

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

ZBORNİK

Portorož, 27. – 28. november 2008

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

ZBORNİK

Portorož, 27. – 28. november 2008

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 (17 ; 2008 ; Portorož)

Zbornik / XVII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko
hipertenzijo, Portorož, 27.-28. november 2008 ; [urednik Primož
Dolenc]. - [Ljubljana] : Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za
arterijsko hipertenzijo, 2008

ISBN 978-961-92552-0-9
1. Dolenc, Primož, 1960-
242232576

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.
Oriana Hrvatin, dr. med.
Daroslav Ivašković, dr. med.
prim. Borut Kolšek, dr. med.
Vlasta Malnarič, dr. med.
Darja Gnezda-Mugerli, dr. med.
Marija Mulej, dr. med.
Igor Praznik, dr. med.
Mojca Savnik-Iskra, dr. med.
Janez Toplišek, dr. med.
asist. Ksenija Tušek-Bunc, dr. med.
mag. Leopold Zonik, dr. med.



www.hipertenzija.org

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



www.worldhypertensionleague.org

XVII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo
www.hipertenzija.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

Merck d.o.o.
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica Ljubljana
Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica Ljubljana

SPONZORJI SREČANJA

Abbott Laboratories d.o.o.
Astra Zeneca UK Limited
Bayer d.o.o.
Berlin-Chemie Menarini
Belupo d.o.o.
Boehringer Ingelheim Pharma
Diafit d.o.o.
GlaxoSmithKline d.o.o.
Krka d.d.
Lek d.d.
Merck d.o.o.
MSD Merck Sharp & Dohme, Inovativna zdravila d.o.o.
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Pfizer SARL Luxembourg, Podružnica Ljubljana
Pharma Swiss d.o.o.
Pliva Ljubljana d.o.o.
Sanofi – Aventis d.o.o.

TISK

Tiskarna Pleško d.o.o., Ljubljana

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

KAZALO

Kazalo.....	1
Program strokovnega sestanka	3
Abecedni seznam predavateljev	5
Seznam kratic	6
Vizije in problemi v zdravljenju hipertenzije (<i>Jana Brguljan-Hitij</i>).....	7
Primarni aldosteronizem – novosti v smernicah (<i>Tomaž Kocjan, Janez Preželj</i>).....	13
Stenoza ledvičnih arterij (<i>Jadranka Buturović-Ponikvar</i>).....	19
Različne lokalizacije ateroskleroze in hipertenzija – ali obstajajo razlike? (<i>Mišo Šabovič</i>).....	27
Demenca in hipertenzija (<i>Maja Trošt</i>)	35
Preiskavne metode za oceno srčnožilnega tveganja (<i>Rok Accetto</i>)	41
Renoparenhimska arterijska hipertenzija (<i>Andrej Drozg</i>)	51
Kriteriji za hipertrofijo levega prekata v EKG (<i>Mirko Bombek</i>).....	57
Hipertenzija pri mladostnikih (<i>Anamarija Meglič, Blaž Kosmač</i>)	65
Genetika arterijske hipertenzije pri otrocih in mladih odraslih (<i>Nataša Marčun-Varda, Špela Stangler-Herodež, Boris Zagradišnik, Katja Žerjavič, Nadja Kokalj-Vokač, Alojz Gregorič</i>)	93
Obnavljanje nenadnih porastov krvnega tlaka (<i>Jurij Dobovišek</i>).....	101
Smernice za spremljanje krvnega tlaka doma (<i>Primož Dolenc</i>).....	107
Vodenje bolnika z arterijsko hipertenzijo (<i>Barbara Salobir</i>).....	121
Obnova bolnika z arterijsko hipertenzijo v družinski medicini (<i>Davorina Petek</i>)	127

PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

Četrtek, 27. november 2008

Strokovni simpozij – »Current Trends in Hypertension Treatment«

Moderatorja: Rok Accetto, Jana Brguljan-Hitij

- 17.30 Pozdrav
- 17.40 Beta Blockers in Cardiovascular Diseases (*Andreas Schuchert, Germany*)
- 18.10 Are We Treating Blood Pressure or Patient with Hypertension?
(*Bryan Williams, United Kingdom*)
- 18.40 Meet the Future. Rasilez – the First Direct Renin Inhibitor
(*Jürg Nussberger, Switzerland*)
- 19.10 Razpravljanje
- 20.00 *Svečana večerja*

Petek, 28. november 2008

Obnavanje posebnosti pri arterijski hipertenziji

Moderator: Jana Brguljan-Hitij

- 8.00 *Registracija*
- 9.00 Uvod: vizije in problemi v zdravljenju hipertenzije (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 9.30 Primarni aldosteronizem – novosti v smernicah (*Tomaž Kocjan, Janez Preželj*)
- 9.50 Stenoza ledvične arterije (*Jadranka Buturović-Ponikvar*)
- 10.10 Različne lokalizacije ateroskleroze in arterijska hipertenzija – ali obstajajo razlike? (*Mišo Šabovič*)
- 10.30 Demenca in hipertenzija (*Maja Trošt*)
- 10.50 Razpravljanje
- 11.10 *Premor*

Petek, 28. november 2008 (nadaljevanje)

Diagnostika arterijske hipertenzije

Moderator: Barbara Salobir

- 11.30 Preiskavne metode za oceno srčnožilnega tveganja (*Rok Accetto*)
- 11.50 Renoparenhimska arterijska hipertenzija (*Andrej Drozg*)
- 12.10 Kriteriji za hipertrofijo levega prekata v EKG (*Mirko Bombek*)
- 12.30 Hipertenzija pri mladostnikih (*Anamarija Meglič, Blaž Kosmač*)
- 12.50 Genetika arterijske hipertenzije pri otrocih in mladih odraslih
(*Nataša Marčun-Varda, Špela Stangler-Herodež, Boris Zagradišnik, Katja Žerjavič, Nadja Kokalj-Vokač, Alojz Gregorič*)
- 13.10 Razpravljanje
- 13.10 *Kosilo in društveni del*

Obnavljanje bolnika z arterijsko hipertenzijo

Moderator: Rok Accetto

- 15.00 Obnavljanje nenadnih porastov krvnega tlaka (*Jurij Dobovišek*)
- 15.20 Smernice za spremljanje krvnega tlaka doma (*Primož Dolenc*)
Udeleženci okrogle mize: Rok Accetto, Jadranka Buturović-Ponikvar, Borut Kolšek, Davorina Petek, Igor Praznik, Barbara Salobir, Mojca Savnik Iskra
- 15.40 Okrogla miza: Vodenje bolnika s hipertenzijo (*Barbara Salobir*)
- 16.00 Primer bolnika iz prakse (*Davorina Petek*)
- 16.20 Razpravljanje in zaključki
- 16.40 *Premor*

Poročila o delu Sekcije za arterijsko hipertenzijo

- 17.00 Poročilo o delu sekcije v preteklem letu (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 17.10 Poletna šola hipertenzije 2008 (*Suzana Popov*)
- 17.20 Načrti dela za prihodnje obdobje in druga poročila (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 17.30 *Zaključek srečanja*

ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

prof. dr. Rok Accetto, dr. med.¹
prim. Mirko Bombek, dr. med.²
asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.¹
prim. dr. Jurij Dobovišek, dr. med.¹
prof. dr. Jadranka Buturovič-Ponikvar, dr. med.³
mag. Primož Dolenc, dr. med.¹
Andrej Drozg, dr. med.⁴
prof. dr. Alojz Gregorič, dr. med.⁵
doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.,⁶
prof. dr. Nadja Kokalj-Vokač, univ. dipl. biol.⁷
Blaž Kosmač, dr. med.⁸
mag. Nataša Marčun-Varda, dr. med.⁵
asist. dr. Anamarija Meglič, dr. med.⁹
prof. dr. Janez Preželj, dr. med.⁶
mag. Barbara Salobir, dr. med.¹
asist. dr. Špela Stangler-Herodež, univ. ing. kem. tehn.⁷
prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.¹⁰
doc. dr. Maja Trošt, dr. med.¹¹
asist. dr. Boris Zagradišnik, dr. med.⁷
Katja Žerjavič, univ. dipl. biol.⁷

¹Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

²Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³Klinični oddelek za nefrologijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁴Oddelek za ledvične bolezni in dializo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

⁵Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

⁶Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁷Laboratorij za medicinsko genetiko, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

⁸Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

⁹Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ulica stare pravde 4, 1000 Ljubljana

¹⁰Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

¹¹Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

SEZNAM KRATIC

AAMI	»Association for the Advancement of Medical Instrumentation«	IHA	idiopatska hiperplazija skorje nadledvičnic
AB	Alzheimerjeva bolezen	IMT	razmerje debeline intime in medije (vratna arterija)
ABB	blokator receptorjev alfa in beta	INSIG2	z inzulinom inducirani gen 2
ABPM	ambulatorno merjenje krvnega tlaka	ITM	indeks telesne mase
ACEI	zaviralec kovertaze	KLB	kronična ledvična bolezen
ACTH	adrenokortikotropni hormon	KPSS	kratek preizkus spoznavnih sposobnosti
ALT	alaninaminotferaza	KT	krvni tlak
APA	adenom, ki izloča aldosteron	LDL	lipoprotein z nizko gostoto
ARB	blokator angiotenzinskih receptorjev	MDRD	raziskava »Modification of Diet in Renal Disease«
ARR	razmerje aldosteron / PRA	MEN I	multipla endokrini neoplazija tip I
AST	aspartat aminotferaza	MKR	mineralokortikoidni receptor
AV blok	atrioventrikularni blok	MR	magnetna resonanca
AVS	selektivna kateterizacija nadledvičnih ven	MRA	angiografija pri magnetno resonančni preiskavi
BB	blokator receptorjev beta	MRI	magnetno resonančna slikovna preiskava
BHS	Britansko združenje za hipertenzijo	NMKT	neinvazivno merjenje krvnega tlaka v 24 urah
BKU	blagi kognitivni upad	NSAR	nesteroidni antirevmatik
CaA	antagonist kalcijevih kanalov	oGF	ocena glomerulne filtracije
CK	kreatin kinaza	PA	primarni aldosteronizem
CT	računalniška tomografija	PRA	plazemska reninska aktivnost
CTA	angiografska računalniška tomografija	RA	revmatoidni artritis
DKT	diastolični krvni tlak	RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sistem
DNA	deoksiribonukleinska kislina	RAS	renin-angiotenzinski sistem
DSA	digitalna subtraksijska angiografija	RI	rezistenčni indeks
EH	esencialna arterijska hipertenzija	Rtg p.c.	rentgenska slika prsnega koša
EKG	elektrokardiogram	SAT	srednji arterijski tlak
ESC	Evropsko kardiološko združenje	SB	sladkorna bolezen
ESH	Evropsko združenje za hipertenzijo	SKT	sistolični krvni tlak
FH	familijarni hiperaldosteronizem	SLE	sistemski lupus eritematozus
FTO	gen povezan z debelostjo	SNP	polimorfizmi posameznih nukleotidov
GN	glomerulonefritis	TDT	»transmission disequilibrium test«
GRA	z glukokortikoidi ozdravljiv aldosteronizem	TPP	trombotična trombocitopenična purpura
HDL	lipoprotein z visoko gostoto	UZ	ultrazvok
HLP	hipertrofija levega prekata	VAT	čas aktivacije prekata
HPV	hitrost pulznega vala	WNK	»with no K« (K = lizin)
HUS	hemolitično uremični sindrom		
i. v.	intravensko		

VIZIJE IN PROBLEMI V ZDRAVLJENJU HIPERTENZIJE

Jana Brguljan-Hitij

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

Uvod

Srčnožilne bolezni lahko smatramo kot endemski pojav širom sveta in niso omejene le na ekonomsko razvite dežele. Tretjina vseh smrti v državah srednjega ekonomskega donosa je povezana s kardiovaskularnimi boleznimi. Ta odstotek je še večji v državah v razvoju. To kaže, da gre za hitro rastoči problem, ki zahteva boljše zdravljenje in preventivne ukrepe.

Za Slovenijo imamo več podatkov, ki kažejo kako je z razvojem srčnožilnih obolenj v Sloveniji, vendar imajo le-te enak trend kot v svetovnem merilu. Glede urejenosti dejavnikov tveganja, ki pospešujejo razvoj omenjenih bolezni, pa lahko ugotavljamo, da gre tudi za porast pojavnosti vseh dejavnikov tveganja med katerimi tudi hipertenzija ni izvzeta. Ugotavljamo, da tako v svetovnem kot v slovenskem merilu zelo slabo odkrivamo ljudi s povišanim krvnim tlakom. Rezultati, ki jih dosegamo, ko se odločimo za zdravljenje naših bolnikov, so slabi, naši bolniki redko dosegajo ciljni krvni tlak.

Z omenjenim dejstvom smo na Sekciji za arterijsko hipertenzijo in na Kliničnem oddelku za hipertenzijo v UKC Ljubljana dobro seznanjeni, zato skušamo delovati v smislu izboljšanja razmer na tem področju. Že četrto leto zapored zato skušamo javnost seznanjati z omenjenim problemom in organiziramo vsako leto, enkrat letno, s pomočjo naših kolegov družinskih zdravnikov iz različnih področij Slovenije, Svetovni dan hipertenzije. Pridružujemo se svetovnemu dnevu v organizaciji Svetovne lige za hipertenzijo (World Hypertension League) tako imenovani Svetovni dan hipertenzije (World hypertension day). Naključnim mimoidočim, smo v pokritem šotoru po krajšem počitku izmerili krvni tlak v desetih mestih Slovenije in meritve zabeležili. Podatki, ki smo jih zbrali zadnji dve leti sicer niso zbrani na naključnem vzorcu. To so bili ljudje, ki so takrat naključno bili na tem prostoru in so se odločili, da si na ta dan izmerijo krvni tlak. Kljub temu pa so podatki zelo zanimivi. Med njimi je enoletna časovna razlika, vendar pa kažejo v isto smer in se v odstotkih med seboj zelo pokrivajo.

Ugotavljamo, da približno 40% udeležencev ne ve, da ima povišan krvni tlak. Urejenost krvnega tlaka pri ljudeh, ki se zdravijo, pa je zelo slaba, saj ima le okoli 30% ljudi krvni tlak pod 140/90 mm Hg. To so podatki, ki bi nas morali zaskrbeti in ob katerih bi se morali zamisliti nad svojim delom in zavedanjem populacije o negativnih posledicah nezdravljenega krvnega tlaka. Za te okoliščine zanesljivo obstaja več vzrokov.

V svojem prispevku bi se želela na kratko dotakniti nekaterih problemov, ki nas trenutno pestijo in ob tem tudi razmisliti o morebitnih možnih rešitvah in vizijah, ki jih vidimo v samem zdravljenju hipertenzije.

Problemi zdravljenja hipertenzije

Če začnemo s problemi v zdravljenju arterijske hipertenzije, je najverjetneje eden izmed prvih problemov število bolnikov, ki jih mora oskrbeti posamezen zdravnik. To število je zanesljivo preveliko, ob tem pa so pogosto tudi obiski nekaterih bolnikov mnogokrat nepotrebni. Velikokrat ljudje prihajajo le na pogovor, ki ga sicer zanesljivo potrebujejo, vendar pa naša zdravstvena blagajna teh pogovorov ni zmožna plačati, kajti zato zdravnikom primanjkuje časa za zdravljenje ljudi, ki dejansko potrebujejo njihove odločitve.

Drugi problem je staranje populacije in s tem tudi polimorbidnost naših bolnikov. V preteklosti je bil čas, ki smo ga lahko posvetili posameznemu bolniku krajši, sedaj pa potrebujemo veliko časa, da pregledamo vso njegovo dokumentacijo in si prikažemo problem v celoti. Ko končno pregledamo vso dokumentacijo, se moramo odločiti tudi o primernem zdravljenju posameznega bolnika z vsemi pridruženimi boleznimi, kar dostikrat ni lahko. Po drugi strani pa v ambulantno prihaja tudi vedno več mlajših ljudi, pri katerih odkrivamo krvni tlak, ki je zvišan in se skušamo nato odločiti o primernem zdravljenju posameznika. Dostikrat želimo najprej z izboljšanjem življenjskih ukrepov normalizirati krvni tlak, vendar smo ob tem najpogosteje neuspešni. Zato je vprašljivo, ali ne bi bilo bolje najprej uvesti zdravila in ob tem opozarjati na izboljšanje življenjskih ukrepov ter morebiti kasneje zdravila tudi ukiniti, če je posameznik pri izboljšanju sprememb življenjskega stila uspešen. Kaj narediti in kako ukrepati dostikrat ostane vprašanje.

Seveda bi bili zelo veseli, ko bi se lahko na osnovi genetskih raziskav odločali o strategiji zdravljenja posameznika, vendar je verjetno to še daleč, zato moramo dostikrat zdravila zamenjati ali jih dodajati.

Delež sekundarne arterijske hipertenzije sicer ni velik, vendar pa je zelo pomembno, da na sekundarno obliko hipertenzije pomislimo in jo tudi pravočasno odkrijemo. Ob tem seveda ne smemo zanemariti vzrokov sekundarne arterijske hipertenzije, med katere sodita primarni aldosteronizem ter renovaskularna arterijska hipertenzija.

Rak današnjega časa, ki se vedno bolj širi, je verjetno tudi demenca. Število dementnih ljudi narašča. Poleg tega, da moramo poskrbeti za nadaljnjo vsakodnevno oskrbo teh ljudi, bi verjetno želeli tudi upočasniti napredovanje njihovega bolezenskega poteka. Ali to pomeni, da njihov krvni tlak znižamo manj kot ostalim?

Velikokrat v ambulanto pride bolnik, ki ima visok krvni tlak. Gre za enkratni skok krvnega tlaka, ob katerem se ustraši in pride v ambulanto. Ukrepanje ob porastih krvnega tlaka je lahko zelo različno.

Seveda so to le delčki problemov, ki nas pestijo v našem vsakdanjem delu. To so le strokovni problemi, ki jih bomo skušali z našim tokratnim simpozijem razjasniti, ostajali pa bodo še številni drugi problemi, ki niso povezani z našo stroko.

Vizije v zdravljenju hipertenzije

Ko zdravimo našega bolnika, ga moramo gledati kot celoto in ne zdraviti le krvnega tlaka, pač pa tudi vse druge pridružene dejavnike tveganje, med katerimi naj omenim le krvni sladkor in krvne maščobe. Zelo dobro je, če lahko ob prihodu bolnika v ambulanto preverimo, kdaj so bili ti dejavniki nazadnje kontrolirani in na to bolnika opozorimo. Jasno je, da če imamo v čakalnici še veliko ljudi, ni časa za brskanje po kartoteki in iskanje omenjenih izvidov in se hitro zadovoljimo s tem, da bomo to storili ob njegovem drugem obisku, ko pa situacija ni nič drugačna – in potem tega v primernem času ne storimo. Zelo dobro in smiselno bi bilo, če bi dober računalniški sistem omogočal hiter pregled podatkov in hitro oceno tveganja glede zdravljenja posameznika.

Veliko preveč je tudi administrativnega pisanja v ambulantah in zato se medicinske sestre ne morejo več posvečati svojemu strokovnemu delu. Dokazano je, da je krvni tlak, ki ga izmeri medicinska sestra najpogosteje nekoliko nižji, kot krvni tlak, ki ga izmeri zdravnik, zato bi bilo nedvomno smiselno, da bi merjenje krvnega tlaka opravljale medicinske sestre, ki bi zato porabile čas, ko se bolnik umiri pred vstopom v ambulanto zdravnika. Za

merjenje krvnega tlaka bi lahko uporabljale oscilometrične merilnike, razen seveda pri ljudeh, kjer je prisotna aritmija in te meritve niso natančne. Kar se tiče meritev krvnega tlaka, bi si veliko lahko pomagali tudi z izboljšanjem meritev doma in s telefonskimi konzultacijami med bolnikom in zdravnikom. S tem bi najverjetneje izboljšali tudi titracijo zdravil in hitreje in agresivneje dosegali ustrezno znižanje krvnega tlaka. Z uvajanjem telefonskih konzultacij in izboljšanjem meritev doma, bi zanesljivo izboljšali tudi sodelovanje naših bolnikov.

