPA (0,9 mg/kg telesne mase, maksimalno 90 mg, 10% odmerka v bolusu, ki mu sledi 60-minutna infuzija), priporočamo v času znotraj 4,5 ur po nastopu ishemične možganske kapi (razred I, raven A)
- uporaba večmodalnih slikovnih kriterijev je lahko koristna pri izbiri ustreznih bolnikov za trombolizo, ni pa priporočljiva v rutinski klinični praksi (razred III, raven C)
- pred začetkom trombolize je potrebno znižati krvni tlak <185/110 mm Hg (razred IV, DKP)
- trombolizo lahko izvedemo pri bolnikih z epileptičnim napadom ob nastopu ishemične možganske kapi, če presodimo, da je nevrološka okvara posledica akutne ishemije možganov (razred IV, DKP)
- trombolizo z rtPA priporočamo pri izbranih bolnikih, mlajših od 18 let ali starejših od 80 let, čeprav to še ni vključeno med evropske indikacije za uporabo rtPA (razred III, raven C)
- intraarterijsko zdravljenje akutne zapore srednje možganske arterije v času znotraj 6 ur po nastopu ishemične možganske kapi priporočamo kot možnost (razred II, raven B)
- intraarterijsko trombolizo pri akutni zapori bazilarne arterije priporočamo pri izbranih bolnikih (razred III, raven B)
- intravenska tromboliza pri zapori bazilarne arterije je sprejemljiva možnost tudi po času, daljšem od 3 ur od nastopa ishemične možganske kapi (razred III, raven B)
- priporočamo uvedbo aspirina (začetni odmerek 160 do 325 mg) znotraj 48 ur po nastopu akutne ishemične možganske kapi (razred I, raven A)
- če načrtujemo ali izvedemo trombolitično zdravljenje, odsvetujemo aspirin in druga protitrombotična zdravila v prvih 24 urah po dogodku (razred IV, DKP)
- ne priporočamo drugih protitrombotičnih zdravil, bodisi posamično ali v kombinaciji, v času razvoja akutne ishemične možganske kapi (razred III, raven C)
- ne priporočamo aplikacije inhibitorjev glikoproteinskih receptorjev IIb-IIIa (razred I, raven A)
- ne priporočamo zgodnje aplikacije nefrakcioniranega nizkomolekularnega heparina ali heparinoidov (razred I, raven A)
- ne priporočamo zdravljenja bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo z nevroprotektivnimi sredstvi (razred I, raven A)

Tabela 10. Enota za možgansko kap in služba za obravnavo možganske kapi

- priporočamo, da je treba vse bolnike z možgansko kapjo zdraviti v enoti za možgansko kap (razred I, raven A)
- priporočljivo je, da bi vsi bolniki z akutno možgansko kapjo imeli dostop do visokotehnološke medicinske in kirurške oskrbe (razred III, raven B)
- priporočamo razvoj kliničnih povezav, vključno s telemedicino, z dostopom do visokotehnološke medicinske in kirurške oskrbe (razred II, raven B)

pomembno zmanjša vnovični pojav ishemičnega možganskega dogodka, saj povprečno za 80% zmanjša tveganje za ponovno kap.<sup>14</sup> Raziskave, ki bodo bolnike po ishemičnem možganskem dogodku spremljale daljše obdobje, so nujne. Nadvse pa je pomembno tudi neprestano izobraževanje vseh ljudi o možnostih zdravljenja akutne oblike obeh obravnavanih boleznih ter o veliki koristi preventive, hitrega prepoznavanja bolezenskih znakov in hitrega ukrepanja.

## Literatura

1. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The Global Stroke Initiative. Lancet 2004; 3: 391-3.