Rutinsko delo bi olajšale tudi konzultacije med osebnimi zdravniki in specialisti. Seveda bi morala biti organizirana ustrezna telefonska povezava in urejena plačila telefonskih posvetovanj.

Na koncu naj omenim še nepotrebno omejevanje zdravnikov s strani zavarovalnice pri izboru antihipertenzivnih zdravil. Glede na dokazano enako učinkovitost inhibitorjev konvertaze in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev, bi bilo smiselno odpraviti omejitve v predpisovanju zaviralcev angiotenzinskih receptorjev.

Ko razmišljamo o vizijah v zdravljenju bolnika s hipertenzijo v dobi razvoja svetovnega spleta, bomo najverjetneje tudi razmišljali v smeri uporabe le-tega v smislu njegovega vodenja. Res je, da navadno razdalje v Sloveniji od doma do ambulate osebnega zdravnika niso velike, vendar pa je v današnjem svetu čas tudi zelo pomembna dobrina. Prek spleta bi lahko bolnik komuniciral s svojim zdravnikom v času ko je prost, zdravnik pa bi mu v svojem službenem času lahko odgovarjal na njegova vprašanja, če bi bila ta storitev primerno ovrednotena. V prihodnosti bodo merilniki za merjenje krvnega tlaka, ki se bodo samodejno povezali z ambulanto osebnega zdravnika, običajni. Zdravnik se bo glede na izsledke meritev odločal o ustreznem zdravljenju in s tem hitreje pri bolniku dosegel ciljni krvni tlak.

Zaključek

V zaključku naj poudarim le to, da živimo danes in da danes zdravimo za jutri. Današnji zdravstveni sistem postaja zelo okorel in kar sam kliče po izboljšanju računalniške podpore in samega sistema, ki ga uporabljamo, in s tem hitrejšega in boljšega vodenja našega bolnika. Ob tem se moramo zavedati, da računalnik nikoli ne bo mogel nadomestiti človeškega dejavnika in s tem tudi odnosa bolnik – zdravnik in ostalega zdravstvenega osebja, predvsem medicinskih sester,

tehnikov in farmacevtov, ki morajo delovati kot dobro uglašeni orkester v simfoniji zdravljenja bolnika.

Priporočena literatura

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension: Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-8.
2. Williams B, Linholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008; 371: 2219-21.
3. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349-63.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
5. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
6. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators. 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.

PRIMARNI ALDOSTERONIZEM – NOVOSTI V SMERNICAH

Tomaž Kocjan, Janez Preželj

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

V sestavku želimo na kratko predstaviti nove smernice za odkrivanje, diagnozo in zdravljenje bolnikov s primarnim aldosteronizmom, ki so bile v celoti objavljene v septembrski številki »Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism«.¹ Gre za skupni konsenz ameriškega združenja »Endocrine Society«, »European Society of Endocrinology«, »European Society of Hypertension«, »International Society of Endocrinology«, »International Society of Hypertension« in »Japanese Society of Hypertension«. Na koncu bomo omenili tudi nekatere posebnosti obravnave teh bolnikov pri nas.

Definicija in klinični pomen primarnega aldosteronizma

Primarni aldosteronizem (PA) je skupina bolezni z neustrezno visokim in relativno avtonomnim izločanjem aldosterona, ki ga ni moč zavreti z obremenitvijo s soljo. To vodi do okvare srčnožilnega sistema, zavore izločanja renina, povišanja krvnega tlaka, zadrževanja natrija in izgubljanja kalija, kar lahko sčasoma pripelje do hipokaliemije. PA je pogosto posledica adenoma ali enostranske oziroma obojestranske hiperplazije nadledvičnic, redko pa gre za dedne oblike, kot je z glukokortikoidi ozdravljiv aldosteronizem (GRA). Presečne in prospektivne raziskave, narejene na primarnem in sekundarnem nivoju, kažejo, da ima PA več kot 10% bolnikov s hipertenzijo. Po zadnjih podatkih ima le manjši del (9 do 37%) teh bolnikov tudi hipokaliemijo.

PA ni pomemben le zaradi visoke prevalence, pač pa tudi zaradi tega, ker imajo ti bolniki višjo obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni kot njihovi vrstniki z enako hudo esencialno hipertenzijo, na voljo pa je usmerjeno zdravljenje.

Odkrivanje bolnikov s primarnim aldosteronizmom

Trenutno najbolj zanesljiva presejalna metoda je določanje razmerja med plazemskim aldosteronom [nmol/L] in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA) [(μ g/L)/h] pri naslednjih skupinah bolnikov z arterijsko hipertenzijo, ki imajo relativno visoko prevalenco PA (navedena v oklepaju):

- bolniki s hipertenzijo 2. ali 3. stopnje (8% oz. 13%)
- bolniki z rezistentno hipertenzijo (17–23%)
- bolniki s hipertenzijo in spontano hipokaliemijo ali hipokaliemijo po zdravljenju z diuretiki (ni znana, PA bolj pogost)
- bolniki s hipertenzijo in incidentalomom nadledvičnice (~2%)
- bolniki s hipertenzijo in družinsko anamnezo zgodnje hipertenzije ali možganske kapi v mladosti (< 40 let)
- najbližji sorodniki bolnikov s PA, ki imajo hipertenzijo.

Razmerje aldosteron/PRA (ARR) je le začetni test in ga vedno, kadar smo v dvomih, ponovimo. Pred odvzemom krvi moramo korigirati morebitno hipokalemijo. Bolniki morajo biti vsaj štiri tedne obvezno brez spironolaktona, eplerenona, triamterena, amilorida in diuretikov, ki izplavljajo kalij. Vnosa soli jim ne omejujemo. Le v dvomljivih primerih svetujejo tudi ukinitve vseh ostalih zdravil, ki motijo določanje ARR za vsaj dva tedna. V to skupino spadajo nesteroidni antirevmatiki in večina antihipertenzivnih zdravil, razen nedihidropiridinskih kalcijevih antagonistov in blokatorjev alfa receptorjev, ki lahko služijo kot nadomestna terapija.

Odvzem vzorcev krvi opravimo pri bolniku, ki je bil pred tem že vsaj dve uri pokonci, torej običajno okrog 10 ur, po 10-minutnem počitku v sedečem položaju. Vzorec krvi naj ostane med transportom v laboratorij na sobni temperaturi vse do centrifugiranja.

Interpretacija izvida ARR zaradi pomembnih razlik med laboratoriji, metodami in uporabljenimi enotami žal ni enostavna. Če uporabljamo naše enote, na PA posumimo, ko znaša ARR več kot 1. Nekateri avtorji zahtevajo, da je istočasno povišana tudi koncentracija plazemskega aldosterona (v našem laboratoriju >0,44 nmol/L), drugi pa temu nasprotujejo, saj so opisani številni primeri PA že z vrednostmi aldosterona od 0,25 nmol/L navzgor. Smernice tu niso dorečene in dopuščajo možnost svobodne klinične presoje.

Potrditev diagnoze

Pri vseh bolnikih s pozitivnim ARR moramo avtonomnost izločanja aldosterona zaradi možnosti lažno pozitivnih rezultatov šele potrditi z enim od funkcijskih testov. Zlati standard ne obstaja, uporabimo pa lahko supresijski test s fludrokortizonom, obremenitev s soljo, infuzijo fiziološke raztopine ali test s kaptoprilom. Velja opozoriti, da je lahko izvajanje teh testov zaradi dodajanja soli ali fiziološke raztopine pri bolnikih z neobvladanim krvnim tlakom ali srčnim popuščanjem nevarno.

Kako ločimo različne oblike bolezni?

Vsi bolniki, pri katerih smo PA potrdili, morajo opraviti CT nadledvičnic kot začetno preiskavo v diferencialni diagnostiki in za izključitev velikih tumorskih mas, ki bi lahko predstavljale karcinom skorje nadledvičnic. Adenom, ki izloča aldosteron (APA) je večinoma manjši od 2 cm, če pa gre za idiopatsko hiperplazijo skorje nadledvičnic (IHA) sta lahko nadledvičnici na CT povsem normalni ali nodularno spremenjeni. Karcinom je običajno večji od 4 cm in ima vedno tipične morfološke značilnosti. Ker so APA zelo majhni in se na CT ne ločijo od zelo pogostih, hormonsko neaktivnih makroadenomov nadledvičnic, je pomen CT za ločevanje med enostransko in obojestransko boleznijo majhen. Enako velja za MR nadledvičnic, ki nima nikakršnih prednosti pred CT razen odsotnosti sevanja. Če je bolnik z zanesljivo potrjenim PA kandidat za kirurško zdravljenje, je torej po smernicah za dokaz enostranskega prekomernega izločanja aldosterona vedno potrebno opraviti selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven (AVS).

Razlikovanje med APA in IHA je pomembno, saj uspešna enostranska adenektomija vedno odpravi hipokaliemijo in olajša vodenje arterijske hipertenzije, medtem ko je 30 do 60% bolnikov dokončno ozdravljenih. AVS je draga, invazivna in tehnično zahtevna preiskava s 95% senzitivnostjo in 100% specifičnostjo za dokaz enostranske bolezni, ki jo mora izvesti izkušen radiolog. Zapleti, kot so krvavitev v nadledvičnico, hematoma na vbodnem mestu in paroksizem atrijske fibrilacije, so redki (~2,5% ali manj). Obstaja več protokolov za izvedbo AVS z in brez stimulacije z ACTH. Ob odvzemu vzorcev krvi poleg aldosterona določamo tudi kortizol, ki služi kot dokaz za uspešnost posega. Sledi izračun gradienta razmerij aldosterona in kortizola med nadledvičnimi venami in periferijo. Vrednost gradienta, ki pomeni prag za

potrditev enostranske bolezni in napotitev na operacijo, je odvisen od protokola, ki smo ga uporabili.

Če dokažemo PA pri bolniku, ki je mlajši od 20 let ali ima pozitivno družinsko anamnezo glede PA ali glede možganske kapi pred 40. letom starosti, priporočajo genetsko testiranje. Ugotovimo lahko z glukokortikoidi ozdravljiv aldosteronizem (GRA) oziroma familiarni hiperaldosteronizem tip I (FH-I). Ta sindrom se deduje avtosomno dominantno in povzroči manj kot 1% vseh primerov PA. Izraženost arterijske hipertenzije je zelo različna, bolniki pa so že zgodaj nagnjeni k pojavu hemoragičnih možganskih kap. Nedavno odkrita dedna oblika PA je familiarni hiperaldosteronizem tip II (FH-II), ki ga klinično sicer ni mogoče ločiti od sporadičnih APA ali IHA, se pa primeri kopičijo v določenih družinah. APA se lahko redko pojavi še v sklopu multiple endokrine neoplazije tip I (MEN I).

Zdravljenje

Če smo zanesljivo dokazali enostransko bolezen, bolniku kot terapijo prvega izbora ponudimo enostransko laparoskopsko adrenalektomijo. Končni učinek operacije na krvni tlak je razviden po enem do šestih mesecih, redko tudi še nekoliko kasneje do enega leta. Dolgoročno je operacija cenejša možnost kot doživljenjsko medikamentozno zdravljenje. Kadar bolnik operacije ne želi ali ima IHA, ga zdravimo z antagonistom mineralokortikoidnih receptorjev (MKR), ki je učinkovito zdravilo za znižanje krvnega tlaka pri teh bolnikih, poleg tega pa jim nudi še dodatno, od višine krvnega tlaka neodvisno, zaščito tarčnih organov. Cilja zdravljenja sta normokaliemija in normotenzija. Zdravilo prvega izbora je neselektivni antagonist MKR spironolakton 12,5 do 25 mg dnevno z možnostjo povišanja odmerka do 100 mg dnevno ali več, ki je učinkovit, poceni in ga lahko dajemo enkrat dnevno. Žal ima od višine odmerka odvisne, moteče stranske učinke, zlasti ginekomastijo in zmanjšan libido pri moških ter motnje menstrualnega ciklusa pri ženskah. Alternativa je eplerenon, selektivni antagonist MKR brez zgornjih stranskih učinkov, ki je bistveno dražji in manj učinkovit od spironolaktona. Zaradi kratke razpolovne dobe, ga je potrebno jemati dvakrat dnevno. Še manj učinkovit, a včasih uporaben, je amilorid, ki sicer nima motečih stranskih učinkov, vendar tudi ne nudi specifične zaščite tarčnih organov kot oba antagonista MKR. Z omenjenimi zdravili, ki zadržujejo kalij smo posebej previdni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo III. stopnje (očistek kreatinina <60 mL/min), medtem, ko jih pri bolnikih s kronično

ledvično boleznijo IV. stopnje (očistek kreatinina <30 mL/min) ne dajemo. Pogosto bolniki s PA potrebujejo za ureditev krvnega tlaka dodatna zdravila. V poštev pridejo verjetno antagonisti kalcijevih kanalov, zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev, čeprav večjih raziskav s temi zdravili pri bolnikih s PA do sedaj ni bilo.

Bolnike z GRA zdravimo z najnižjim, še učinkovitim odmerkom deksametazona ali metilprednizolona z ali brez dodatka antagonista MKR. Pri otrocih mora biti to eplerenon.

Obravnavanje bolnikov s primarnim aldosteronizmom v Sloveniji

Z diagnostiko in zdravljenjem PA se pri nas v glavnem ukvarjamo endokrinologi v UKC Ljubljana. Naš pristop k tem bolnikom je bil natančno predstavljen na XIII. strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo leta 2004.² V grobem se ne razlikuje od aktualnega konsenza, opozoriti pa velja na nekaj pomembnih razlik. Te so v glavnem posledica tega, da se pri nas pogosto pomisli na PA prepozno in le malokrat. Če namreč verjamemo podatkom iz ugledne strokovne literature¹ in izkušnjam referenčnih klinik iz tujine o visoki prevalenci PA med bolniki z arterijsko hipertenzijo, je presenetljiv podatek, da smo na našem oddelku, ki pokriva pretežni del Slovenije, sprejeli v letu 2006 le 47 bolnikov s PA, lansko leto pa celo le 32. Podobno število si lahko obetamo tudi v letošnjem letu. Večinoma tako obravnavamo starejše bolnike z dolgoletno, slabo urejeno ali zelo rezistentno arterijsko hipertenzijo, ki imajo že številne okvare na tarčnih organih. Druga značilna skupina so bolniki z zelo izraženo obliko PA in hudo hipokaliemijo, ki naj bi bili vsaj teoretično v veliki manjšini. Zaradi tega smo v praksi prisiljeni opuščati funkcijske teste za potrditev diagnoze, saj so zaradi zelo izrazite klinične slike pogosto nepotrebni ali pa bi bili enostavno prenevarni. Večinoma se torej še vedno zanašamo na pragmatično priporočilo, da je diagnoza PA že potrjena, če ob povišanem aldosteronu ($>0,44$ nmol/L) izračunano ARR znaša več kot 2,5.³

Za lažje razlikovanje enostranske od obojestranske bolezni še vedno rutinsko napravimo tudi ortostatski test, saj je razmeroma enostaven in nam lahko do neke mere pomaga pri odločitvi za operacijo. Zavedati se je treba omejitev testa in upoštevati le tipičen izvid s padcem aldosterona po štirih urah pokončnega položaja, kar govori za APA, če je v skladu z ostalimi izvidi.¹ S pridom uporabljamo tudi scintigrafijo skorje nadledvičnic z ¹³¹I-norholesterolom po supresiji z deksametazonom, ki drugje po svetu večinoma ni na voljo.

Senzitivnost te metode v kombinaciji s CT je za APA, ki merijo vsaj 1 cm namreč blizu 100%,⁴ kar večkrat odpravi potrebo po AVS, kjer gre vendarle za invazivno metodo, ki ni povsem brez tveganja.

AVS je v UKC Ljubljana rutinska preiskava od leta 2005. Na Kliničnem inštitutu za radiologijo opravijo ob kontinuirani infuziji ACTH do 20 takšnih posegov letno, pri čemer uspešno kateterizirajo obe nadledvični veni v več kot 70% primerov, kar je primerljivo s tujimi podatki.¹ Do sedaj smo imeli le en zaplet, in sicer krvavitev v nadledvično žlezo, ki smo jo obravnavali konzervativno. Če dokažemo enostransko bolezen, sledi nato po ustrezni predoperativni pripravi na našem oddelku enostranska laparoskopska adenalektomija na Kliničnem oddelku za urologijo, kjer takšne operacije izvajajo od leta 2004.

Zaključek

PA je verjetno najpogostejša oblika sekundarne arterijske hipertenzije, zagotovo pa najpogostejši med sicer redkimi vzroki povišanega krvnega tlaka, ki jih je moč v celoti odpraviti ali pa vsaj usmerjeno zdraviti. Z uvedbo ARR kot nove presejalne metode lahko danes odkrijemo do 6-krat več bolnikov z APA, ki so kandidati za kirurško zdravljenje kot nekoč,⁵ zato moramo tudi na PA pomisliti pogosteje. Mlajši bolniki z rezistentno hipertenzijo in simptomatsko hipokaliemijo potrebujejo hitro, natančno in pogosto kompletno diagnostiko PA, kar pa ne velja vedno za vse ostale bolnike, saj je na voljo usmerjeno zdravljenje z antagonistami mineralokortikoidnih receptorjev.

Literatura

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266-81.
2. Kocjan T. Primarni aldosteronizem. V: Dolenc P, ur. Zbornik. 13. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Portorož, 18.-19. november 2004. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2004: 13-5.
3. Alexander EK, Dluhy R. Aldosterone excess. In: Chrousos G, ed. *Adrenal physiology and diseases*. Endotext.org. Dosegljivo 25.10.2008 na URL: <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal23/adrenalframe23.htm>
4. Lumachi F, Marzola MC, Zucchetta P, et al. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 683-8.
5. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-50.

STENOZA LEDVIČNIH ARTERIJ

Jadranka Buturović-Ponikvar

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Stenoza ledvičnih arterij je aterosklerotične etiologije pri več kot 90% bolnikov, pri manjšem delu bolnikov (manj kot 10%) je vzrok za stenozo fibromuskularna displazija. Možna je tudi kombinacija obeh vzrokov.^{1,2} Prevalenca stenoze ($\geq 60\%$ zmanjšanje lumna, ocenjeno z dopplerjem) pri populaciji starejših od 65 let je okrog 6,8%, pogostejša je pri moških (9,1%) kot pri ženskah (5,5%).³ Pogosta je pri bolnikih, pri katerih opravijo koronarografijo (18-20%) in še bolj pri tistih, pri katerih opravijo angiografijo aorte in perifernega ožilja (35-50%).⁴

Aterosklerotična stenoza se običajno nahaja na izstopišču ledvične arterije iz aorte ali v proksimalni tretjini glavnega debla. Stenoza zaradi fibromuskularne displazije se običajno nahaja v distalni polovici glavnega debla ledvične arterije ali na njenih vejah. Čeprav je veljalo, da je naravni potek aterosklerotične stenoze progresiven,¹ je nedavna populacijska raziskava z 8-letnim sledenjem pokazala, da je stenoza napredovala pri nizkem odstotku starejših bolnikov.⁵

Stenoza ledvične arterije lahko povzroči hipertenzijo in/ali izgubo ledvične funkcije (ishemično bolezen ledvic). Pri aterosklerotični stenozni je odnos hipertenzije in stenoze kompleksen. Mnogi bolniki imajo še pred pojavom stenoze dolgoletno arterijsko hipertenzijo, s prizadetostjo majhnega ledvičnega žilja, na kar se lahko nacepi stenoza glavnega debla ledvične arterije. Sama prisotnost stenoze ne pomeni, da je stenoza vzrok za hipertenzijo ali okvaro ledvične funkcije. Ob hudi stenozni pa je tudi možno, da bolnik nima hipertenzije.¹

Kaj je pomembna stenoza ledvičnih arterij?