2. Kings College London, European Register of Stroke (EROS). <http://www.ktl.fi/eros>. 2005.
3. Khaw KT. Epidemiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996; 61: 333-8.
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
5. Šelb Šemrl J. Epidemiološki podatki o možganski kapi v Sloveniji. V: Žvan B, Bobnar Najžer E, ur. Spoznajmo in preprečimo možgansko kap. Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije: Ljubljana, 2006: 38-43.
6. Šelb J. Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji. V: Fras Z, Kenda MF, Žvan B, ur. 15. kardiološki dnevi. Srce in možgani. Zbornik prispevkov. Združenje kardiologov Slovenije: Ljubljana, 2007: 10-2.
7. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
8. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol*, 2004; 11: 577-81.
9. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
10. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000; 7: 5-10.
11. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of eventrate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773-83.
12. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2003; 2: 89-98.
13. [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO\\_Extended\\_Thrombolysis\\_KSU.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Extended_Thrombolysis_KSU.pdf)
14. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370:1432-42.



# ALI JE ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE PRI ŽENSKI DRUGAČNO KOT PRI MOŠKEM?

Jana Brguljan-Hitij

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

## Uvod

Človeški svet je razdeljen na dva velika pola, ženski in moški pol, ki verjetno ne bi mogla obstajati drug brez drugega, hkrati pa se med seboj močno razlikujeta. Velikokrat razmišljamo o enakosti in različnosti med spoloma. Emancipacija ženske, matriarhat ali patriarhat so stanja, ki so se skozi čas civilizacije spreminjala. V sedanjem času je ženska vedno bolj obremenjena. Navadno skrbi za dom in družino, ob tem pa je v zadnjem času vedno bolj prisotna tudi na najbolj zahtevnih delovnih mestih. Kaj ta različnost v načinu življenja poleg razlike v fizionomiji in fiziologiji pomeni za razvoj in zdravljenje arterijske hipertenzije pri ženskah?

V Sloveniji je glede na zadnje podatke 2.032.362 prebivalcev, od tega 1.028.417 žensk in 1.003.945 moških. Kaj pa naša življenjska doba? Glede na zadnje podatke je povprečna življenjska doba za moške 74,5 let in za ženske 82 let. Ob tem dejstvu pa ne moremo mimo vsaj kratkega pogleda na zdravniško srenjo. Zamislila sem se nad podatkom, ko sem prejela vabilo na sestanek kjer je bilo zapisano, da je povprečna življenjska doba zdravnic 56 let?

## Ženske in srčno-žilne bolezni

Ko se odločamo o načinu zdravljenja, se vedno vprašamo ali imamo kakšne z dokazi podprte podatke. Po pregledu literature, ki je na voljo, bi lahko zaključevali, da je v študije vključenih navadno manj žensk kot moških. Za to je verjetno več razlogov; vpliv menstrualnega ciklusa je navadno velik in se mu zato raziskovalci raje izognejo. Dejstva ostajajo enaka in to je, da nimamo veliko podatkov na voljo, na osnovi katerih bi lahko zadovoljivo odgovorili na vprašanje v naslovu. Če gledamo ženske in celotna srčno-žilne bolezni (SŽB), bi lahko rekli, da se število SŽB po 50. letu pri ženskah poveča, pred tem pa so ženske manj ogrožene, vendar pa je izhod obolenja pri ženski v primerjavi z moškimi v takratnem obdobju slabši.<sup>1</sup> Več je možnih hipotetičnih odgovorov

zakaj je temu tako. Od tega, da imajo ženske manjše arterije, da so žilni plaki, ki se pojavijo bolj difuzni in bolj ranljivi. Specifičnost bolečine ob pojavu akutnega srčne dogajanja in specifičnost kardiovaskularnih testiranj je pri ženskah manjša in zato je verjetno tudi izhod boleznih slabši.

## **Epidemiološki podatki**

Ob pregledovanju svetovnih epidemioloških podatkov lahko opazimo ti. hipertenzivni paradoks, in sicer kljub izboljšanju in razvoju antihipertenzivne terapije, se ozaveščenost in stopnja zdravljenih bolnikov s hipertenzijo ni preveč spremenila. Glede na ameriške podatke se okoli 28% Američanov ne zaveda, da ima povišan krvni tlak, 39% jih ne prejema terapije in 65% nima urejenega krvnega tlaka.<sup>2</sup>

V Evropi, vezano na spol, je stanje približno takšno kot je bilo opisano velikem evropskem IMMIDIET projektu, in sicer, da je 24,4% populacije hipertenzivne, 26% ljudi se ni zavedalo visokega krvnega tlaka, moški so v primerjavi z ženskami pogosteje razvili hipertenzijo (29,4% v primerjavi z 19,5%), večji odstotek žensk v primerjavi z moškimi pa je bil zdravljen (49,8% v primerjavi z 28,9%).<sup>3</sup>

Že delovni vsakdan nam kaže, da je hipertenzije manj pri ženskah pred 50. letom, ni pa jasno, kaj se dogaja kasneje, ko se pri obeh spolih pojavi hipertenzija. Ena izmed raziskav kaže na to, da je življenjska doba krajša za bolnike s hipertenzijo, ni pa videti velike razlike med moškim, ko to ocenjujejo na 5,1 let in ženskami 4,9 let.<sup>4</sup> To so podatki, ki kažejo na to, da je potrebno hipertenzijo čim hitreje odkriti in zdraviti.

Življenjski cikel ženske bi lahko razdelili na več faz: otroštvo do pubertete, sledi rodno obdobje in končno menopavza. Ko se zamislimo nad to razdelitvijo, vidimo, da je tesno povezana z hormonskim statusom ženske. Glede na to, da se s zdravljenjem otrok do 18. leta navadno ukvarjajo pediatri, bi se bolj osredotočili na zadnji dve fazi ženskega ciklusa življenja.

V ambulantni se za časa rodne obdobja srečujemo z dvema problemoma. Eden je uporaba kontracepcijskih tablet in hipertenzija drugi pa nosečnost in hipertenzija.

## Kontracepcija in hipertenzija

Načinov kontracepcije je več, vendar pa je najbolj zanesljiva v preprečevanju nosečnosti še vedno hormonska kontracepcija. Ni povsem jasno, zakaj obstaja hormonska kontracepcija le za ženske, ampak do danes so v splošni uporabi le kontracepcijske tablete (KcT) za ženske. Le te imajo seveda poleg pozitivnega delovanja v smislu preprečevanja neželene nosečnosti tudi druge negativne sistemske učinke. Eden izmed njih je tudi vpliv na krvni tlak, ki se lahko ob jemanju tablet poviša. Ugotavljajo, da je pomembno razmerje estrogen/progesteron, ki ga tableta vsebuje. Glede vpliva na krvni tlak so boljše tablete, ki vsebujejo progesteron in čim manj ali nič estrogena. Tudi na slovenskem tržišču je sedaj dosegljiva ena izmed takšnih tablet in to je »Cerazette«. Če pri ženski odkrijemo porast krvnega tlaka ob jemanju KcT, ji tablete najprej ukinemo, da ugotovimo ali gre za porast povezan z jemanjem KcT, ali obstaja drug vzrok povišanju krvnega tlaka. Ko ugotovimo vzrok in če ženska še vedno želi jemati KcT, ji skušamo predpisati preparat, ki vsebuje le progesteron.

## Nosečnost in hipertenzija

Nosečnost je posebno stanje v življenjskem obdobju ženske. Zaviralci renin-angiotenzinskega sistema niso primerna zdravila za obdobje, ko se ženska odloči, da bo zanosila, in seveda so med nosečnostjo in med časom dojenja kontraindicirani. V času nosečnosti je prvi izbor zdravil centralno delujoče zdravilo metildopa, nato nifedipin kot kalcijev antagonist, manj primerni so beta blokatorji, diuretiki.