Trenutno ni soglasja, kaj je hemodinamsko pomembna stenoza ledvičnih arterij. Mnoge raziskave upoštevajo 75% zožitev lumna žile angiografsko, nekatere pa 50% ali 60%. Pomembnost stenoze so poskusili oceniti z meritvijo gradienta tlaka pred in po stenotičnem segmentu, ocenjena kot pomembna je bila vrednost >15 mm Hg. Večina $>50\%$ stenoz je pokazala takšen gradient tlaka. Nekateri raziskovalci so uporabljali gradient od >20 mm Hg kot mejo funkcionalne

pomembnosti stenoze. Večina teh gradientov se je nanašala na izhod kontrole hipertenzije in ne na izhod ledvične funkcije, kjer je pomembnost stenoze še manj dorečena.⁶

Angioplastika aterosklerotične stenoze ledvičnih arterij

Klinični rezultati angioplastike aterosklerotične stenoze ledvičnih arterij so razočarali, tako pri zdravljenju hipertenzije, kot pri ohranitvi oz. izboljšanju ledvične funkcije.^{4,7} To se je zgodilo kljub velikem tehničnem napredku perkutanih angioplastik, uvajanju stentov ter uspešni rekanalizaciji oz. razširitvi stenotične lezije. Čeprav pričakujemo boljše uspehe po uvajanju pripomočkov, ki ščitijo pred distalno embolijo (»distal embolic protection device«),⁸ o tem še ni prepričljivih dokazov. Razlog za slabe uspehe angioplastike aterosklerotičnih stenoz je verjetno v tem, da je ishemična bolezen ledvic pri aterosklerotični stenozni mnogo kompleksnejša kot stenoza sama, oz. zožitev velike žile in posledična hipoperfuzija, s pogosto spremljajočo okvaro ledvične mikrocirkulacije in intersticijsko fibrozo ledvičnega parenhima. Dodatno pa angioplastika ni brez tveganja in lahko ne samo prepreči, ampak tudi povzroči napredovanje ledvične bolezni.^{4,9} To dodatno otežuje odločanja za ali proti posegu.^{4,7}

Nekaj manjših randomiziranih raziskav, ki so primerjale optimalno konzervativno zdravljenje z angioplastiko aterosklerotične stenoze, ni uspelo dokazati prednosti angioplastike pred optimalnim konzervativnim zdravljenjem glede vpliva na ledvično funkcijo. Vpliv na zdravljenje hipertenzije je bil ocenjen kot zmeren, vendar statistično pomemben.¹⁰

Ravnokar potekata dve veliki randomizirani raziskavi (v vsaki sodeluje okrog 1000 bolnikov), ameriška CORAL (»Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions«) in angleška ASTRAL (»Angioplasty and stenting for renal artery lesions«), v katerih primerjajo optimalno konzervativno zdravljenje z angioplastiko pri aterosklerotični stenozni ledvične arterije. Že samo dejstvo, da raziskava CORAL lahko poteka (v kateri bo pribl. 1080 bolnikov, ki bi jih nekoč imeli za praktično idealne kandidate za angioplastiko, randomiziranih na konzervativno zdravljenje in angioplastiko), je dokaz o neprepričljivih rezultatih, ki jih je angioplastika aterosklerotične stenoze ledvičnih arterij pokazala v preteklosti. Preliminarni rezultati raziskave ASTRAL (sledenje po enem letu) so pokazali, da ni bistvene razlike med bolniki zdravljenimi konzervativno ali z angioplastiko. Sicer bo ne glede na rezultate omenjenih raziskav, njihova

uporabnost pri individualnem bolniku z aterosklerotično stenozo ledvičnih arterij ostala omejena.

Kljub neprepričljivim rezultatom dosedanjih (in mogoče tudi bodočih) randomiziranih raziskav, pa ne moremo mimo dejstva, da je pri določenih bolnikih klinični učinek angioplastike impresiven, tako glede hipertenzije kot izboljšanja ledvične funkcije. V randomiziranih raziskavah so ugodni rezultati teh bolnikov verjetno »nevtralizirani« z neugodnimi rezultati bolnikov, pri katerih je angioplastika povzročila poslabšanje ledvične funkcije, pri večini pa pomembnega učinka ni bilo. Eno od žarišč bodočih raziskav bo identifikacija prav te podskupine bolnikov. Na tem področju imajo lahko pomembno vlogo ultrazvočno-dopplerske preiskave.¹¹

Dopplerski ultrazvok in stenoza ledvičnih arterij

Vloga ultrazvoka in dopplerske preiskave postaja pri stenozni ledvičnih arterij v zadnjih letih vse bolj kompleksna. Lahko jo razdelimo na naslednji način:

- diagnoza stenoze – presejalni test
- ocena hemodinamske pomembnosti stenoze (vpliv na intrarenalno hemodinamiko: akceleracijski čas, akceleracijski indeks, rezistenčni indeks – RI)
- sledenje stenoze (diagnosticirane, oz. po angioplastiki)
- indikacija za angioplastiko (ocena parenhimske mase ledvic in okvare ledvične mikrocirkulacije)
- ocena uspeha angioplastike.

Nekateri avtorji menijo, da angiografija ni več zlati standard za diagnozo stenoze ledvičnih arterij, ampak dopplerski ultrazvok, ki ima pred angiografijo poleg znanih (neškodljiv, ponovljiv, cenejši) nekaj dodatnih prednosti: ocenjuje vpliv stenoze na intrarenalno hemodinamiko, sočasno pa ocenjuje okvaro ledvične mikrocirkulacije, parenhimsko maso ledvic in s tem predvideva uspeh angioplastike.^{11,12} Z dopplersko preiskavo je možno enostavno spremljati pojav morebitnih restenzov v stentih. V zadnjih letih poročajo o visokih odmerkih sevanja pri CT angiografiji in toksičnosti gadolinija pri magnetno-resonančni angiografiji, zato prihaja dopplerska preiskava ledvičnih arterij v ospredje kot optimalni diagnostični test, z dodatnimi prednostmi pred angiografijo. Pri zanesljivi dopplerski preiskavi (tisti, ki jo izvaja izkušeni izvajalec) je lahko angiografija rezervirana za poseg.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo v UKC Ljubljana smo vse bolj pogosto priča temu, da na dopplersko preiskavo pošiljajo bolnike, ki so jim stenoze ledvičnih arterij ugotovili z drugimi slikovnimi preiskavami (CTA, MRA ali DSA), da bi dopplersko ocenili pomembnost stenoze in smiselnost angioplastike.

Diagnoza stenoze

Obstajata dva, v osnovi različna načina za dopplersko diagnozo stenoze ledvičnih arterij, bodisi na nativnih ali presajenih ledvicah. Prvi način, **ekstrarenalna dopplerska preiskava**, obsega neposreden dopplerski pregled glavnega debla ledvične arterije, od izstopišča iz aorte do hilusa, z meritvami najvišje sistolične hitrosti v kratkih presledkih (nekaj mm). Maksimalne sistolične hitrosti v poteku glavnega debla so običajno <1 m/s. Na mestu stenoze dobimo znaten porast najvišje sistolične hitrosti ($>1,8$ – 2 m/s), tim. »stenotični jet«, ki ustreza več kot 50–60% angiografskem zmanjšanju lumna. Prednosti tega pristopa so velika zanesljivost v diagnostiki stenoze, možnost ocene stopnje stenoze z možnostjo diagnoze relativnih, hemodinamsko nepomembnih stenoz ter ocena mesta stenoze. Glavna pomanjkljivost je velika odvisnost od izkušenj izvajalca.

Pri drugem načinu – **intrarenalni dopplerski preiskavi** preučujemo obliko dopplerskega signala na nivoju znotrajledvičnega žilja (običajno segmentnih, redkeje interlobarnih ali arkuatnih arterij) in na podlagi tega sklepamo na prisotnost stenoze proksimalno. Tako lahko zaznamo le stenoze, ki vplivajo na intrarenalno hemodinamiko. V klasičnih primerih se pomembna proksimalna stenoza na ledvični arteriji pokaže distalno kot oblika dopplerskega signala »parvus-tardus«, z zmanjšano najvišjo sistolično hitrostjo, izgubo zgodnjega sistoličnega vrha in zakasnitvijo sistoličnega vrha (akceleracijski čas >70 ms, akceleracijski indeks $<3,0$ m/s²), in posledičnim zmanjšanim rezistenčnim indeksom. Obliko »parvus-tardus« se včasih lahko izzove ali ojača z uporabo kaptoprila. Ta oblika dopplerske diagnoze stenoze renalnih arterij ni tako odvisna od izkušenj izvajalca, je mnogo bolj enostavna za izvedbo kot dopplerski pregled glavnega debla ledvične arterije, je pa diagnostična samo pri stenozah visoke stopnje ($>70\%$) in ne omogoča opredelitve mesta stenoze vzdolž debla ledvične arterije.

Po sodobnih priporočilih uporabljamo za dopplersko diagnozo stenoze ledvičnih arterij kombinacijo ekstra- in intrarenalne dopplerske preiskave. Če ekstrarenalna dopplerska preiskava ni tehnično uspešna, lahko z intrarenalno

Tabela 1. Okvirna dopplerska opredelitev stopnje stenoze ledvičnih arterij, ki jo uporabljamo pri nas.

stenoza	stenotično (ekstrarenalno)	poststenotično (ekstrarenalno)	intrarenalno
50 (60%) – 70%	akceleracija: "jet" >1,8–2 m/s	turbulenca	normalno
>70% (<95%)	akceleracija: "jet" >1,8–2 m/s	turbulenca	tardus-parvus
>95%	ni signala	počasen tok (»segmental like«)	tardus-parvus
100%	ne	ne	ne*

*pri popolni okluziji ledvične arterije je perfuzija parenhima lahko še vedno ohranjena iz kolateral, predvsem iz kapsule.

relativno enostavno opredelimo (dokažemo ali izključimo) hude (>70%) stenoze, kar ima v klinični praksi lahko velik pomen (tabela 1).^{13,14}

Vloga dopplerskega ultrazvoka pri angioplastiki stenoze ledvičnih arterij

Ultrazvok in dopplerska preiskava ledvic imata pomembno vlogo pri izbiri bolnikov, ki bodo od angioplastike imeli dobrobit. Ocenjujeta:

- parenhimsko maso ledvic (če ni zadostne parenhimske mase, angioplastika ni smiselna)
- stopnjo okvare mikrocirkulacije (z meritvijo rezistenčnega indeksa in analizo diastolnega toka krvi intrarenalno)
- vpliv stenoze na intrarenalno hemodinamiko (podaljšan akceleracijski čas in znižan akceleracijski ter rezistenčni indeks govorijo o vplivu proksimalne stenoze na intrarenalne arterije).

Kot oceno parenhimske mase ledvic se v večini raziskav uporablja vzdolžni premer ledvice (meja za primernost za angioplastiko je 8 ali 9 cm). To je zelo nenatančna mera, posebej, če ni standardizirana na telesno maso. Bolj natančno je merjenje prostornine ledvice, ali še bolje, prostornine ledvičnega parenhima (izmerimo prostornino ledvice ter prostornino centralne cone – pielovaskularne aree, ki ga odštejemo od prostornine ledvice in tako dobimo prostornino parenhima). Tudi tako izmerjeno parenhimsko maso je potrebno standardizirati na spol in telesno maso.

Interpretacija ohranjene parenhimske mase je še bolj zapletena pri diabetični nefropatiji, pri kateri parenhim običajno izgleda boljše (večja ledvica, debelejši parenhim) kot pa je stopnja kronične ireverzibilne okvare. Zato v tem trenutku ni možno dati nekih meritev, ki bi veljale za vsakega, ampak je potrebno

parenhimsko maso analizirati individualno. Informacije, ki jih iz standardnega ultrazvočnega pregleda potrebujemo, so: vzdolžni premer ledvice, debelina parenhima, enakomernost debeline parenhima ter ehogenost parenhima.

Za klinično uporabo se zdi najbolj koristna in praktična naslednja razdelitev mase in kvalitete parenhima:

- normalen parenhim
- začetno kronično spremenjen parenhim
- napredovalo kronično spremenjen parenhim
- sfrknjena ledvica.

V prvih dveh primerih je angioplastika (ali drugo diferentno zdravljenje) še smiselna, pri napredovalo kronično spremenjeni ali sfrknjeni ledvici pa aktivno »reševanje« ledvice ni več smiselno.¹⁵

Poleg ohranjene parenhimske mase je za uspeh angioplastike potrebna relativno »zdrava« ledvična mikrocirkulacija, kar ocenjujemo z rezistenčnim indeksom, in še bolj natančno, z analizo intrarenalnega toka krvi v diastoli. RI >0,80 napoveduje slab odgovor na angioplastiko.¹¹

Poleg vloge v indikaciji za angioplastiko je dopplerska preiskave neprecenljiva v oceni uspešnosti angioplastike,¹⁶ tako kratkoročni kot dolgoročni.

Odločitev o angioplastiki stenoze ledvičnih arterij

Odločitev o angioplastiki ledvičnih arterij pri posameznem bolniku je predvsem klinična, individualna ter kompleksna. Doprinos ultrazvoka in dopplerske preiskave ledvice in ledvičnih arterij je v oceni, ali je sama ledvica primerna za angioplastiko. Če je ledvica močno kronično spremenjena in/ali če je prisotna huda okvara mikrocirkulacije, se običajno za angioplastiko (pa tudi za diagnostiko stenoze ledvične arterije) ne odločamo. Če pa je sama ledvica primerna za angioplastiko, tudi to ne pomeni, da se bomo za angioplastiko odločili. Na odločitev vplivajo klinični in drugi dejavniki: klinični problem, ki ga z angioplastiko želimo razrešiti, stanje druge ledvice, pričakovana življenjska doba bolnika, komorbidnosti, pričakovani zapleti in tehnična zahtevnost posega. Tudi v teh primerih (ko smo do angioplastike zadržani kljub temu, da je ledvica zanjo primerna) nam dopplerska preiskava ponuja izjemno možnost sledenja stenoze in njene stabilnosti ali napredovanja pod optimalno konzervativno terapijo.

Zaključki

- Rezultati angioplastike aterosklerotične stenoze ledvičnih arterij so razočarali, kljub velikim pričakovanjem in tehničnemu napredku perkutanih angioplastik, in to tako pri zdravljenju hipertenzije kot pri ohranitvi ali izboljšanju ledvične funkcije.

Razlog je najverjetneje v tem, da aterosklerotično stenozo pogosto spremlja okvara ledvične mikrocirkulacije in prizadetost ledvičnega parenhima.

- Da bi pričakovali dober odgovor na angioplastiko, je potrebno, da ima ledvica relativno dobro ohranjeno parenhimsko maso in relativno »zdravo« mikrocirkulacijo.
- Ultrazvočna preiskava ledvic (ocena parenhimske mase ledvic) in meritev rezistenčnega indeksa (ocena okvare na nivoju mikrocirkulacije) imata izredno pomembno vlogo pri oceni indikacije za angioplastiko, zato svetujemo, da ju obvezno naredimo pred zahtevnejšimi in dragimi diagnostičnimi preiskavami stenoze ledvičnih arterij, in tudi pred angioplastiko, ne glede na to, kako je bila stenoza ledvičnih arterij ugotovljena.
- V primerih, ko smo do angioplastike zadržani ali neodločni, nam dopplerska preiskava ponuja izjemno možnost sledenja stenoze in njene stabilnosti ali napredovanja pod optimalno konzervativno terapijo.
- Stenozo ledvičnih arterij iščemo pri bolnikih, pri katerih menimo, da bodo v primeru dokazane stenoze kandidati za angioplastiko. Če z oceno ledvične parenhimske mase in prizadetosti ledvične mikrocirkulacije ugotovimo, da bi bil odziv na morebitno angioplastiko slab, tudi draga in zahtevna diagnostika stenoze ni racionalna.

Literatura

1. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *New Engl J Med* 2001; 344: 431-42.
2. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1862-71.
3. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443-51.
4. Garović VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112: 1362-74.
5. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2006; 44: 955-63.

6. Kaira PA. Why we need a trial in atherosclerotic vascular disease. *J Renovasc Dis* 2002; 1: 20-3.
7. Eisenhauer AC. Atherosclerotic renovascular disease: diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 659-68.
8. Holden A, Hill A, Jaff MR, Pilmore H. Renal artery stent revascularization with embolic protection in patients with ischemic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 948-55.
9. Piccoli GB, Colla L, Marengo M, Gallo E, Magnano A, Piciotto G, Rabbia C. Angioplasty of the renal artery as a trigger for acute anti-phospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2435-6.
10. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan G. Balloon angioplasty of medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: A meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44-50.
11. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-7.
12. Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting favourable response to renal angioplasty in patients with renal vascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 799-805.
13. Hollenbeck M, Antoch G. Chapter 5. Nephrology and Urology. In: Hofer M, ed. *Teaching manual of color Duplex sonography*. 2nd ed. George Thieme Verlag 2004, Dusseldorf: 47-61. (ISBN 3-13-127592-8 (GTV))
14. Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, Flugerl P, Hollstin F, Schollmyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50: 1288-92.
15. Buturović-Ponikvar J. Ultrazvočna in dopplerska preiskava sečil. V: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, Kaplan-Pavlovčič S, ur. *Bolezni ledvic. Klinični oddelek za nefrologijo*, UKC Ljubljana, 2008, Ljubljana: 33-42. (ISBN 978-961-91354-4-0).
16. Marana I, Airoidi F, Burdick L, et al. Effects of balloon angioplasty and stent implantation on intrarenal echo-Doppler velocimetric indices. *Kidney Int* 1998; 53: 1795-1800.

RAZLIČNE LOKALIZACIJE ATEROSKLEROZE IN HIPERTENZIJA – ALI OBSTAJAJO RAZLIKE?

Mišo Šabovič

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

Uvod

Ateroskleroza lahko prizadene različna arterijska območja. Najpomembnejša in najpogostejša so cerebrovaskularno, koronarno in periferno arterijsko področje. Manj pogosta je prizadetost drugih področij, npr. renalne arterije, mezenterialnih arterij, podključnične arterije. Anevrizma aorte ni tipična oblika ateroskleroze, v teh primeru gre za dilatativno obliko ateroskleroze. Včasih so prizadeta le izolirana področja, pogosteje gre za istočasno, vendar različno izraženo prizadetost v različnih področjih.¹ Razumljivo je, da velja pravilo, da je verjetnost za prisotnost ateroskleroze na nekem področju večja, če je ateroskleroza prisotna že na drugem področju.¹ Zakaj je prizadetost pri različnih posameznikih drugačna, še ni pojasnjeno. Ali obstaja kakšen vzorec različnih prizadetosti? Zakaj je pri nekaterih prva manifestacija ateroskleroze koronarna bolezen, pri drugih cerebrovaskularna, pri tretjih pa periferna arterijska bolezen? Ali obstajajo določene skupine pri katerih je prisotna značilna prizadetost in razporeditev ateroskleroze? Na ta vprašanja še nimamo odgovorov.