## Ženske in hipertenzija

V vmesnem času med zgoraj opisanima obdobjema je zdravljenje hipertenzije enako kot pri moških. Meta analiza podatkov dobljenih z »Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration« je analizirala dobrobit antihipertenzivne terapije pri moških in ženskah. Ugotovili so, da je bilo znižanje krvnega tlaka in zmanjšanje pogostnosti srčno-žilnih dogodkov enako pri obeh spolih in niso našli razlik v odzivnosti na različne skupine antihipertenzivov glede na spol.<sup>5</sup>

Veljajo ista načela za izbor prvega zdravila in kombinacijskega zdravljenja kot so že zapisana v smernicah za zdravljenje povišanega krvnega tlaka.

Moje osebne izkušnje kažejo le, da je večkrat potrebno uporabiti beta zaviralec, če ima ženska visoko srčno frekvenco v mirovanju in že majhni odmerki lahko zelo hitro normalizirajo krvni tlak, ki do takrat ni bil dobro urejen.

## Zaključek

Primanjkuje raziskav, ki bi pojasnjevale povezavo žensk s srčno-žilnimi obolenji in razlagale razliko med spoloma. Vedno je priporočljivo obdelovati podatke pridobljene v raziskavah ločeno za ženske in moške in na ta način pridobiti podatke o morebitni razliki med obema spoloma.

Dobrobit in odzivnost na antihipertenzivna zdravila je enaka tako pri moških kot pri ženskah. Posebna obdobja v življenju žensk pa določajo tudi specifično zdravljenje hipertenzije pri njih za vsako obdobje posebej.<sup>6,7</sup>

## Literatura

1. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2619-23.
2. Chobanian AV. The Hypertension paradox – More Uncontrolled Disease despite Improved Therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878-87.
3. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, et al. on behalf of European Collaborative Group of the IMMIDIET project: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction – the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens* 2008; 26: 2303-11.
4. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005; 46: 280-6.
5. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2669-80.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
7. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349-63.

# **HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE? »PRO ET CONTRA« V SMISLU PREVENTIVE SRČNO-ŽILNIH ZAPLETOV**

Barbara Gužič Salobir

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

## **Hormonsko nadomestno zdravljenje v pomenopavzi**

Pomenopavzno obdobje je obdobje po zadnji menstruaciji. Za to obdobje so značilne številne telesne, duševne in socialno družbene spremembe, ki lahko pomembno vplivajo na zdravje in kvaliteto življenja. Problem ni zanemarljiv, saj se življenjska doba podaljšuje. Podatki za našo državo leta 2006 kažejo, da je bilo v Sloveniji 392.587 žensk, starejših od 50 let, kar je 38,4% ženske populacije oziroma 19,5% celotnega prebivalstva. Ženske preživijo povprečno tretjino življenja v pomenopavzi. Pogosto imajo težave zaradi vazomotorne nestabilnosti (v obliki navalov vročine v glavo, zardevanja, znojenja, lahko tudi palpitacij, mrazenja, tesnobe), urogenitalnih motenj zaradi vaginalne atrofije, psihosomatskih motenj (razdražljivost, depresija), gastrointestinalnih motenj (driske, obstipacije, napenjanje) in mišično-skeletnih motenj (bolečine v sklepih in kosteh).

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za lajšanje težav v pomenopavzi so pričeli uporabljati leta 1940, ko so iz urina nosečnic izolirali estrogen, ki je vseboval pretežno estriol-glukuronid. Ugotovili so pomembno izboljšanje vazomotorične nestabilnosti in urogenitalne atrofije. Po nekaj letih široke uporabe pa so ugotovili, da se pri uporabnicah monoterapije z estrogeni pomembno poveča tveganje za karcinom endometrija. Zato lahko monoterapijo predpišemo le ženskam po histerektomiji, pri ženskah z uterusom pa je potrebno kombinirano HNZ z estrogeni in progestageni. V Evropi je registriranih več kot 80 različnih pripravkov HNZ, v Sloveniji jih imamo trenutno na voljo 34.