Dejavnike tveganja za razvoj ateroskleroze delimo na klasične dejavnike: hiperholesterolemija, hipertenzija, sladkorna bolezen, kajenje, dedna nagnjenost, debelost, in neklasične oz. novejšje dejavnike, ki jih delimo na vnetne, genetske, biokemične, koagulacijsko/fibrinolitične,¹ ... Ali imajo dejavniki tveganja enako ali morda različno vlogo pri različnih lokalizacijah ateroskleroze še ni popolnoma jasno, zdi pa se, da lahko obstajajo razlike. Poznavanje le-teh bi lahko omogočilo bolj usmerjene preventivne ukrepe. Ali arterijska hipertenzija različno deluje na razvoj ateroskleroze na različnih področjih, ali ima npr. nekatere večji in druge manjši pomen, prav tako še ni popolnoma znano. Prav tako bi bilo zanimivo vedeti ali ateroskleroza na omenjenih glavnih lokacijah vpliva na izrazitost ali tip hipertenzije.

Historični podatki o povezavi hipertenzije in različnih lokalizacij ateroskleroze

Podatki iz obdobja, ko še ni bilo na voljo učinkovitih antihipertenzivnih zdravil kažejo, da delež smrti pri bolnikih s hipertenzijo, ki so povezane z aterosklerozo (v primerjavi z bolezenskimi stanji povezanimi neposredno s hipertenzijo) narašča vzporedno z višino arterijskega tlaka. Ta podatek potrjuje znano dejstvo, da z naraščanjem krvnega tlaka hipertenzija postaja vedno bolj pomemben dejavnik tveganja za aterosklerozo in njene zaplete.^{2,3} Zanimiva bi bila primerjava s hiperholesterolemijo, vendar takih podatkov nimamo na voljo. Zdi se, da visoka hipertenzija hitreje in učinkoviteje poslabšuje aterosklerozo kot visoka hiperholesterolemija. Morda to ne velja le za redke, izrazito visoke vrednosti holesterola, ki jih imajo npr. bolniki z monogeno družinsko hiperholesterolemijo. Med tremi različnimi lokalizacijami ateroskleroze (cerebrovaskularna, koronarna in periferna) nezdravljena hipertenzija najbolj vpliva na cerebrovaskularno aterosklerozo. V opazovalnih raziskavah iz obdobja, ko še ni bilo na voljo učinkovitih zdravil so ugotavljali, da je večina bolnikov z visoko nezdravljeno hipertenzijo umrla od možganske kapi; bolniki, ki so imeli izrazito retinopatijo in ledvično odpoved, so umrli zaradi napredovanja ledvične odpovedi, medtem ko je večina bolnikov z zmerno nezdravljeno arterijsko hipertenzijo umrla od srčnega infarkta, ki pa se je pojavil kasneje kot možganska kap pri visoki nezdravljeni hipertenziji.^{2,3}

Ob učinkovitem zdravljenju hipertenzije, ki ga imamo sedaj na voljo, se je najbolj zmanjšala pogostnost možganske kapi, pomembno manjši je vpliv na zmanjšanje srčnih infarktov.

Sklenemo lahko, da številni podatki iz preteklosti dokazujejo, da z naraščanjem hipertenzije narašča tudi srčnožilna umrljivost. Za visok arterijski tlak je najbolj dovzetna ateroskleroza v cerebrovaskularnem področju. Po drugi strani pa zmerna arterijska hipertenzija najbolj škoduje aterosklerozi v koronarnem območju.^{2,3}

Zapleti hipertenzije: hipertonični in aterosklerotični

Srčnožilne bolezni so še vedno najpogostejši razlog umrljivosti v razvitem svetu, medtem ko je arterijska hipertenzija najpogostejši dejavnik tveganja. Zaplete hipertenzije lahko razdelimo na hipertonične in aterosklerotične; hipertonični so v neposredni zvezi z zvišanim tlakom (npr. hipertrofija levega prekata, srčno popuščanje, ledvična insuficienca, disekcija aorte, maligna hipertenzija,

encefalopatija, cerebralna krvavitev, retinopatija, ...), pri aterosklerotičnih zapletih pa predstavlja hipertenzija le enega izmed več različnih dejavnikov tveganja.⁴

Prispevek hipertenzije k aterosklerotičnim dogodkom je v primerjavi s hipertoničnimi zapleti seveda težje oceniti. Ker na pojav, razvoj in zaplete ateroskleroze (cerebrovaskularna bolezen, koronarna bolezen, periferna arterijska bolezen) vplivajo različni dejavniki (hiperholesterolemija, hipertenzija, kajenje, sladkorna bolezen, genetska obremenjenost, debelost, ...) je prispevek hipertenzije pri aterosklerozi različen, tako pri posamezniku kot verjetno tudi pri različnih lokacijah ateroskleroze.⁵

Hipertenzija in okvare arterij

Za hipertenzijo je značilno, da prizadene tako majhne kot velike arterije. Za manjše arterije je značilno preoblikovanje in hipertrofija stene ter pogosto tudi zoženje svetline. Omenjene spremembe so neposredno vpletene v hipertonične zaplete, pa tudi v patofiziologijo hipertenzije.⁴ Tipičen primer prizadetosti malih arterij sta npr. ledvična insuficienca in vaskularna demenca. Tako povišan tlak kot povečana pulzatilnost okvarjata male arterije. Pri velikih arterijah elastičnega tipa, kot je npr. aorta, hipertenzija prav tako sodeluje pri preoblikovanju. Zaradi zmanjšane količine elastina in križnih povezav med kolagenskimi vlakni postane aorta bolj toga. Do enakih sprememb prihaja s staranjem, ali pa npr. pri kronični ledvični insuficienci.⁶ Zdi se, da so velike arterije mišičnega tipa še najmanj prizadete s hipertenzijo. Tudi tukaj je v ospredju preoblikovanje žilne stene, v manjši meri pa nastanek aterosklerotične lehe, ki je predvsem odvisen od (oksidiranega) holesterola in vnetja v žilni steni. Poenostavljeno rečeno lahko predpostavimo, da hipertenzija prizadene v večji meri manjše kot večje arterije in da je (poleg endotelijske disfunkcije) preoblikovanje žilne stene in ne nastanek aterosklerotičnega plaka, najpomembnejši patološki proces, ki ga vzpodbuja hipertenzija.

Hipertenzija in patofiziologija ateroskleroze

Arterijska hipertenzija sodi med klasične dejavnike tveganja za razvoj ateroskleroze. Je najpogostejši dejavnik tveganja. Neposreden način delovanja hipertenzije na aterosklerozo ni popolnoma jasen. Zanesljivo vemo, da hipertenzija povzroča okvaro endotelija, oz. endotelijsko disfunkcijo. Poleg endotelijske disfunkcije hipertenzija preko kompleksih odnosov vpliva na ostale

proces, ki so udeleženi pri aterosklerozi – povečano vnetje v arterijski steni, oksidativni stres, proliferacija gladkih mišičnih celic, aktivacija metaloproteinaz, zvečan trombogeni potencial žilne stene in tudi trombocitov, ...^{7,8} Kompleksnost omenjenih povez in dodaten vpliv drugih dejavnikov otežujejo proučevanje izoliranega vpliva hipertenzije. Z veliko verjetnostjo pa lahko trdimo, da hipertenzija najbolj izrazito deluje na endotelijsko disfunkcijo in preoblikovanje žilne stene. Enako lahko predvidevamo, da je najpomembnejši učinek hiperholesterolemije endotelijska disfunkcija, aktivacija vnetja v žilni steni in formiranje aterosklerotičnega plaka. Ni pa dvoma, da so vsi omejeni procesi pospešeni ob prisotnosti obeh – hipertenzije in hiperholesterolemije, za kateri sedaj vemo, da lahko celo neposredno pospešujeta druga drugo.⁹ Tako lahko hipertenzija npr. pospeši oksidacijo LDL holesterola v oksidiran LDL, medtem ko hiperholesterolemija poveča izražanje angiotenzinskih receptorjev II v žilni steni.

Prav tako kot patofiziologija ateroskleroze še ni popolnoma pojasnjen tudi neposreden način delovanja hipertenzije na aterosklerozo. Nedvomno je, da hipertenzija pospešuje aterosklerozo tako, da deluje na žilno steno mehanično, vendar tudi biokemično. Hipertenzija okvarja endotelij mehansko, tako preko zvišanih strižnih sil, kot tudi zaradi povečane pulzatilnosti, ki je posebej izrazita pri sistolični hipertenziji in pri starejših ljudeh. Pomembno pa je tudi neposredno, nemehansko delovanje, npr. izražanje in prestopanje dejavnikov renin-angiotenzinskega sistema, dejavnikov vnetja iz krvi v žilno steno... Oboji nato neposredno v žilni steni povzročijo številne spremembe, ki so značilne za aterosklerozo.^{4,7,8}

Cerebrovaskularna ateroskleroza

Epidemiološki podatki kažejo, da ima arterijska hipertenzija največji pomen pri cerebrovaskularni aterosklerozi in posledični možganski kapi. Bolniki s hipertenzijo imajo 3–4-krat zvečano tveganje za pojav možganske kapi.⁴ V približno 80% možganskih kapi pri bolnikih s hipertenzijo gre za ishemično možgansko kap, ki je posledica tromboze intrakranialnih arterij ali hemodinamsko pomembnih plakov na karotidnih arterijah. Glede na tip ateroskleroze lahko govorimo o intrakranialni in ekstrakranialni aterosklerozi.^{10,11} Očitno se obe vrsti ateroskleroze razlikujeta. Intrakranialne arterije so manjše od karotidnih arterij. Hemodinamsko pomembni aterosklerotični plaki so predvsem značilnost ekstrakranialne ateroskleroze,

medtem ko je za intrakranialne arterije značilno preoblikovanje žilne stene, endotelna disfunkcija in povečano nagnjenje k trombozam in v manjši meri hemodinamsko pomembni plaki. V skladu s predvidevanji, navedenimi v prejšnjih poglavjih, so intrakranialne arterije idealna tarča za delovanje hipertenzije – so torej manjše in njihovo preoblikovanje ima pomembno patofiziološko vlogo.¹² S staranjem in pojavom povečane togosti aorte se povečata sistolični in pulzni tlak. Posledično so omenjene arterije izpostavljene tako večjim strižnim silam kot tudi večji pulzatilnosti. Oboje še pospešuje negativne učinke hipertenzije na intrakranialne arterije. Lahko torej predvidimo, da je za cerebrovaskularno prizadetost sistolična hipertenzija bolj patogena kot sistolično-diaholična hipertenzija.

Iz navedenega je očitno, da je za preprečevanje cerebrovaskularne hipertenzije nujno dosledno zdravljenje hipertenzije. To še posebej velja za sistolično hipertenzijo, ki se pojavlja pri starejših in je, kakor kažejo podatki, slabše zdravljena kot hipertenzija pri nekoliko mlajši populaciji.^{10,11} Idealno bi bilo zmanjšati ali preprečiti nastanek togosti velikih arterij, žal pa za sedaj še nimamo učinkovitega, specifičnega zdravila.

Koronarna ateroskleroza

Prispevek hipertenzije k koronarni bolezni je zelo verjetno manjši kot k cerebrovaskularni aterosklerozi, poleg tega pa se zdi, da je tudi način prispevanja h koronarni bolezni, oz. srčnemu infarktu, nekoliko drugačen. Hipertenzija zveča tveganje za koronarno bolezen za nekoliko več kot 2-krat.⁴ Hipertenzija neposredno, na način omenjen v zgornjih poglavjih, vpliva k razvoju koronarne ateroskleroze. Zelo verjetno imajo drugi dejavniki, kot so hiperholesterolemija, sladkorna bolezen in kajenje pomembnejšo vlogo v nastanku aterosklerotičnih lezij v koronarnih arterijah.¹

Učinek hipertenzije se ob prisotnosti hiperholesterolemije, ki je verjetno najpomembnejši dejavnik tveganja za koronarno aterosklerozo, še poveča. Zdi se, da je ravno aditiven ali sinergistični učinek različnih dejavnikov tveganja (npr. hiperholesterolemije in hipertenzije), izjemno pomembno področje, ki je še premalo proučeno in bi bilo lahko ena izmed novih možnosti za farmakološko ukrepanje.

Zelo pomemben je prispevek hipertenzije k povečani porabi kisika v srčni mišici in k motenemu dovajanju kisika. Neskladje med zmanjšano (oz. oteženo) ponudbo in povečano porabo poslabšuje koronarno bolezen. Hipertenzija

povzroči hipertrofijo levega prekata in posledično zvečano porabo kisika. Ob tem pa hipertenzija povzroči tudi motnje v kapilarnem sistemu in mikrocirkulaciji miokarda (redkejši in daljši kapilarni sistem), kar ima za posledico zmanjšano ponudbo kisika.^{4,13}

Epidemiološki podatki kažejo, da je sistolično-diaholična hipertenzija bolj povezana s koronarno kot z cerebrovaskularno hipertenzijo. Koronarna bolezen se tudi sicer pojavlja nekoliko prej kot cerebrovaskularna bolezen, oz. možganska kap. Togost aorte in sistolična hipertenzija pa posredno še poslabšata koronarno bolezen. Višji arterijski tlak namreč zveča tako hipertrofijo levega prekata, kot tudi delo levega prekata, medtem ko nižji diaholični tlak zmanjša prekrvavitev, ki po koronarnih arterijah poteka le v diaholi.^{4,13}

Periferna arterijska ateroskleroza

Tudi v etiologiji periferne arterijske bolezni je arterijska hipertenzija verjetno manj pomembna kot nekateri drugi dejavniki (sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, kajenje).⁴

Ali je to povezano z velikostjo prizadetih arterij ali z aterosklerotičnimi plaki ni možno odgovoriti.

Zanimivo je, da je za kadilce značilna bolj proksimalna prizadetost arterij spodnjih udov (medenične in stegenske arterije), medtem ko je za sladkorne bolnike značilna bolj periferna prizadetost (golenske arterije). Nasploh sta verjetno sladkorna bolezen in kajenje najpomembnejša dejavnika tveganja za periferno arterijsko bolezen, verjetno bolj kot npr. hiperholesterolemija.¹

Znano je, da je periferna arterijska bolezen dober napovednik koronarnih dogodkov in koronarne bolezni. Po drugi strani pa je znano, da imajo bolniki s koronarno boleznijo slabšo prognozo, če imajo prisotno še periferno arterijsko bolezen.¹⁴ Zdi se, da periferna arterijska bolezen kaže na razširjenost ateroskleroze, obenem pa tudi na bolj »agresivno« obliko ateroskleroze. Kakšen je mehanizem, ki bi stal za tem pojavom ni jasno. Morda se ob večjem aterosklerotičnem substratu, za katerega v primeru periferne arterijske bolezni zagotovo gre, poveča bodisi sistemsko vnetje, oksidativni stres, trombogenost ali aktivacija trombocitov. Ti dejavniki vlivajo nato na poslabšanje ateroskleroze na drugi lokalizaciji (npr. koronarna bolezen).

Zanimivo je, da periferna arterijska bolezen tudi neposredno vpliva na hipertenzijo.¹⁵ Ugotovili so, da se ob prisotnosti periferne arterijske bolezni

pojavi sistolična hipertenzija, ob tem pa pride tudi do porasta centralnega arterijskega tlaka. Na aterosklerotično spremenjenih arterijah nog in medenice prihaja namreč do odboja in retrogradnega potovanja pulznega vala in nato sumacije na nivoju aorte, kar ima za posledico zvišanje sistoličnega tlaka. Posledica je zvišan centralni tlak in sistolična arterijska hipertenzija, ki povečata tveganje za vse zaplete ateroskleroze.¹⁶ Možno je, da je ravno to mehanizem, ki je odgovoren za poslabšanje koronarne bolezni ob prisotnosti periferne arterijske bolezni.

Zaključek

Hipertenzija je pomemben dejavnik za razvoj ateroskleroze. Zdi se, da ima na treh osnovnih aterosklerotičnih regijah (cerebrovaskularno, koronarno in periferno arterijsko področje) nekoliko različno vlogo. Njena vloga je verjetno odvisna predvsem od velikosti z aterosklerozo prizadetih arterij in pomena preoblikovanja žilne stene v primerjavi s pojavom aterosklerotičnih leh. Zato ima hipertenzija najpomembnejšo vlogo v preprečevanju cerebrovaskularne ateroskleroze, predvsem intrakranialne ateroskleroze. Pri koronarni bolezni je potrebno upoštevati tudi vpliv hipertenzije na povečano porabo in oviran dostop kisika do miokarda. Pri periferni arterijski bolezni pa je pomemben vpliv le-te na obliko arterijske hipertenzije, oz. na pojav sistolične hipertenzije in zvišanje centralnega arterijskega tlaka.

Dokončno razumevanje različnega lokalnega delovanja hipertenzije na aterosklerotične procese, in obratno, vpliv le-te na hipertenzijo, bi lahko pomembno doprinesel k izboljšanju zdravljenja bolnikov s hipertenzijo in različnimi pojavnimi oblikami ateroskleroze.

Literatura

1. Bhat DL, Steg G, Ohman E, et al for REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 11: 180-9.
2. Perrera GA. Hypertensive vascular disease. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42.
3. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
4. Kaplan NM. Clinical hypertension. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006: pp 1-517..
5. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 2004; 148: 16-26.

6. Lakkata EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. *Circulation* 2003; 107: 139-46.
7. Faxon DP, Creager MA, Smith SC, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: executive summary. *Circulation* 2004; 109: 2595-604.
8. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
9. Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 489-96.
10. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776-85.
11. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211-24.
12. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002; 33: 862-75.
13. Rosendorff C. Hypertension and coronary artery disease: a summary of the American Heart Association scientific statement. *J Clin Hypertens* 2007;9:790-5.
14. Safar ME, Priollet P, Luizy F, et al. Peripheral arterial disease and isolated systolic hypertension: The ATTEST Study. *J Hum Hypertens* 2008; 23: 81-92.
15. Makin A, Lip GYH, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Human Hypertens* 2001; 15: 385-91.
16. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in elderly. *Lancet* 2000; 355: 865-72.

DEMENCA IN HIPERTENZIJA

Maja Trošt

Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Kaj je demenca?

Demenca je pridobljena, napredujoča motnja več višjih živčnih funkcij, ki je tako huda, da vpliva na bolnikove dnevne aktivnosti.¹ Le motnja spomina ni dovolj za postavitev diagnoze demence. Poznamo veliko vrst demenc. Najpogostejša je demenca pri Alzheimerjevi bolezni, sledijo demenca z Lewyjevim telesci, vaskularna demenca in frontotemporalna demenca. Naštete predstavljajo med 80 in 90% vseh demenc. Večina demenc je mešanih, nevrodegenerativnih in vaskularnih.

Kakšna je pogostnost demenc?

Prevalenca demenc s starostjo prebivalstva strmo narašča. V starosti 60–64 let je dementnih 0,3% do 1% ljudi, med osemdesetletniki 10% do 20% in po 90. letu starosti nad 40%.² Vsakih 20 let se število dementnih podvoji in leta 2040 bo znašalo 81,1 milijonov ljudi. Večina jih bo v državah v razvoju.³ Zaradi staranja prebivalstva postajajo dementni velikansko medicinsko in finančno breme sveta.

Ali je vsaka pozabljenost že znak demence?

Prva pozabljenost starostnika pa še ni znak demence, saj je upad nekaterih višjih živčnih funkcij lahko znak normalnega staranja.⁴ V zadnjih 15 letih se je predvsem v raziskovalne namene razvil koncept blagega kognitivnega upada (BKU). Gre za motnjo višjih živčnih funkcij, ki je večja od pričakovane za določeno starost in izobrazbo. Človek se je zaveda, a še ne vpliva na njegove dnevne aktivnosti. Pomembno ga je prepoznati, saj več kot polovica ljudi z BKU v petih letih postane dementnih.⁵

Kako postavimo diagnozo demence?