## **Hormonsko nadomestno zdravljenje v preventivi srčno-žilnih zapletov: Pro**

Znano je, da ženske v rodnem obdobju redko obolijo ali umrejo zaradi ishemične bolezni srca ali možgansko-žilne bolezni. V pomenopavzi pa se tveganje močno

poveča, kar pripisujejo pomanjkanju ženskih spolnih hormonov. Ta učinek je najbolj izrazit pri ženskah s prezgodnjo menopavzo, pri katerih se tveganje za bolezni srca in ožilja poveča kar za 7-krat v primerjavi s premenopavzalnimi sovrstnicami. Menopavza negativno vpliva na številne dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. V obsežni epidemiološki raziskavi so ugotovili, da je v pomenopavzi pogostejša prisotna arterijska hipertenzija, prekomerna telesna teža, zvečana raven celotnega holesterola, holesterola v lipoproteinih majhne gostote (LDL) in trigliceridov ter nekoliko zmanjšana raven holesterola v lipoproteinih velike gostote (HDL). Razlik v kajenju in telesni aktivnosti ni bilo. V pomenopavzi se poveča kopičenje maščobe v predelu trebuha, kar vodi v nastanek centralne oz. androidne debelosti, zvečana je rezistenca na insulin. V številnih bazičnih raziskavah na poskusnih živalih so ugotovili, da HNZ po kirurški menopavzi ščiti pred nastankom ateroskleroze. Pri ženskah so potrdili, da HNZ ugodno deluje na različne dejavnike tveganja. Vpliv HNZ na lipide je odvisen od vrste, odmerka in načina aplikacije zdravila. Estrogeni v tabletah znižujejo koncentracijo celotnega holesterola za do 10% in LDL holesterola za 10 do 20% ter zvečajo koncentracijo HDL holesterola za 10 do 20% in trigliceridov za 30 do 80%. Učinek estrogenov v transdermalni obliki na lipide je manj izražen. Poleg kvantitativnih učinkov so ob estrogenih dokazali tudi kvalitativne učinke – zmanjšajo oksidativno spreminjanje LDL holesterola in njihovo prestopanje v žilno steno. Učinki progestagenov so nasprotni učinkom estrogenov, vendar je njihova izraženost odvisna od vrste pregestagena (androgenosti), odmerka in načina aplikacije. Kljub zmanjšanju ugodnega vpliva na lipide biološki pomen dodanih progestagenov ni dokončno razjasnjen. V raziskavah na živalskih modelih so dokazali antiaterogeni učinek tudi po nadomeščanju androgenov, kar je vodilo v domneve, da so v zaščiti morda pomembnejši neposredni učinki na arterijsko žilno steno. HNZ vpliva tudi na presnovo krvnega sladkorja in insulina. 17-beta-estradiol v obliki tablet zmanjša rezistenco na insulin, česar pri transdermalnem nadomeščanju niso zasledili. Progestageni lahko (odvisno od vrste, odmerka in aplikacije) ta učinek zmanjšajo ali pa so nevtralni. Novejše raziskave so potrdile, da estrogeni ugodno vplivajo na arterijsko žilno steno, izboljšajo delovanje endotelija. Zaradi ugodnih vplivov HNZ na dejavnike tveganja za aterosklerozo so številni strokovnjaki sklepali, da HNZ zmanjša obolenost zaradi srčno-žilnih bolezni. To hipotezo so potrjevali rezultati številnih obsežnih epidemioloških raziskav, kjer so ugotovili za 35 do 50% zmanjšano tveganje za ishemično bolezen srca pri uporabnicah HNZ.