Demenco diagnosticiramo klinično. Bolniku opravimo splošni in nevrološki klinični pregled in vsaj še eno testiranje višjih živčnih funkcij, npr. Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS), ki obsega 30 vprašanj.⁶ Rezultat pod 24 točk je znak demence. Vsakemu bolniku s sumom na demenco opravimo še

naslednje preiskave: osnovni pregled krvi (hemogram, elektroliti, glukoza, lipidogram, jetrni testi, ščitnični hormoni, koncentracija kalcija, koncentracija vitamina B₁₂ in folne kisline) in strukturno slikanje možganov s računalniško ali magnetno- resonančno tomografijo. Z naštetimi preiskavnimi metodami iščemo morebitne ozdravljive vzroke demenc. Teh je približno 10% vseh demenc.

Demenca pri Alzheimerjevi bolezni

Demenca pri Alzheimerjevi bolezni (AB) je najpogostejša oblika demence, sama AB pa najpogostejša nevrodegenerativna bolezen možganov sploh. Gre za nevrodegenerativno bolezen možganske skorje, pri kateri se v možganih bolnika kopičijo amiloidne lehe in nevrofibrilarne pentlje. Večina oblik je sporadičnih z začetkom po 65 letu starosti, 5% pa je avtosomno dominantno dednih in začno bolj zgodaj, lahko že po 30. letu starosti. Bolniki imajo v začetku bolezni težave s spominom za tekoče dogodke, medtem ko je dolgoročni spomin vsaj v začetku bolezni ohranjen. Prizadeta je tudi vidno-prostorska orientacija, bolniki se radi izgubijo v slabše znanem okolju, kasneje pa tudi v znanem. Klinični potek AB je enakomerno napredujoč, lahko pa se pojavijo tudi obdobja, ko bolezen stoji. Bolezen s časom prizadene vse višje živčne funkcije. Povprečna doba preživetja bolnikov z AB je 8 do 10 let. AB zdravimo z inhibitorji acetilholin esteraze (holinergična živčna aktivnost ima namreč pomembno vlogo pri višjih živčnih dejavnostih) in v napredovalih fazah bolezni z memantinom. Dejavniki tveganja za razvoj AB so: starost, poškodba glave, nižja izobrazba, dedna obremenjenost, nizka mentalna in fizična aktivnost ter dejavniki tveganja za možgansko-žilne bolezni.⁷

Vaskularna demenca

Kot že samo ime pove gre za demenco, ki je posledica motnje v prekrvavitvi možganov. Gre za bolezen možganske beline, ki jo lahko prizadenejo bodisi številni lakunarni infarkti, večji infarkt na strateško pomembnem mestu ali pa subkortikalna aterosklerotična encefalopatija.⁸ Začetek je pogosto nenaden in nadaljnji klinični potek stopničast. Prizadete so različne višje živčne funkcije in v različni meri. Pomembno je zgodnje odkrivanje in zdravljenje vaskularnih dejavnikov tveganja (hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperlipidemija) ter antiagregacijsko zdravljenje. Več raziskav je pokazalo ugodne učinke z inhibitorjev acetilholin esteraze in memantina.⁹

Hipertenzija in demenca

V srednji in pozni življenjski dobi je hipertenzija glavni in najpogostejši dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni. Vedno več podatkov pa kaže, da so ateroskleroza in srčnožilni dejavniki tveganja močno povezani tudi z upadom višjih živčnih funkcij in razvojem ne le vaskularne demence, ampak tudi demence pri Alzheimerjevi bolezni.¹⁰ Nedavna raziskava je pokazala, da se incidenca demence pri AB poveča ob prej znani srčnožilni bolezni, metabolnem sindromu, večji debelosti kožne gube, višjem indeksu telesne mase, hiperholesterolemiji, sladkorni bolezni, hiperhomocisteinemiji, kajenju in/ali visoki občutljivosti C-reaktivnega proteina, medtem ko imajo višja stopnja izobrazbe, več fizične aktivnosti v srednjih letih in zmerno uživanje alkoholnih pijač zaščitni učinek.¹¹

Številne raziskave o vplivu hipertenzije na možgane so pokazale njen škodljiv vpliv na delovanje višjih živčnih funkcij. Še posebej, če je bila hipertenzija prisotna že v srednjih letih življenja.¹⁰ Hipertenzija vpliva na višje živčne funkcije neposredno z manjšanjem volumna možganov in posredno z višanjem tveganja za aterosklerozo in možgansko kap.¹²

Prav tako je že več raziskav pokazalo pomembno vlogo zniževanja povišanega krvnega tlaka pri preventivi kognitivnega upada in demence.¹³ Za zniževanje tlaka so bila uporabljena različna zdravila: inhibitorji encima angiotenzinske konvertaze, blokatorji angiotenzinskih receptorjev, beta blokatorji, blokatorji kalcijevih kanalčkov in diuretiki, posamično ali v kombinaciji.

Povezava med hipertenzijo in višjimi živčnimi funkcijami pa je kompleksna. Včasih npr. opazimo znižanje krvnega tlaka pri starostnikih pred pojavom demence in tudi kasneje.¹³ Zato so se v praksi pojavljali dvomi o smiselnosti zniževanja povišanega krvnega tlaka pri zelo starih ljudeh. Nedavno objavljena raziskava opravljena pri ljudeh z arterijsko hipertenzijo starih 80 let in več,¹⁴ je pokazala, da v primerjavi s placebo, antihipertenzivno zdravljenje ni statistično značilno znižalo incidence demence. A raziskava je bila končana predčasno zaradi pomembnega znižanja pojavnosti možganske kapi in umrljivosti pri starostnikih, ki so bili zdravljeni z antihipertenzivnim zdravilom proti placebo.

Pomemben podatek iz te raziskave pa je, da je zdravljenje hipertenzije tudi pri zelo starih ljudeh varno in ne povečuje tveganja za kognitivni upad ali demenco. To je v nasprotju s pogostim prepričanjem, da zniževanje povišanega krvnega

tlaka pri starostnikih zniža pretok krvi skozi možgane in s tem poslabša njihovo delovanje.¹⁵

Drugi potencialni dejavniki tveganja za razvoj demence pri AB in vaskularne demence na katere lahko vplivamo so še: sladkorna bolezen, debelost, metabolični sindrom, hiperholesterolemija, atrijska fibrilacija, kajenje in ateroskleroza.¹³

Zaključek

Demenca je zaradi velike pogostnosti ter invalidnosti, ki jo povzroča obolelim ter izjemnih bremen za svojce in vso družbo, postala eden poglavitnih zdravstvenih problemov sedanjega časa in prihodnosti. Velika večina demenc ni ozdravljivih, in zdravila, ki so na voljo, le malo ublažijo simptome in znake bolezni. Ključno vlogo tako igrajo zgodnje odkrivanje in zdravljenje dejavnikov tveganja. Hipertenzija je eden najpomembnejših.

Glavno breme prepoznavanja bolnikov z demenco in njihove dobre obravnave je in bo ostalo v rokah družinskih zdravnikov. Bolnika s sumom na demenco naj obravnavajo po zgoraj navedenih priporočilih in ga napotijo na pregled k nevrologu, v poznih fazah bolezni, ko so v ospredju psihiatrični zapleti, pa k psihiatru. Na Kliničnem oddelku za bolezni živčevja v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana se zavedamo pomanjkljive obravnave bolnikov z demencami v Sloveniji in pravkar ustanavljamo Center za kognitivne motnje, kjer bomo radi pomagali bolnikom, svojcem obolelih in vsem zdravstvenim delavcem, ki se srečujejo s težavami pri obravnavi bolnikov z demencami.

Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Tores H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging*. 1999; 15: 365-75.
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366: 2112-7.
4. Anstley KJ, Low FL. Normal cognitive changes in aging. *Aust Fam Physician*. 2004; 33: 783-7.
5. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006; 367: 1262-70.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189-98.

7. Patterson C, Feighner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008 Feb; 178: 548-56.
8. Chiu H. Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD). *Neurol Clin* 2007; 25: 717-40.
9. Roman G, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical Ischemic Vascular Dementia. *Lancet Neurol* 2002, 1: 426-36.
10. Staessen JA, Richard T, Birkenhaeger WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007; 49: 389-400.
11. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 2004; 363: 1139-46.
12. Papademetriou V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature. *Geriatrics*. 2005; 60: 20-2, 24.
13. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4(2): 363-81.
14. Peters R, Beckett N, Forette F. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 683-9.
15. Skoog I. Antihypertensive treatment and dementia prevention. *Lancet Neurol* 2008; 664-5.

PREISKAVNE METODE ZA OCENO SRČNOŽILNEGA TVEGANJA

Rok Accetto

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

Uvod

Tveganje bolnika za srčnožilno boleznost in umrljivost je samo z obvladovanjem hipertenzije zaradi prisotnosti drugih dejavnikov tveganja še vedno veliko. Potreben je celovit pristop, potrebna je globalna ocena tveganja bolnika in tudi zdravljenje mora biti usmerjeno v obvladovanje vseh dejavnikov tveganja. Ta koncept se je uveljavil tudi v zadnjih Slovenskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije, ki smo jih obravnavali na lanskoletnem XVI. Strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo novembra v Portorožu¹ in so bile objavljene v Zdravniškem Vestniku.² Smernice sledijo ESH/ESC smernicam, ki so bile objavljene v »Journal of Hypertension«.³

Ugotovitev velikega ali celo zelo velikega tveganja zahteva takojšnje zdravljenje z antihipertenzivnim zdravilom. Izberemo ga na osnovi prisotnih dejavnikov tveganja, prizadetosti tarčnih organov in drugih posebnosti bolnika. Zdravljenje takih bolnikov je stroškovno učinkovito za vsako znižanje krvnega tlaka,⁴ tudi če ne dosežemo ciljne vrednosti krvnega tlaka.

Definicija in klasifikacija hipertenzije

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

Skladno z metodologijo Framinghamskih tabel tveganja in SCORE tabel je izdelana tudi stratifikacija srčnožilnega tveganja bolnika s hipertenzijo. Majhno, zmerno, veliko in zelo veliko tveganje predstavlja 10-letno tveganje za usodne in neusodne srčnožilne dogodke. Gre za "dodano tveganje", kar pomeni, da je tveganje večje od povprečja. Ob tem se moramo zavedati, da imajo takšne in podobne tabele tudi pomanjkljivosti. Ni upoštevano trajanje izpostavljenosti

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

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

Tabela 2. Dejavniki, ki vplivajo na prognozo

dejavniki tveganja	subklinična okvara organov
<ul style="list-style-type: none"> • višina SKT in DKT • pulzni tlak (pri starejših) • starost (M>55 let; Ž>65 let) • kajenje • dislipidemija <ul style="list-style-type: none"> • holesterol >5,0 mmol/L ali • LDL >3,0 mmol/L ali • HDL: M <1,0 mmol/L, Ž <1,3 mmol/L ali • trigliceridi >1,7 mmol/L • krvni sladkor na tešče 5,6-6,9 mmol/L • motena toleranca za glukozo • abdominalna debelost • obseg trebuha >94cm (M), 80cm (Ž) • družinska anamneza o prezgodnji SŽ boleznih (M <55 let, Ž <65 let) 	<ul style="list-style-type: none"> • EKG hipertrofija levega prekata (indeks Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm·ms) in/ali • ehokardiografska hipertrofija levega prekata (LVMI M ≥125 g/m², Ž ≥110 g/m², pri debelosti M≥51 g/m^{2,7}, Ž≥47 g/m^{2,7}) • debelina intime-medije a. carotis (IMT >0,9 mm) ali prisotnost plakov • karotido-femoralna hitrost pulznega vala >12 m/s • blago zvišanje serumskega kreatinina: M: 115-133 μmol/L, Ž: 107-124 μmol/L • nizka ocenjena glomerulna filtracija (<60 mL/min/1,73 m²) ali kreatininski očistek (<60 mL/min) • gleženjski indeks <0,9 • mikroalbuminurija 30-300 mg/24 ur ali razmerje albumin/kreatinin : >30 mg/g kreatinina
sladkorna bolezen	izražena srčnožilna ali ledvična bolezen
<ul style="list-style-type: none"> • glukoza na tešče ≥7,0 mmol/L ob večkratnih meritvah, ali • glukoza postprandialno >11,0 mmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> • možganskožilna bolezen: ishemični infarkt; možganska krvavitev; tranzitorna ishemična ataka • srčna bolezen: miokardni infarkt; angina pectoris; koronarna revaskularizacija; srčno popuščanje • ledvična bolezen: diabetična ledvična bolezen; ledvična insuficienca (serumski kreatinin M >133, Ž >124 μmol/L); proteinurija (>300 mg/24 h) • bolezen perifernih arterij • napredovala retinopatija: krvavitve, eksudati, edem papile

posameznim dejavnikom tveganja, pa tudi vsi dejavniki tveganja niso upoštevani, kot sta na primer stres in telesna neaktivnost.

Dejavniki poleg visokega krvnega tlaka, ki vplivajo na tveganje in s tem na prognozo so naštetih v tabeli 2.

Diagnostika arterijske hipertenzije

Diagnostika je usmerjena v iskanje sekundarnih hipertenzij, dejavnikov tveganja ter (sub)kliničnih okvar tarčnih organov.

Na razpolago imamo številne preiskavne metode, ki se razlikujejo po specifičnosti, senzitivnosti, invazivnosti, pa tudi po ceni. Prav slednje je v sedanjih razmerah vse pomembnejše. Odločitev o vrsti in številu presejalnih preiskav, ki jih svetujejo Smernice, sloni na naštetih posebnostih posameznih preiskav ter na oceni stroškovne učinkovitosti

Na osnovi kliničnega pregleda in obveznih (rutinskih) laboratorijskih preiskav (tabela 3) ocenimo bolnikovo celotno srčnožilno tveganje in postavimo sum na morebitno sekundarno arterijsko hipertenzijo. S tem minimalnim naborom laboratorijskih preiskav pogosto ne moremo dovolj dobro oceniti tveganja posameznika,⁵ zato so potrebne še dodatne preiskave, s katerimi odstotek pravilno ocenjenih bolnikov precej povečamo.⁶ Indicirane so na podlagi ugotovitev osnovnega pregleda in ocene bolnikovega stanja ter glede na klinične okoliščine pri bolniku.

Okvirno ceno preiskav v okviru osnovnega (rutinskega) nabora prikazuje tabela 4.

V nadaljevanju se bom omejil le na nekatere preiskave za natančnejšo oceno stopnje morebitnega bolezenskega stanja tarčnih organov, srca, ledvic, možganov in žil.

Iskanje subklinične okvare organov

Mikroalbuminurija

Subklinična okvara organov je pomembna vmesna stopnja v nastajanju žilne bolezni in ključni del celotnega srčnožilnega tveganja. Mikroalbuminurija je povezana s povečano incidenco srčnožilnih bolezni, ne samo pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ampak tudi brez nje.⁷ Je indikator okvare tarčnih organov in

Tabela 3. Laboratorijske preiskave

rutinske preiskave	
<ul style="list-style-type: none"> • krvni sladkor na tešče • serumski celokupni holesterol • serumski LDL holesterol • serumski HDL holesterol • serumski trigliceridi na tešče • serumski kalij • serumska sečna kislina • serumski kreatinin • ocenjeni kreatininski očistek (enačba po Cockcroft-Gaultu) ali glomerulna filtracija (enačba MDRD) • hemoglobin in hematokrit • urinski izvid (dopolnjeno z mikroalbuminurijo s testnim lističem in pregledom sedimenta) • elektrokardiogram 	
priporočene preiskave	
<ul style="list-style-type: none"> • ehokardiogram • ultrazvok vratnih arterij • proteinurija kvantitativno (če je testni listič pozitiven) • gleženjski indeks • pregled očesnega ozadja • glukozni tolerančni test (če je krvni sladkor na tešče >5,6 mmol/L) • samomeritve in 24 urno merjenje krvnega tlaka • hitrost pulznega vala (če je preiskava dosegljiva) 	
razširjena diagnostika (specialistična obdelava)	
<ul style="list-style-type: none"> • nadaljnje preiskave možganskih, srčnih, ledvičnih in žilnih okvar. Obvezno pri zapleteni hipertenziji • iskanje sekundarne hipertenzije, ko tako nakazujejo anamneza, klinični pregled ali rutinske preiskave: • določanje renina, aldosterona, kortikosteroidov, kateholaminov, v plazmi in/ali urinu; arteriografija; ultrazvok ledvic in nadledvičnic; računalniška tomografija; magnetno resonančno slikanje 	

Tabela 4 . Cena osnovnega nabora preiskav.

preiskava	okvirna cena (€)
krvni sladkor na tešče	1,30
lipidogram	5,04
kalij	1,30
sečna kislina	1,10
kreatinin	1,30
hemogram	2,18
urinski izvid	2,18
mikroalbuminurija (+ kreatininurija)	5,40 (6,46)
EKG	10,00
skupaj	29,80 (30,8)

ne le ledvičnega obolenja. V raziskavi⁸ so pri 380 novo odkritih bolnikih s hipertenzijo opravili rutinske preiskave, poleg tega določili stopnjo mikroalbuminurije, opravili UZ srca ter UZ vratnega žilja. Vse tri preiskave

Tabela 5. Napovedna vrednost, dostopnost in približna cena določitve mikroalbuminurije

preiskava	napovedna uporabnost	dostopnost	okvirna cena (€)
mikroalbuminurija (+ kreatininurija)	+++	++++	5,40 (6,46)

skupaj so povečale možnost odkritja prizadetosti tarčnega organa, saj so v skupini, kjer so opravili vse tri preiskave, našli prizadetost tarčnih organov v 73%, v kontrolni skupini, kjer so opravili le rutinske preiskave, pa le v 42%. Če želimo torej povečati zanesljivost ocene prizadetosti srčnožilnega sistema, je potrebno narediti vse tri preiskave. Glede na dostopnost in ceno pa je ugotavljanje mikroalbuminurije primerno pri vseh bolnikih z arterijsko hipertenzijo v okviru osnovne rutinske diagnostike (tabela 5).

Retrospektivne analize so dokazale, da zmanjšanje proteinurije in hipertrofije levega prekata zmanjša incidenco srčnožilnih dogodkov. To opažanje nas napeljuje na preverjanje okvar na organih, ne le da ovrednotimo skupno srčnožilno tveganje, ampak da preverjamo tudi zaščito, ki jo nudi zdravljenje.

Srce

Elektrokardiografija mora biti del rutinske ocene bolnikov z zvišanim krvnim tlakom. S preiskavo ugotavljamo hipertrofijo levega prekata (HLP), vzorec »obremenitve«, ishemijo in aritmijo. Ugotovitev hipertrofije levega prekata je veliko pogostejša, če je opravljena ultrazvočna preiskava v primerjavi z rutinskimi preiskavami pri bolnikih s hipertenzijo. Ehokardiografija je koristna v okoliščinah, kjer želimo z večjo zanesljivostjo preveriti možnost HLP. S preiskavo lahko ugotovimo različne geometrične vzorce hipertrofije, s tem da ima koncentrična HLP najslabšo prognozo. S transmitralno dopplersko preiskavo ocenimo diastolično funkcijo. Dodatne preiskave srca (MRI, scintigrafske preiskave, obremenitveno testiranje in koronarna angiografija) so primerne za posebne indikacije. Rentgenska slika prsnega koša je lahko koristna kot dodatna metoda za oceno dispneje, oz. pri diagnostiki velikih intratorakalnih žil ali pljučnega žilja. Na splošno pa je rentgensko slikanje prsnega koša zastarela metoda za diagnostiko hipertenzivne srčne bolezni (tabela 6).