## **Hormonsko nadomestno zdravljenje v preventivi srčno-žilnih zapletov: Contra**

Izsledki dveh velikih randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih raziskav, kjer so proučevali vpliv HNZ na zaplete srčno-žilnih bolezni in umrljivost, so močno presenetili strokovno in laično javnost. Leta 1998 so objavili raziskavo HERS («Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study»), v katero so vključili 2.763 bolnic povprečne starosti 66,7 let z znano koronarno boleznijo. Po 4 letih zdravljenja s kombinacijo konjugiranih konjskih estrogenov in medroksiprogesteron acetatom niso ugotovili razlik v številu akutnih koronarnih dogodkov v primerjavi s placebom. V prvih letih HNZ so opažali celo večje število akutnih koronarnih dogodkov, kasneje pa jih je bilo v primerjavi s placebom manj. V raziskavi WHI («Women's Health Initiative») so uporabili isto vrsto HNZ pri 16.608 ženskah povprečne starosti 63,2 let, brez znane srčno-žilne bolezni, vendar s številnimi dejavniki tveganja zanjo. Raziskavo so zaključili predčasno po povprečnem opazovalnem obdobju 5,2 let, v katerem so pri uporabnicah HNZ ugotovili za 29% več srčno-žilnih zapletov (več je bilo neusodnih srčnih infarktov, ni pa bilo razlik v srčno-žilni umrljivosti). Ko so rezultate izrazili v absolutnih številkah, so navedli po 1 letu HNZ 37 srčno-žilnih zapletov pri 10.000 uporabnicah HNZ in 30 srčno-žilnih zapletov pri 10.000 uporabnicah placeba. Učinek monoterapije s konjugiranimi konjskimi estrogeni so preverili v drugem delu raziskave WHI pri 10.739 ženskah po histerektomiji. Po 6,8 letih so ugotovili za 9% manj srčno-žilnih zapletov, kar ni bilo statistično pomembno (v 1 letu HNZ 49 zapletov pri 10.000 uporabnicah HNZ in 54 zapletov pri 10.000 uporabnicah placeba). Kakšni so razlogi za nepričakovane negativne rezultate? Epidemiologi so pogosto poudarjali, da pri opazovalnih raziskavah ne moremo zanesljivo izključiti možnosti pristranosti, saj so pri uporabnicah HNZ v teh raziskavah ugotavljali manjše pojavljanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni in večjo ozaveščenost o zdravem življenjskem slogu v primerjavi z neuporabnicami. Vprašljiva je tudi ustreznost primerjalne skupine – v tem primeru neuporabnic HNZ. Izračunali so, da se zaščitni učinek HNZ na srčno-žilne bolezni pomembno zmanjša (iz 33%, ko uporabnice HNZ primerjamo z neuporabnicami na 18%, ko uporabnice primerjamo z ženskami, ki so imele HNZ v preteklosti in so morda bolj podobne uporabnicam po življenjskem slogu, dejavnikih tveganja, drugih socialno-ekonomskih dejavnikih in dostopnosti do zdravstvene oskrbe). Med drugimi možnimi razlogi za te rezultate so navajali možnost zgodnjega prokoagulacijskega in provnetnega negativnega učinka HNZ, kar lahko povzroči

akutne zaplete pri napredovali aterosklerozi, izbiro medroksiprogesteron acetata, ki ima veliko estrogenom nasprotnih učinkov ter možnost prevelikega odmerka HNZ pri starejših ženskah, pri katerih je od nastopa menopavze minilo že vrsto let. Dodatne analize WHI po starostnih skupinah in trajanju pomenopavze govorijo v prid hipotezi, da je za ugoden preventivni učinek HNZ morda ključen čas uvajanja zdravila. Relativno tveganje za srčno-žilne zaplete je bilo pri uporabnicah HNZ z menopavzo, ki je nastopila pred manj kot 10 leti, za 24% manjše, pri trajanju pomenopavze 10 do 19 let za 10% večje in pri trajanju pomenopavze nad 20 let za 28% večje. Zaključili so, da je učinek HNZ verjetno odvisen od trajanja pomenopavze. Podobno so dokazali v bazični raziskavi na živalskem modelu. Pri opicah s kirurško povzročeno menopavzo so potrdili 70% zmanjšanje aterosklerotičnih plakov v koronarnih arterijah, če so estrogene nadomeščali takoj po ovariektomiji in jih sočasno hranili z aterogenimi živili. Če pa so opice po ovariektomiji najprej 2 leti hranili z aterogenimi živili in šele po tem obdobju pričeli nadomeščati estrogene, zaščitnega učinka na koronarnih arterijah ni bilo.