Krvne žile

Ultrazvočno preiskavo vratnih arterij naredimo, ko želimo preveriti hipertrofijo žilne stene ali asimptomatsko aterosklerozo. Razmerje debeline intime in medije (IMT) na skupni vratni arteriji je povečano pri vrednostih >0,9 mm. Znižana

Tabela 6. Napovedna vrednost, dostopnost in približna cena nekaterih preiskav za oceno srca

preiskava	napovedna uporabnost	dostopnost	okvirna cena (€)
EKG	++	++++	10
UZ srca (2D)	+++	++	125
CT koronarografija	+++	++	260
aortografija	+++	++	190-3010
obremenitveni test	+	+++	84
Rtg p.c. (dve projekciji)	++	++++	35

Tabela 7. Napovedna vrednost, dostopnost in približna cena nekaterih preiskav za oceno žil

preiskava	napovedna uporabnost	dostopnost	okvirna cena (€)
UZ karotid	+++	++	60,86
HPV	+++	?	?
gleženjski indeks	++	+++	11,66
dopplerska sonografija – merjenje možganskega pretoka	+++	+	91,29

vrednost gleženjskega indeksa ($<0,9$) potrjuje napredovalo periferno arterijsko bolezen.

Z merjenjem hitrosti pulznega vala (HPV) lahko preverimo togost aorte in 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 (tabela 7).

Ledvice

Diagnoza ledvične okvare zaradi hipertenzije temelji na povečanem izločanju albumina v urinu. Proteinurijo bi morali iskati s testnimi lističi pri vseh bolnikih s hipertenzijo. Če je le-ta negativna, bi morali preveriti še mikroalbuminurijo iz enkratnega urinskega vzorca in jo določiti glede na količino izločenega kreatinina.

Ledvično funkcijo sedaj ocenjujemo s skrajšano enačbo MDRD. Vrednosti <90 mL/min/1,73 m² kažejo na kronično ledvično bolezen 2. stopnje, <60 mL/min/1,73 m² kažejo na kronično ledvično bolezen 3. stopnje, <30 mL/min/1,73 m² 4. stopnje in <15 mL/min/1,73 m² 5. stopnje.

Tabela 8. Napovedna vrednost, dostopnost in približna cena nekaterih preiskav za oceno ledvic in ledvičnih arterij.

preiskava	napovedna uporabnost	dostopnost	okvirna cena (€)
UZ abdominalna (ledvic)	++	+++	73
doppler renalnih arterij	+++	++	75
selektivna arteriografija	++++	++	310
scintigrafija ledvic	++	++	69,32
sekvenčna scintigrafija	+++	++	120

Tabela 9. Napovedna vrednost, dostopnost in približna cena pregleda očesnega ozadja.

preiskava	napovedna uporabnost	dostopnost	okvirna cena (€)
fundoskopija	++	+++	26
fundografija	+++	++	59

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

Obe enačbi pomagata ugotoviti blago okvaro ledvičnega delovanja tudi pri vrednostih serumskega kreatinina, ko je le-ta še v normalnem območju. Rahlo zvišanje serumske koncentracije kreatinina (do 20%) se včasih pojavi pri uvajanju ali intenziviranju antihipertenzivnega zdravljenja, vendar tega ne bi smeli ocenjevati kot znak poslabševanja ledvične funkcije. Pri nezdravljenih bolnikih s hipertenzijo pogosto opažamo hiperurikemijo (posebej pri preeklampsiji), ki ravno tako sovпада z zmanjšanim pretokom krvi v ledvicah in nefrosklerozo.

Slikovne preiskave so del razširjene diagnostike (tabela 8).

Fundoskopija

Pregled očesnega ozadja (fundoskopija) je pomemben za oceno stopnje hipertenzije. Blage spremembe na mrežnici so v veliki meri nespecifične, povedne so pri mladih preiskovancih. Krvavitve, eksudate in edem papile najdemo le pri hudi hipertenziji in se ujemajo s povečanim srčnožilnim tveganjem.

Manj je podatkov o uporabnosti *retinografije*, zato so zanimivi rezultati raziskave,⁹ kjer so bolnikom opravili retinografijo. Ugotovili so, da v primerjavi z fundoskopijo retinografija predstavlja bolj zanesljivo oceno srčnožilne prizadetosti in v raziskavi so med 250 preiskovanci na osnovi retinografije v 10% bolnike razvrstili v višjo skupino tveganja (tabela 9).

Tabela 10. Napovedna vrednost, dostopnost in približna cena preiskav za oceno možganov.

preiskava	napovedna uporabnost	dostopnost	okvirna cena (€)
CT glave	+++	++	106,14
MR	+++	++	300-500

Možgani

Tihi možganski infarkti, lakunarni infarkti, mikrokrvavitve in lezije v beli možganovini niso redki v splošni populaciji in so še pogostejši z naraščajočo starostjo in pri bolnikih s hipertenzijo. Spremembe so povezane s povečanim tveganjem za možgansko kap, kognitivnim upadanjem in demenco. Ugotavljamo jih z magnetno resonančnim slikanjem in računalniško tomografijo. Zaradi slabše dosegljivosti in cene teh preiskav, jih ne moremo uporabljati v večji meri. Pri starejših bolnikih s hipertenzijo lahko kognitivni testi pomagajo pri ugotavljanju začetnega poslabševanja delovanja možganov (tabela 10).

Zaključek

Obravnavanje bolnika z arterijsko hipertenzijo zahteva poleg ustreznega merjenja in ocene višine krvnega tlaka, iskanje drugih dejavnikov tveganja in oceno celotnega srčnožilnega tveganja. Tega brez ocene prizadetosti ti. tarčnih organov ne moremo storiti. Zato je potrebno poleg kliničnega pregleda opraviti tudi nekatere laboratorijske in druge preiskave, ki jih uvrščamo med osnovne (rutinske) in tiste, ki jih indiciramo na osnovi kliničnih pokazateljev. Danes je na razpolago veliko različnih preiskavnih metod, ki se razlikujejo po invazivnosti, senzitivnosti ter seveda tudi po ceni.

Strošek pri bolniku, ko želimo ugotoviti prizadetost tarčnih organov, je pravzaprav razmerje med stroškom preiskave in številom odkritih bolnikov. Pri oceni stroškovne učinkovitosti treh preiskavnih metod, mikroalbuminurijo, UZ srca ter UZ karotid je ugotovljeno, da je pri tistih z velikim tveganjem, ugotovljenim z rutinskimi testi, s stroškovnega stališča na prvem mestu ugotavljanje mikroalbuminurije. Res pa je, da z dodatnim UZ pregledom srca ter karotidnih arterij povečamo zanesljivost ocene prizadetosti tarčnih organov. Pri tistih z majhnim tveganjem je smiselno opraviti UZ srca kot tudi karotidnih arterij, pri tistih z velikim tveganjem pa povsem zadošča ugotovitev mikroalbuminurije. Ocenili so, da se ob taki strategiji, stroški ocene tveganja bolnikov s hipertenzijo lahko zmanjšajo za 40%. Stroškovno učinkovito ocenjevanje prizadetosti srčnožilnega sistema kot tarčnega organa za oceno

stopnje tveganja je naslednje zaporedje preiskav: mikroalbuminurija, UZ srca, UZ karotid. Vsak bolnik z arterijsko hipertenzijo mora torej imeti za oceno stopnje srčnožilnega tveganja opravljene laboratorijske preiskave iz osnovnega nabora, tisti z majhnim tveganjem pa še UZ srca ter karotidnih arterij in morebiti tudi nekatere druge preiskave, če so indicirane.

Literatura

1. Dolenc P, ur. Zbornik. XVI. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Portorož, 29. in 30. november 2007. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2007.
2. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349-63.
3. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105-87.
4. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000; 35: 539-43.
5. Persson M, Carlberg B, Weinehall L, Nilsson L, Stegmayr B, Lindholm LH. Risk stratification by guidelines compared with risk assessment by risk equations applied to a MONICA sample. *J Hypertens* 2003; 21: 1089-95.
6. Leoncini G, Sacchi G, Viazzi F, et al. Microalbuminuria identifies global cardiovascular risk in essential hypertension: An artificial neural network-based approach. *Hypertension* 2002; 20: 1315-21.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC VII report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
8. Viazzi F, Leoncini G, Parodi D, et al. Impact of Target Organ Damage Assessment in the Evaluation of Global Risk in Patients with Essential Hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S89-S91.
9. Foauet O, Rodriguez A, Saez M, Ubieto A, Beltran M, Barcelo MA, Coll Q. VAMPAHICA study group. Usefulness of optic fundus examination with retinography in initial evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008; 21: 400-5.

RENOPARENHIMSKA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Andrej Drozg

Oddelek za ledvične bolezni in dializo, Splošna bolnišnica Celje,
Oblakova 5, 3000 Celje

Uvod

Arterijska hipertenzija je pogosta najdba, tako pri akutni kot kronični ledvični bolezni (sekundarna arterijska hipertenzija). Pri ledvičnih boleznih je ta pogosto višje stopnje ter težje vodljiva. O renoparenhimski hipertenziji govorimo, kadar je prizadet parenhim ledvic z izjemo velikih žil; v slednjem primeru govorimo o renovaskularni hipertenziji. Danes pogosto obravnavamo bolnike, pri katerih je nemogoče natančno ugotoviti, katero obliko hipertenzije imajo: esencialno ali sekundarno, morda esencialno in nacepljeno sekundarno.¹

V starajoči se populaciji je vse več bolnikov, ki imajo pridruženih več bolezni oz. bolezenskih stanj: presnovni sindrom, sladkorna bolezen, dolgoletna esencialna arterijska hipertenzija, difuzna ateroskleroza žil. Bolniki pogosto prejemajo zdravila, ki vplivajo na ledvice, in so morda dolgoletni kadilci. Zato lahko pri takih bolnikih pričakujemo mešano prizadetost ledvic: prizadetost velikih in malih žil, glomerulov, tubulointersticija.

V današnji klinični praksi je bolj pomembno ugotoviti, ali je ob arterijski hipertenziji prisotna tudi okrnjena ledvična funkcija in/ali ledvična okvara, torej prizadetost tarčnega organa. Takšne ugotovitve nam narekujejo spremembo diagnostičnih, predvsem pa terapevtskih postopkov.

Akutne ledvične bolezni

Hipertenzija, ki je prisotna pri akutnih ledvičnih boleznih, je posledica bodisi zadrževanja natrijevih ionov ter vode in/ali povečane aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS). Diagnozo akutne ledvične bolezni lahko postavimo, če ugotovimo slabšanje ledvične funkcije ali novo ledvično okvaro, oz. poškodbo (eritrociturija, proteinurija, morfološke spremembe vidne na UZ ledvic). Povišan krvni tlak je pogosto prvi resni znanilec, da ima bolnik morda akutno ledvično bolezen. Med ostalimi simptomi in znaki je potrebno omeniti makrohaturijo, zmanjšano izločanje seča (oligoanurija), povečano

penjenje seča (proteinurija), kožne izpuščaje, povišano telesno temperaturo, nespecifične težave, povečano otekanje, zlasti v obraz, trebuh in spodnji okončini, težko sapo, hitro utrudljivost, bolečine ledveno in suprapubično ter druge nespecifične težave (pogosto!).

Akutne parenhimske ledvične bolezni, pri katerih se pogosto pojavi hipertenzija:

- akutni glomerulonefritisi (npr. poinfekcijski, membranski)
- akutni tubulointersticijski nefritisi (bakterijske okužbe; zdravila-npr. antibiotiki, NSAR; okužba z virusom Hantaan)
- akutna tubulna nekroza (kontrastna nefropatija, nefrotoksična zdravila-npr. aminoglikozidi)
- vaskulitisi (Mb. Wegener, mikroskopski polangitis, Goodpasturejev sindrom)
- SLE
- trombotična mikroangipatija (HUS-TTP)
- maligna arterijska hipertenzija
- obstruktivna nefropatija

Bolnike z arterijsko hipertenzijo in akutno ledvično okvaro obravnavamo v bolnišnici. Pri teh bolnikih je na prvem mestu postavitve pravilne diagnoze ter usmerjeno zdravljenje (imunosupresivno, dializno, podporno).

Arterijska hipertenzija in kronična ledvična bolezen

Hipertenzija je prisotna v približno 80 do 85% bolnikov s kronično ledvično boleznijo (KLB). Pojavnost hipertenzije narašča linearno z upadanjem glomerulne filtracije.² Podatki raziskave »Modification of Diet in Renal Disease Group« (MDRD) so pokazali, da je pojavnost hipertenzije narasla progresivno od 65% do 95% pri upadu glomerulne filtracije od 85 do 15 mL/min/1,73 m². Ko govorimo o arterijski hipertenziji pri kronični ledvični bolezni, moramo imeti pred očmi, da je arterijska hipertenzija lahko:

- posledica kronične ledvične bolezni,
- vzrok kronične ledvične bolezni,
- nezdravljena hipertenzija vpliva na hitrejšo izgubo ledvične funkcije.

Dejavniki, ki prispevajo k nastanku povišanega krvnega tlaka pri KLB:³

- zadrževanje natrijevih ionov in vode
- povečana aktivnost RAAS
- povečana aktivnost osrednjega živčnega sistema
- sekundarni hiperparatiroidizem

Tabela 1. Vzrok končne odpovedi ledvic pri novih bolnikih, ki so bili leta 2006 vključeni v nadomestno zdravljenje

vzrok kronične odpovedi ledvic	delež (%)
sladkorna bolezen tip 2	22
sladkorna bolezen tip 1	2
hipertenzija	15
glomerulonefritis	13
avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic	6
kronični pielonefritis	7
druge ledvične bolezni	19
neopredeljena kronična ledvična bolezen	16

- zdravljenje z epoetini
- motena sinteza NO in motena vazodilatacija endotelija (zlasti pri dializnih bolnikih)
- povečan pulzni tlak, zlasti pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic
- odsotnost nočnega znižanja krvnega tlaka (dipping).

Kronično ledvično bolezen razdelimo na diabetično in nediabetično KLB:

- Diabetična KLB je lahko posledica sladkorne bolezni (SB) tip 1 ali 2 (slednja postaja danes najpogostejši vzrok KLB ter končne odpovedi ledvic)
- Nediabetične KLB:
 - glomerulonefritisi (IgA nefropatija, mebranski GN, fokalna glomeruloskleroza, ...)
 - kronične tubulointersticijske bolezni (refluksna nefropatija, analgetična nefropatija...)
 - hereditarne bolezni (avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic)
 - dolgoletna hipertenzija (hipertenzivna nefropatija)
 - difuzna aterosklerotična bolezen žil.

Podatki Slovenskega registra nadomestnega ledvičnega zdravljenja za leto 2006 so pokazali naslednji delež KLB kot vzrok končne odpovedi ledvic pri novih bolnikih, ki so bili leta 2006 vključeni v nadomestno zdravljenje (tabela 1).³

Diagnostika kronične ledvične bolezni in renoparenhimske arterijske hipertenzije

Prepoznava ledvičnih bolezni je razmeroma preprosta, če le pomislimo na možnost le-te. Veliko ledvičnih bolezni je namreč asimptomatskih in nebolečih. Simptomi in znaki se pogosto pojavijo šele, ko je ledvična bolezen že zelo

napredovala, oz. v sklopu uremičnega sindroma (tudi pri akutnih ledvičnih okvarah, razen če ne gre za sistemske bolezni, kot npr. vaskulitis ali SLE).

*Pri katerih stanjih pomislimo na sekundarno arterijsko hipertenzijo?*⁴

- huda ali refraktarna hipertenzija
- akuten porast krvnega tlaka ob prej stabilnih vrednostih
- dokazan začetek hipertenzije pred puberteto
- starost manj kot 30 let pri normalno prehranjenih ter belopolnih bolnikih z negativno družinsko anamnezo.

*Kateri bolniki imajo povečano tveganje za nastanek KLB?*⁵

- sladkorni bolniki
- bolniki z arterijsko hipertenzijo
- kadilci
- debeli ljudje
- starejši od 60 let
- bolniki s srčnožilnimi boleznimi
- bolnikov s pozitivno družinsko anamnezo ledvične bolezni (npr. avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic)
- bolniki na kronični terapiji: ACEI, ARB, NSAR, litijev karbonat, mesalazin, 5-aminosalicilati, ciklosporin, takrolimus
- bolniki z drugimi sistemskimi boleznimi: SLE, vaskulitisi, plazmocitom, RA.

Katere so presejalne metode za odkrivanje KLB?

Določitev kreatinina v serumu in izračun ocene glomerulne filtracije (oGF) po enačbi MDRD. Če je oGF pod 60 mL/min/1,73 m², je potrebno določitev kreatinina in oGF ponoviti znotraj 3 mesecev. Diagnozo KLB lahko postavimo, če znaša oGF pod 60 mL/min/1,73 m² tri mesece ali več. Glede na vrednost oGF razdelimo KLB na stopnjo 3 (oGF 59-30 mL/min/1,73 m²), stopnjo 4 (oGF 15-29 mL/min/1,73 m²) ter stopnjo 5 (oGF pod 15 mL/min/1,73 m²). Razdelitev na stopnje nam služi za predvidevanje zapletov KLB in za terapevtsko ukrepanje.⁵

Poleg kreatinina in oGF je za oceno ledvične okvare potrebno potrditi še stalno albuminurijo ali proteinurijo. Pri mikroalbuminuriji je količina izločenih albuminov v seču od 30 do 300 mg/dan, če je več kot 300 mg, je prisotna makroalbuminurija (pomembno pri postavitvi diagnoze diabetične nefropatije). Izločanje beljakovin več kot 150 mg dnevno je že bolezensko, klinično pomembno je izločanje beljakovin s sečem več kot 1 gram dnevno (pri

nediabetičnih KLB). Če sta prisotni proteinurija in mikro/makroalbuminurija pri oGF od 60 do 89 mL/min/1,73 m², govorimo o KLB stopnje 2, če je oGF nad 90 mL/min/1,73 m² pa o KLB stopnji 1 ali 2. Proteinurija ali albuminurija pri vseh stopnjah ledvične bolezni, zlasti pa pri stopnjah 1 do 3 nam govori o povečanem tveganju za pospešeno izgubo ledvične funkcije kot tudi za povečano srčnožilno tveganje.

Posebnosti zdravljenja arterijske hipertenzije pri kronični ledvični bolezni

Zdravljenje že blago povišanega krvnega tlaka je zelo pomembno za ohranjanje ledvične funkcije. Ciljne vrednosti krvnega tlaka pri bolnikih s KLB in dnevno proteinurijo pod 1 gram znašajo 130/80 mm Hg ali manj. Pri bolnikih s proteinurijo več kot 1 gram dnevno so te vrednosti nižje: 125/75 mm Hg ali manj. Posebnost ledvičnih bolezni je namreč izguba avtoregulacije krvnega pretoka v glomerulih, kar ima za posledico nekontrolirano prenašanje povišanega sistemskega tlaka direktno v glomerule, to pa povzroči povečanje intraglomerulnega tlaka, kar vodi v povečano proteinurijo ter sklerozo glomerulov in tubulov.⁶

Pomembno je vedeti, da je lahko zadrževanje Na⁺ in vode klinično neopazno (bolnik nima edemov, nima težke sape), je pa hipertenziven. V zdravljenje hipertenzije je zato potrebno uvesti diuretike. Uporabljamo tiazidne diuretike, če je oGF pod 40 mL/min/1,73 m², ali je prisoten nefrotski sindrom (izločanje beljakovin več kot 3,5 gramov dnevno), pa moramo poseči po diuretikih zanke.⁷

Pri zdravljenju hipertenzije imajo prednost zdravila, ki so dokazano boljše pri ohranjanju ledvične funkcije in zmanjšanju albuminurije oz. proteinurije (renoprotektivni učinek). Ta zdravila so: zaviralci konvertaze, zaviralci angiotenzinskih receptorjev, zaviralci aldosteronskih receptorjev, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov ter direktni zaviralci renina.

Pri bolnikih, ki jih zdravimo z zdravili, ki posegajo v RAAS, je večja verjetnost pojava hiperkaliemije ter poslabšanja ledvične funkcije, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, napredovalih stopnjah KLB ter pri sočasnem uživanju drugih zdravil. Zato je potrebno kontrolirati K⁺ in oGF po uvedbi teh zdravil, ali po zvišanju odmerkov (po 7 do 10 dneh). Poslabšanje ledvične funkcije do 25% ne zahteva ukinitve teh zdravil, saj gre za akuten hemodinamski učinek, dolgoročno je pričakovati stabilizacijo ali celo izboljšanje ledvične funkcije

zaradi nehemodinamskih (pleotropnih) učinkov.⁷ Povišanje serumskega kalija ne narekuje nujno ukinitvev teh zdravil (razen če je K^+ več kot 6,0 mmol/L). Bolnik mora dobiti navodila o pravilnem jemanju zdravil, ki posegajo v RAAS (znižanje odmerka, ukinitvev kombinacij, izpustitev večernega odmerka), morda bo potrebna ukinitvev NSAR, Primotrena, poučiti ga moramo o dieti z veliko kalija, morda bo potrebno dodati nova zdravila (npr. diuretik zanke, sodo bikarbono, izmenjalno smolo, npr. Sorbisterid).⁸

Zaključek

Diagnostika renoparenhimske arterijske hipertenzije ni težka, če le pomislimo nanjo. Z neinvazivnimi preiskavami lahko potrdimo kronično ledvično bolezen. Ledvično biopsijo opravimo običajno pri sumu na ledvične bolezni, kjer pričakujemo korist od specifičnega imunosupresivnega zdravljenja. Hipertenzija je pogosto prvi znak, da je z ledvicami nekaj narobe, po drugi strani pa kazalnik, kako dobro je terapija zastavljena in izvajana, zlasti v luči optimalne zaščite tarčnih organov.

Literatura

1. Hojs R. Renoparenhimska hipertenzija. V: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija. 5. izd. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004: 183-93.
2. Buckalew, VM Jr, Berg, RL, Wang,SR, et al. Prevalence of hypertension in 1.795 subjects with chronic renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study baseline cohort. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811.
3. The Slovenian Society of Nephrology: Slovenian Renal Replacement Therapy Registry, 2006 Annual Report. Ljubljana, September 2008.
4. Kaplan NM, Rose BD. Who Should be Screened for Renovascular or Secondary Hypertension. In: Burton BD. *UpToDate* 16.2, 2008.
5. Kovač D in dr., ur. Bolezni ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, 2008.
6. Palmer BF. Current Concepts: Renal Dysfunction Complicating the Treatment of Hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 1256-61.
7. Kaplan NM, Rose BD. Hypertension in Kidney Disease. In: Burton BD. *UpToDate* 16.2, 2008.
8. Palmer BF. Current Concepts: Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-92.

KRITERIJI ZA HIPERTROFIJO LEVEGA PREKATA V EKG

Mirko Bombek

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

Uvod

Nekontrolirana sistemska hipertenzija je najpogostejši vzrok za hipertrofijo levega prekata (HLP), ki je močan, neodvisen dejavnik tveganja in napovednik za srčnožilne zaplete. Tako kot hipertenzija ni edini vzrok za HLP, tako elektrokardiografija (EKG) ni edina metoda za dokazovanje le te, vendar je najstarejša, najbolj razširjena in zdravniki bi jo naj dobro poznali (ali jo res?), je bistveno cenejša in veliko dostopnejša, npr. od ehokardiografije, ki je zlati standard. Poznati moramo prednosti EKG in se zavedati omejitev, predvsem nizke občutljivosti ob sicer dovolj visoki specifičnosti za dokaz HLP.

Poznavanje EKG – izjema ali pravilo?

Zanimanje stroke, pa tudi poznavanje elektrokardiografije kot klinično pomembne metode, upada. Preiskava spada med pomembna klinična znanja in veščine kot so jemanje anamneze, klinični pregled ter osnovni radiološki pregled.

Zdravniki, ki indicirajo EKG (večinoma družinski / splošni zdravniki, internisti različnih usmeritev), bi ga naj znali tudi interpretirati. Avtomatsko strojno odčitavanje je sicer dobrodošla pomoč, nikakor pa ne more zamenjati izkušenega klinika, ki ob glavni pomisli tudi na diferencialno diagnozo. Nekateri menijo, da se prispevek EKG k diagnostiki ni spremenil zadnjih nekaj desetletij, da nekih novosti ni in tako ni več potreben pri pregledu srca. Zmotno mislijo, da bodo druge tehnologije nadomestile EKG. Seveda ugotavljanje aritmij in še posebej zdravljenje akutnega koronarnega sindroma (AKS) bolj kot kadarkoli prej potrebuje EKG. Ne nazadnje, vsak bolnik s hipertenzijo v osnovni obravnavi potrebuje ob dobrem kliničnem pregledu tudi EKG.¹

Ali je elektrokardiografija še vedno uporabna za diagnostiko hipertrofije in/ali dilatacije levega prekata?

V slovenski raziskavi leta 1988 pri bolnikih z mejno in blago hipertenzijo je bila občutljivost ene od EKG metod pri odkrivanju HLP enaka kliničnemu pregledu oziroma približno šestkrat manjša od ehokardiografije.²

Noben EKG kriterij ne more med seboj uspešno ločiti različnih oblik (načinov) spremenjenega, preoblikovanega levega prekata (npr. HLP zaradi povečane debeline sten ali dilatacije levega prekata s povečano votlino).

Dolgo je že znano, da se normalni voltažni kriteriji razlikujejo glede na starost in spol.

Voltaža je najvišja pri odrasčajočih, še posebno moških in upada s staranjem. Podoben trend je pri ženskah, vendar je manj izražen. Pomembne razlike v višini QRS kompleksa obstajajo med moškimi in ženskami podobne starosti. Te razlike pomenijo, da bi moral sleherni kriterij za oceno HLP (pa tudi hipertrofije desnega prekata) upoštevati starost in spol; oziroma je neupoštevanje tega dejstva morda razlog za slabšo senzitivnost in specifičnost.

Trajanje QRS kompleksa je pri ženskah daljše za približno 7 ms, toda kriteriji, ki uporabljajo širši QRS kot indeks za HLP na splošno ne upoštevajo tega enostavnega dejstva, razen morda v raziskovalne namene.

Nadalje, naraščanje indeksa telesne mase (ITM) je obratno sorazmerno z višino QRS kompleksov v prekordialnih odvodih, kar pomeni nižjo senzitivnost in višjo specifičnost prekordialnih voltažnih kriterijev za HLP pri osebah s prekomerno telesno težo,³ pa tudi anasarko, kronično obstruktivno pljučno boleznijo.

Izbrani kriteriji za oceno HLP

Voltažni kriterij

Višina QRS kompleksa se izraža v mV ali v mm (1 mV = 10 mm).

RaVL > 1,1 mV (11 mm)

Sokolow-Lyon indeks

Verjetno najbolj znan kriterij za oceno HLP sta avtorja uvedla daljnega leta 1949, prvotno pravzaprav štiri kriterije. Najširše uporabljen voltažni (amplitudni) kriterij je:

$SV_1 + RV_5 - V_6$ (kjer je R višji) $\geq 3,5$ mV (35 mm).

Zanimivo, da so kasnejše raziskave pri moških in pri ženskah pokazale, da je bil seštevek $SV_1 + RV_5$ vedno višji od seštevka $SV_1 + RV_6$, zato poenostavljen kriterij glasi:

$SV_1 + RV_5 \geq 3,5$ mV (35 mm).

Ta enostavni kriterij ne upošteva niti spola niti starosti, v uporabi ga je obdržalo dejstvo, da je večina pri kateri pričakujemo HLP, starejša od 50 let. Je zelo nespecifičen kriterij, posebno pri mladih moških. Skupina avtorjev je leta 2004 primerjala izvide MR srca in EKG ter predlagala nove mejne vrednosti pri 3,8 mV za moške in 3,4 mV za ženske.

Nekateri ugledni avtorji so predlagali še višje meje pri osebah starejših od 50 let, npr. 4,6 mV za moške in 3,6 mV za ženske. Vendar z višanjem zgornje meje normalnega še nadalje pada senzitivnost, ki tudi sicer ni visoka.³

Tudi mednarodno priznana splošno internistična literatura »Harrison's Principles of Internal Medicine« proporoča le dva enostavna kriterija – $RaVL > 1,1$ mV (11 mm) in Sokolow-Lyon indeks.⁴

Cornellov indeks

Skupina avtorjev z univerze Cornell je objavila dvojne voltažne kriterije za opredelitev HLP. Slednji, objavljeni leta 1987, so enostavnejša verzija:

$RaVL + SV_3 > 2,8$ mV (28 mm) pri moških

$RaVL + SV_3 > 2,0$ mV (20 mm) pri ženskah

Voltažni in časovni kriterij

Upošteva ob amplitudi (v mV ali mm) tudi trajanja QRS kompleksa (v ms) in s tem izboljša točnost (senzitivnost) pri napovedi HLP. S takšnim kriterijem lahko celo spremljamo spremembe ehokardiografsko določene mase levega prekata, natančneje ocenimo prognozo bolnika in zmanjšamo potrebo po kontrolnih ehokardiografijah. Cornellov zmnožek:²

$[RaVL(mV) + SV_3(mV)] \times QRSaVL(ms) \geq 2400$ pri moških

$[RaVL(mV) + SV_3(mV) + 8 mV] \times QRSaVL(ms) \geq 2400$ pri ženskah

modifikacija v raziskavi LIFE:⁵

$[RaVL(mV) + SV_3(mV) + 6 mV] \times QRSaVL(ms) \geq 2440$ pri ženskah

Daljši QTc od 440 ms skupaj s Cornellovim zmnožkom več kot 240 mVms je združen z 5,3 do 9,3 večjo možnostjo HLP v primerjavi z osebami, ki nimajo podaljšanega Q-T ali Cornellovega zmnožka.³

Sekundarne ST-T spremembe pri HLP

Čeprav lahko diagnozo HLP postavimo samo na osnovi višine in trajanja QRS, je zelo pomembna ocena »sekundarnih« ST-T sprememb. Padajoč, konveksen potek ST veznice in širši, blago asimetričen, bifazen, pretežno negativen T val predstavljata tipično in prepoznavno obliko obremenitve levega prekata, ki spremlja tako napredovalo HLP kot stanja, ko voltažni kriteriji za klasično hipertrofijo niso izpolnjeni. Take spremembe v odvodih V₅ in V₆ so močan in neodvisen napovednik HLP in zvečane mase levega prekata. Kombinacija s Cornellovim zmnožkom ali Sokolow-Lyon indeksom pomembno izboljša napoved srčnožilne umrljivosti in srčnega infarkta pri bolnikih s hipertenzijo.³

Mnogi bolniki s hipertenzijo in sekundarnimi ST-T spremembami imajo tudi ishemijo. Pri prevladujoči ishemiji gre običajno za ravno potekajoče vodoravne ali padajoče (descendentne) denivelacije ST, z znižano J točko. Kombinacije ishemije in obremenitve se nekoliko ločijo od tipične obremenitve, kar je potrebno v izvidu opredeliti.

V skupino ishemičnih sprememb spada tudi akutni koronarni sindrom oziroma miokardni infarkt brez dviga ST veznice (NSTEMI) v zgodnji reaktivni fazi kot ozek, lijakast, povsem simetričen negativen T val, brez ST denivelacije, ki lahko moti presojo HLP kadar se pojavi v levih odvodih (I, aVL, V₅₋₆). Te pomembne diferencialno diagnostične ugotovitve ne smemo zamenjati za obremenitev ali zgolj ishemijo (slike 1-4).

Sestavljeni kriteriji za HLP

Romhilt-Estes

Dejstvo, da nam ST-T spremembe ob voltažnem kriteriju pomagajo opredeliti HLP sta že pred mnogimi leti spoznala Romhilt in Estes in uvedla točkovni sistem. Nekoliko neroden za ročno uporabo se izkaže v računalniškem programu, kjer lahko prilagodimo voltažne kriterije glede na starost in spol. Smiselno upošteva ob horizontalni ravnini tudi frontalno, trajanje QRS kompleksa in celo intrizikoidno defleksijo (VAT - angl. »ventricle activation



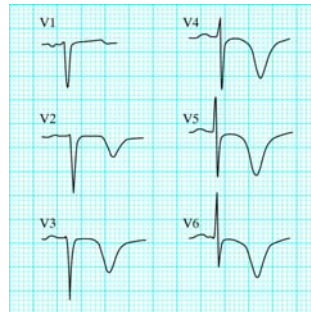
Slika 1. HLP z znaki obremenitve. Voltažni kriteriji so izpolnjeni



Slika 2. HLP brez voltažnih kriterijev



Slika 3. Ishemija z descendentno potekajočo ST veznico



Slika 4. Netransmuralni miokardni infarkt

Tabela 1. Romhilt-Estesov točkovnik za EKG oceno HLP. Pet točk pomeni zanesljivo HLP, štiri točke verjetno.

Kriterij	Točke
R ali S v katerem koli ekstremitetnem odvodu $\geq 2,0$ mV (20 mm) ali SV_1 ali $SV_2 \geq 3,0$ mV (30 mm) ali RV_5 ali $RV_6 \geq 3,0$ mV (30 mm)	3
ST-T je tipičen za HLP	
brez digitalisa	3
z digitalisom	1
povečan levi atrij	
P terminalno negativen v V_1 za $\geq 0,1$ mV (1mm), ≥ 40 ms (0,04 s)	3
rotacija osi $\geq 30^\circ$	2
trajanje QRS ≥ 90 ms	1
intrinzična defleksija v V_5 ali $V_6 \geq 50$ ms (0,05 s)	1

time« – čas aktivacije prekata, smiselno tudi čas notranjega obrata vektorja) v V_5 ali V_6 , merjen kot čas od začetka QRS do vrha R zobca (tabela 1).

Bolj kot za praktično uporabo je točkovnik zanimiv, ker ponazarja na kaj vse moramo biti pozorni pri odčitavanju EKG za oceno HLP, tudi če ne določamo točkovnika v celoti.

Kračni blok in HLP

Levokračni blok praviloma onemogoča diagnozo HLP ali povečane mase levega prekata. Po drugi strani pa je posmrtna raziskava velikega števila src, ki so za življenja imela levokračni blok pokazala, da jih je 93% imelo HLP. Torej že sama prisotnost levokračnega bloka z veliko verjetnostjo in visoko specifičnostjo kaže na HLP. Ob prisotnem desnokračnem bloku še vedno lahko uporabimo nekatere kriterije za HLP, predvsem kriterij, ki opredeljuje povečan levi atrij.³

Prognoza bolnikov s HLP, ugotovljeno na osnovi EKG

V raziskavi LIFE je prisotnost sekundarnih ST-T sprememb pomenila 1,5-krat večje tveganje za srčni infarkt ali smrt zaradi srčnožilnih vzrokov. Drugi avtor je ugotovil, da je zmanjšan Cornellov indeks (voltažni kriterij) povezan z manj srčnožilnimi boleznimi.

V raziskavi HOPE so ugotavljali manjše tveganje za srčni infarkt, možgansko kap, zastojno srčno popuščanje in smrt pri zdravljenih z ramiprilom, pri katerih so ugotavljali z EKG regres HLP ali ustavljeno napredovanje po Sokolow-Lyon kriteriju.³

HLP in EKG – zaključek

Sama HLP, ne glede na stopnjo hipertenzije, pomeni veliko srčnožilno tveganje.

Kljub temu, da je EKG razmeroma nizko občutljiva metoda za odkrivanje HLP (sensitivnost najbolj občutljivega Cornell kriterija ne presega 50%, drugi so še bistveno nižji), je ob kliničnem pregledu še vedno prva in standardna metoda, saj je široko dostopna in sorazmerno poceni. Pri oceni EKG je načeloma treba uporabiti najbolj občutljiv kriterij za odkrivanje HLP, oziroma uporabiti več kriterijev.²

Dejstvo je, da danes v vsakdanji praksi uporabljamo le najenostavnejše kriterije, ki so nizko občutljivi zato moramo težiti k temu, da bo čim več bolnikov s

hipertenzijo pregledanih ehokardiografsko, za nadaljnje spremljanje zadošča EKG.

Sporočilo za domov!

Natančnejša metoda za odkrivanje HLP v EKG je voltažni in časovni zmnožek (Cornellov produkt), ki ga uporabljamo večinoma v raziskovalne namene, veliko manj pri rednem delu, kjer zadostuje voltažni kriterij – višina QRS kompleksa, ki pa je lahko tudi normalno višji (pozor pri mladih, še posebej moških), ali kljub hipertrofiji nižji (pozor pri debelih). Pozorno iščemo in upoštevamo tudi tipično spremenjen P val in ST-T spremembe. Slednje poizkusimo opredeliti bodisi kot obremenitev levega prekata zaradi napredovale HLP, samostojne ali pridružene ishemije, morda celo miokardnega infarkta, elektrolitne ali toksične motnje (digitalis). Tako bomo uspešneje odkrili HLP, tudi če ni izpolnjen najpogostejši in najbolj pričakovan voltažni kriterij.

Literatura

1. Hurst JW. The interpretation of electrocardiograms: pretense or a well developed skill? *Cardio Clin* 2006; 24: 305-7.
2. Dobovišek J, Klemenc M. Hipertenzija in srce. Hipertrofija levega prekata. V: Dobovišek J, Accetto R ur. Arterijska hipertenzija. 5. izd. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004: 99-116.
3. Macfarlane PW. Is electrocardiography still useful in the diagnosis of cardiac chamber hypertrophy and dilatation? *Cardio Clin* 2006; 24: 401-11.
4. Fauci SA, Braunwald E, Isselbacher JK, Wilson DJ, Martin BJ, KasperLD, Hauser LS, Longo LD ur. Cardiovascular diseases. Electrocardiography and echocardiography. V: 14th edition Harrison's Principles of internal medicine. Companion book. New York: McGraw-Hill, 1998; 627-43.
5. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and prediction of major cardiovascular events: The LIFE study. *JAMA* 2004; 292: 2343-9.

Priporočeno branje v celoti

1. www.UptoDate.com. Podrid PJ, Goldberger AL. ECG tutorial: Chamber enlargement and hypertrophy.

HIPERTENZIJA PRI MLADOSTNIKIH

Anamarija Meglič,¹ Blaž Kosmač²

¹Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ulica stare pravde 4, 1000 Ljubljana

²Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana, Slovenija

Uvod

Dokazali so, da verjetnost ateroskleroze pri višjem kvnem tlaku (KT) narašča že v mladosti, čeprav zanesljivih povezav med zvišanim KT in kreatininskim klirensom ali mikroalbuminurijo pri mladostnikih še ni dokazanih. Zgodnje odkrivanje in zdravljenje hipertenzije pri mladih osebah pred 30. letom starosti, že v obdobju mladostnika, je pomembno za preprečevanje dolgoletne okvare tarčnih organov in za zmanjšanje obolenosti zaradi hipertenzije v odrasli dobi. V članku so navedeni kriteriji za opredelitev hipertenzije pri mladostnikih, klasifikacija hipertenzije, pristop, diagnostika, zdravljenje in posebnosti, s katerimi se srečujemo pediatri ob vodenju teh bolnikov, v skladu z zadnjimi mednarodnimi smernicami za to starostno skupino («The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents»; »Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research»; »German Working Group on Pediatric Hypertension«).