## **Hormonsko nadomestno zdravljenje v preventivi srčno-žilnih zapletov: kje smo danes?**

V zadnjih letih so objavili več priporočil mednarodnih menopavznih društev, ki celostno obravnavajo vlogo HNZ v pomenopavzi. Stališči Mednarodnega menopavznega združenja in Severno-ameriškega menopavznega združenja sta podobni – HNZ v pomenopavzi uporabljamo za odpravljanja težav in ni indicirano pri asimptomatskih ženskah za preprečevanje koronarne bolezni. Učinek je lahko odvisen od starosti ženske – pri mlajših ženskah HNZ verjetno ne poveča tveganja za koronarno bolezen in morda celo preprečuje bolezen. Podobno je skupno stališče evropskih kardiologov in ginekologov, da je tveganje HNZ pri starejših ženskah v pomenopavzi večje od možnih koristi in da HNZ ne uporabljamo v primarni ali sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni. Pri zdravljenju mlajših, perimenopavzalnih žensk z izraženimi simptomi, pa moramo pri odločitvi o HNZ pretehtati koristi in možna tveganja.

Slovensko menopavzno društvo je novembra 2008 izdalo konsenz o HNZ v menopavzi. Za področje srčno-žilnih bolezni smo se domenili:

- pri starejših ženskah v pomenopavzi tveganje HNZ presega morebitne koristi in zato HNZ ne uporabljamo v primarni ali sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni



- predpisovanje HNZ zaradi izrazitih menopavznih težav pri ženskah med 50 in 59 letom oziroma pri ženskah, pri katerih je od začetka menopavze minilo manj kot 10 let, verjetno ne poveča tveganja za srčno-žilne bolezni. HNZ zgodaj v menopavzi morda celo zmanjša tveganje za koronarno bolezen.

Pri odločitvi o HNZ je še veliko vprašanj odprtih. Trenutno ni dorečeno, katera vrsta in kakšen odmerek estrogena in progestagena v HNZ so najprimernejši, kateri načini uporabe (v obliki tablet, obližev, vaginalno, intrauterino) imajo prednost, kakšen je najustreznejši način HNZ (neprekinjeno ali prekinjeno), kako dolgo uporabljati HNZ in pomen novih oblik HNZ. Novejše smernice priporočajo uvajanje HNZ v začetnem čim manjšem odmerku, ki še učinkovito odpravi težave. Odločitev o najustreznejši vrsti HNZ mora biti vsekakor individualno prilagojena kliničnim značilnostim in tudi željam posamezne ženske.

## Priporočena literatura

1. Barret Connor E., Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265; 1861-7.
2. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH. Position Statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584-603.
3. Castelli WP. Cardiovascular disease in woman. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1553-60.
4. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
5. Garbe E, Suissa S. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study Hormone replacement therapy and acute coronary outcomes: methodological issues between randomized and observational studies *Human Reproduction*, 2004; 19: 8-13.
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
7. Gužič Salobir B. Nadomestno hormonsko zdravljenje v pomenopavzi in srčno-žilne bolezni. *Zdrav Vestn* 2008; 77 (Suppl III): 33-7.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280: 605-13.
9. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ, et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women

- using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1: 150-4.
10. Meden Vrtovec H: Menopavza in hormonsko nadomestno zdravljenje – zgodovinski pregled. *Zdrav Vestn* 2008; 77 (Suppl III): 5-8.
  11. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605-19.
  12. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1230-50.
  13. Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181-94.
  14. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
  15. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 538-49.
  16. Tremollieres FA, Poulles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French Women. *Atherosclerosis* 1999; 142: 415-23.
  17. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
  18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
  19. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.