Definicija otroka in mladostnika

Po 1. členu UNICEFove Mednarodne konvencije o otrokovih pravicah, katere država sopolpisnica je tudi Slovenija, pomeni izraz »otrok« vsako človeško bitje, ki je mlajše od 18 let. Po 24. členu vsakemu, ki je mlajši od 18 let, pripadajo vse pravice iz te konvencije: do kvalitetnega zdravstvenega varstva, do najvišje ravni zdravstvenih standardov in storitev ustanov za zdravljenje bolezni in zdravstveno rehabilitacijo. Svetovna zdravstvena organizacija določa mladostnika kot mladega človeka starosti med 10 in 19 let («World Health Organization; adolescents: young people between the ages of 10 and 19 years«).

Tabela 1. Definicija in razvrstitev KT glede na izmerjen v ordinaciji in glede na ambulatorne meritve pri otrocih in mladostnikih¹⁻³

razvrstitev	v ordinaciji izmerjen KT*	povprečni ambulatorni SKT**	SKT obremenitev (%)
normalni KT	<95. p	<95. p	<25
hipertenzija bele halje	>95. p	<95. p	<25
prikrita hipertenzija	<95. p	>95. p	>25
prehipertenzija	>95. p	<95. p	25–50
ambulatorna hipertenzija	>95. p	>95. p	25–50
hipertenzija stopnja 1	95. p – 99. p plus 5 mm Hg		
hipertenzija stopnja 2	>99. p plus 5 mm Hg		
izrazita ambulatorna hipertenzija (s tveganjem za okvaro tarčnih organov)	>95. p	>95. p	>50

KT – krvni tlak; SKT – sistolični krvni tlak; p percentila, SKT obremenitev («SBP load») delež vrednosti SKT nad 95. percentilo za spol, višino in starost

*po standardih »The National High Blood Pressure Education Program Task Force«²

**po Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. »German Working Group on Pediatric Hypertension«³

Definicija in klasifikacija hipertenzije pri mladostnikih

Z rastjo otroka KT narašča, izraziteje sistolični kot diastolični tlak. Krvni tlak (KT) v pediatriji vrednotimo podobno kot pri odraslih bolnikih, le da upoštevamo spol, starost in višino otroka ali mladostnika, ocenjeno po percentilnih krivuljah za spol in starost. Pri dečku z nizko višino za svojo starost je normalen KT nižji kot pri za svojo starost visoki, vendar mlajši deklici.

Hipertenzija pri mladostniku pomeni povprečni KT, sistolično in diastolično vrednost, izmerjeno ob vsaj 3 priložnostih, višjo ali enako 95. percentilni vrednosti za spol, starost in višino. Normalen KT je nižji od 90. percentilne vrednosti KT za spol, starost in višino osebe. Vrednosti KT med 90. in 95. percentilo za spol, starost in višino pomenijo visoko normalen KT in povečano tveganje za razvoj hipertenzije. »Hipertenzija bele halje pri mladostniku« pomeni klinično stanje mladostnika, pri katerem izmerimo KT nad 95. percentilno vrednostjo za spol, starost in višino le ob prisotnosti zdravstvenega osebja, vrednosti ambulatornega KT, izmerjenega z samodejnim merilnikom in KT izmerjenega z domačim merilcem pa so normalne (tabela 1).

Tabela 2. Orientacijske priporočene dimenzije manšet za meritve KT pri mladostnikih²

poimenovanje manšete	širina (cm)	dolžina (cm)	največji obseg nadlahti (cm)
otroška (»child«)	9	18	22
majhna odrasla (»small adult«)	10	24	26
običajna odrasla (»adult«)	13	30	34
velika odrasla (»large adult«)	16	38	44
največja odrasla (»thigh«)	20	42	52

Merjenje krvnega tlaka pri mladostnikih

Pri meritvah KT v pediatriji, v zdravstvenih ustanovah in za domačo uporabo, svetujemo uporabo avtomatskih oscilometričnih merilnikov uveljavljenega proizvajalca, z možnostjo umerjanja in servisiranja, z manšeto za nadlaket. Izbira velikosti manšete je izredno pomembna. Samo poimenovanje »otroška« manšeta (»child size«) seveda ne zadošča za vesplošno uporabo pri otrocih različne starosti, katerih obseg nadlahti je zelo variabilen glede na starost in odvisen od telesne konstitucije. Podobno je z uporabo običajne manšete za odrasle (»adult size«) pri mladostniku, ki je za 13-letnika lahko prevelika, za debelega 15-letnika pa že lahko premajhna. Dolžina notranjega gumijastega balona mora obsegati vsaj 80 do 100% obsega nadlahti, širina manšete ustrezati vsaj $\frac{2}{3}$ dolžine nadlahti, od kubitalne kotanje do akromiona (tabela 2). Pri debelem mladostniku v obdobju pred izrazito rastjo, s še kratkimi zgornjimi okončinami, bo izbira manšete lahko precej zahtevna, podobno pri mladostniku astenične konstitucije s suhimi in dolgimi zgornjimi okončinami. S preozko manšeto izmerimo lažno previsok KT, s preširoko lažno nižji KT, vendar je napaka večja v prvem primeru.^{1-3,4}

Razlike med doma izmerjenim KT in KT izmerjenim v ordinaciji, so pri mladostnikih zaradi vznemirjenosti še pogostejše kot pri odraslih in zato diagnoza »hipertenzija bele halje« še verjetnejša. V izogib temu uporabljamo ambulatorne meritve s samodejnimi merilniki, s katerim pa se vznemirjenosti ob meritvah ne izognemo vedno. Mladostnika nošenje merilnika med vrstniki in stalne meritve KT med poukom v šoli lahko zelo motijo. V teh primerih višino KT vrednotimo na podlagi samomeritev doma, ki pa morajo biti izvedene z ustreznim aparatom s pravilno izbrano velikostjo manšete, kar preverimo ob ambulantni kontroli. Za čimbolj realno meritev KT pri mladih osebah smo na Kliničnem oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike prilagodili tudi samo ambulanto, ki je opremljena v prijaznih barvah, s otroškimi slikami in igrači. KT merijo posebej izobražene medicinske sestre večinoma v prisotnosti staršev in šele potem, ko se otrok ali mladostnik umiri v udobnem naslanjaču, ob poslušanju sproščujoče glasbe (slika 1).



Slika 1. Ambulanta za hipertenzijo na Kliničnem oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike

Ambulatorno merjenje KT s samodejnim merilnikom (»ABPM«) uporabljamo v pediatriji v praksi pri otrocih, starejših od 5 do 6 let. Večinoma nastavimo meritve na 20 min preko dneva in na 30 min ponoči za obdobje 24 ali 48 ur. Merimo na nedominantni roki.¹ Velikokrat si mladostniki želijo, da izključimo možnost opozorilnega piska pred meritvijo. Glede na to, da naj bo meritev opravljena ob običajnih vsakodnevnih dejavnostih, se odločamo za 48-urno obdobje. Ob vrednotenju rezultatov nato upoštevamo obdobje vsaj 24 ur v vmesnem dnevu, ko je mladostnik dan preživel od jutra v šoli pri celotnem pouku in nato izvenšolskih dejavnostih, izpustimo pa obdobje obeh dopoldnevov, ko v bolnišnici nastavimo in snamemo merilnik. Po naših izkušnjah so meritve tako najbolj realne, kar navajajo tudi nekateri drugi avtorji.⁵⁻⁷ Čeprav lahko za zmanjšanje vznemirjenosti pri preiskovancu obdobja med posameznimi meritvami podaljšamo, velja, da naj se meritve izvajajo vsaj vsako uro, tudi med spanjem. V času 24 ur naj bo meritev vsaj 40 do 50. Ekstremne vrednosti, kot so pod 60 in nad 220 mm Hg za SKT in pod 35 in nad 120 mm Hg za DKT naj ne bi upoštevali.¹ Obdobja budnosti in spanja prilagodimo glede na dnevnik, ki ga vedno izročimo mladostniku in ga izpolnjuje sam. Nekateri avtorji priporočajo izločenje meritev prehodega obdobja pred spanjem in ob zburjanju iz statistične obdelave. Med meritvijo naj bi mladostnik opravljal običajno fizično obremenitev, izogibal naj bi se le kontaktnim športom, plavanju in izjemnim naporom. Ob vrednotenju rezultatov meritve skupaj z preiskovancem vedno ocenimo tudi kvaliteto spanja in stopnjo vznemirjenosti ob meritvah. Ostala priporočila so enaka kot pri odraslih.⁸ Tabele normalnih ambulatornih vrednosti KT pri otrocih in mladostnikih so v Prilogi.

Ob vrednotenju statistične obdelave meritev upoštevamo predvsem obremenitev s KT, posebej za dan in noč. Kriterij za diagnozo hipertenzija je več kot 25 do 30% meritev nad 95. percentilo za starost, spol in višino. Večinoma bo povprečni KT zvišan, kadar bo zvišana dnevna in nočna obremenitev s KT, ni pa nujno. Velja, da kljub normalnemu povprečnemu KT gre za hipertenzijo, če je sočasno zvišana obremenitev s KT.⁹ Normalno upadanje vrednosti KT ponoči (nočni »deep«) pomeni povprečne vrednosti nočnega KT za vsaj 10% nižje kot so povprečne vrednosti za sistolični in diastolični KT podnevi. Večja variabilnost v meritvah naj bi tudi pri mladostnikih pomenila večje tveganje za okvaro tarčnih organov, tako kot je to pri odraslih.²

Za ambulatorno meritev KT s samodejnim merilnikom se pri mladostniku odločimo vedno na podlagi vsaj s 3 meritvami postavljenem sumu na hipertenzijo in tudi ob izmerjenih mejnih vrednostih, vendar sočasnih obremenjujočih dejavnikov, kot so: intenzivno ukvarjanje s športom, obremenilna družinska anamneza za kardiovaskularne bolezni, prirojene srčne hibe, kronična obolenja, ob obremenitvenem testiranju ugotovljenem hipertenzivnem odgovoru na napor, in drugih. Podobno kot pri odraslih, tudi pri mladostnikih višji KT, dokazan z ambulatorno meritvijo s samodejnim merilnikom, korelira z maso levega prekata pri normotenzivnih in hipertenzivnih posameznikih in z debelino stene karotidne arterije.^{2,4}

Uporaba ambulatorne meritve s samodejnim merilnikom je tudi pri mladostnikih nujna za odkrivanje prikrite hipertenzije, ko je KT, izmerjen v bolnišnici, nižji kot v vsakodnevem življenju. Pri debelih mladostnikih z inzulinsko rezistenco ali z obstruktivno apnejo med spanjem pogosteje vidimo nezadosten upad KT ponoči, kar lahko odkrijemo le s tovrstno meritvijo. O resnih neželenih stranskih učinkih ambulatorne meritve s samodejnim merilnikom, kot je venska tromboza zgornje okončine pri mladostnikih ne poročajo, pač pa blažje motnje spanja,^{1,3,9} s katerimi se srečujemo tudi pri nas. Kontraindikacije za meritev so atrijska fibrilacija, motnje koagulacije in alergija na lateks.

Vzroki za hipertenzijo pri mladostnikih

Hipertenzija pri mladostnikih je večinoma primarna ali esencialna, redkeje sekundarna. Pri mlajših otrocih je ravno obratno, zato pri njih vedno iščemo vzrok zvišanega krvnega tlaka. Hipertenzija pri mladostnikih je pogostejša pri fantih kot pri dekletih in pri tistih z obremenilno družinsko anamnezo na hipertenzijo. Vedno več vemo o povezavi med genetiko in hipertenzijo.^{10,11} O prevalenci po svetu in pri

nas raziskav še nimamo na razpolago. Z naraščanjem debelosti pri mladih in ob sodobnem nezdravem načinu življenja incidenca hipertenzije pri mladih narašča, zato je ob rednih zdravniških pregledih srednješolcev vedno pomembno presejalno odkrivanje tistih z zvišanim KT. Vzroki za primarno ali esencialno hipertenzijo pri mladostnikih so enaki kot v odrasli populaciji.

S sekundarno hipertenzijo se pri mladostnikih srečujemo večinoma ob sočasni kronični ledvični bolezni, pri osebah, rojenih s koarktacijo aorte, tudi po operativnem zdravljenju, redkeje gre za renovaskularno hipertenzijo zaradi prirojene zožitve ledvične arterije ali kasneje nastale v sklopu žilnega obolenja. Sorazmerno pogosto zdravimo mladostnike s prehodno hipertenzijo, ki se pojavi zaradi prejemanja steroidov, široko uporabljane zdravila tudi v pediatriji. Pri sekundarni hipertenziji dokažemo višji nočni sistolični KT in višji diastolični KT ponoči in podnevi kot pri primarni hipertenziji. Nekateri vzroki hipertenzije pri mladih:^{1-4,12,13}

- ledvični vzroki:

- prirojene anomalije: policistično obolenje, displazija
- zožitev ledvičnih arterij: prirojena izolirana, neurofibromatoza, fibromuskularna displazija (renovaskularna hipertenzija)
- arterijska ali venska zapora: embolija, tromboza
- akutni glomerulonefritis, hemolitično uremični sindrom
- kronična glomerulopatija, kronični pielonefritis
- obstruktivna uropatija
- akutna ali kronična odpoved
- ledvični tumor

- žilno-srčni:

- koarktacija aorte, stenoza abdominalne aorte
- odprt ductus arteriosus
- arteriovenska fistula
- AV blok 3. stopnje (vse zaradi volumske preobremenitve levega prekata)
- sistemski vaskulitis
- dehidracija

- zdravljenje osnovne bolezni s:

- kortikosteroidi
- simpatikomimetiki
- anestetiki (ketaminom, naloksonom, mišičnimi relaksanti)
- eritropoetinom

- ciklosporinom
- prevelikim i.v. tekočinskim vnosom (hipervolemija)
- prevelikim i.v. vnosom raztopin soli
- endokrini:
 - bolečina
 - feokromocitom
 - neuroblastom
 - hipertireoidizem
 - kongenitalna adrenalna hiperplazija
 - primarni hiperaldosteronizem
 - Cushingova bolezen
- nevrološki:
 - zvišan intrakranialni tlak (krvavitev, tumor, vnetje)
 - infarkt
 - sindrom Guillain–Barré
- hematološki:
 - policitemija
 - anemija
 - levkemija.

Anamneza pri mladostniku s hipertenzijo

Anamnestični podatki so za pediatra, ki bo vodil mladostnika s hipertenzijo izredno pomembni. S pravim pristopom, za katerega potrebujemo običajno kar nekaj izkušenj, poskusimo pridobiti mladostnikovo zaupanje in doseči, da bo z nami sodeloval. V nadaljevanju so naštet nekateri podatki, ki so za to populacijo bolnikov specifični:

- družinska anamneza:
 - srčnožilne bolezni, posebej pri osebah, mlajših od 50 let
 - sladkorna bolezen
 - hiperlipemija
 - debelost
- osebna anamneza
 - perinatalni podatki (porodna teža, dolžina, zapleti)
 - rast in razvoj
 - prebolele bolezni, npr. ponavljajoče okužbe sečil
 - kronična obolenja in uživanje zdravil

- sposobnost fizičnih naporov (v primerjavi z vrstniki)
- pogostost rekreativne fizične aktivnosti
- ukvarjanje s tekmovalnim športom
- obiskovanje »fitness« centrov
- psihična struktura
- izpostavljenost stresu, uspešnost v šoli
- obremenjenost z izvenšolskimi dejavnostmi
- možnost vsakodnevne sprostitve
- opis spanja
- prehrana: št. obrokov, vrsta prehrane
- uživanje beljakovinskih preparatov za povečanje mišične mase
- uživanje poživiljajočih pijač (npr.: Coca-Cola, Red bull in podobno),
- kajenje (tobak in marihuana)
- uživanje alkohola in nedovoljenih substanc
- uživanje steroidov za povečanje mišične mase.

S pitjem osvežujočih pijač (»soft drinks«) mladostniki zaužijejo pomembno količino kofeina, ki vpliva na KT. Upoštevati moramo kajenje, kar lahko, posebej v prisotnosti staršev, zanikajo in možno uživanje drugih poživiljajočih snovi za izboljšanje fizične sposobnosti pri športnih aktivnostih, ki so dandanes na tržišču prisotne tudi pri nas. Zloraba psihoaktivnih drog, kot sta »ecstasy« in kokain, ob sočasnem uživanju alkohola, lahko privede do nujnega stanja oz. hipertenzivne krize.^{12,13}

Klinični pregled mladostnika s hipertenzijo

Ob natančnem kliničnem pregledu mladostnika s hipertenzijo bomo lahko odkrili najdbe, na podlagi katerih se bomo odločali o vrsti preiskav za opredelitev vzroka sekundarne hipertenzije ali za izključitev le-te. Tudi ob pomankanju časa v prezasedeni ambulanti je prav, da potipljemo ščitnico, opredelimo srčni status (in avskultiramo tudi zadaj med lopaticami, kjer lahko slišimo sistolični šum ob koarktaciji aorte), palpiramo trebuh, avskultiramo zgornjo polovico trebuha, potipamo femoralne pulze. V tabeli 3 so našteve nekatere klinične najdbe, ki jih ne smemo spregledati.^{4,17}

Preiskave pri mladostniku s hipertenzijo

Preiskave pri mladostniku s hipertenzijo so preiskave, s katerimi opredelimo pomembnost hipertenzije, okvaro tarčnih organov, spremljajoča obolenja, dejavnike

Tabela 3. Primeri najdb v kliničnem statusu in možni vzroki zanje^{17,18}

	najdba v kliničnem statusu*	možen vzrok
srčni utrip	tahikardija	hipertireoidizem, feokromocitom, neuroblastom, primarna hipertenzija
femoralni pulzi in KT	slabo tipni pulzi na spodnjih okončinah; pomembno nižji kt izmerjen na spodnjih kot na zgornjih okončinah	koarktacija aorte
oči	spremembe na očesnem ozadju	izrazita hipertenzija, verjetno sekundarna
žrelo	adenotonzilarna hipertrofija	povezava z motnjami dihanja v spanju («sleep apnea»)
višina/teža	zaostala rast debelost (visok indeks telesne teže), lunast obraz	kronična ledvična bolezen (odpoved) primarna hipertenzija, Cushingov sindrom, uživanje steroidov (zdravljenje ali zloraba), inzulinska rezistenca
glava, vrat	palčkov obraz kratek vrat tipno povečana ščitnica	Williamsov sindrom Turnerjev sindrom hipertiroidizem
koža	bledica, napadi rdečice akne, hirsutizem, strije «café-au-lait» madeži adenoma sebaceum metuljčast izpuščaj na obrazu, druge spremembe acantosis nigricans	feokromocitom Cushingov sindrom, uživanje steroidov (zdravljenje ali zloraba) neurofibromatoza – renovaskularna hipertenzija tuberozna skleroza sistemski lupus eritematosus, sistemsko obolenje veziva sladkorna bolezen tip 2
srce	šum, slišen tudi zadaj med lopaticama tipna konica	koarktacija aorte LVH
trebuh	tumor šum nad zgornjo polovico tipno povečana/i ledvica/i	Wilmsov tumor, neuroblastom, feokromocitom stenoza renalne arterije policistično obolenje ledvic, hidronefroza, multicistično- displastična ledvica, Wilmsov tumor
spolovilo	nediferencirano	adrenalna hiperplazija
okončine	otečeni sklepi mišična slabost	sistemski lupus eritematosus, sistemsko obolenje veziva hiperaldosteronizem, Liddlov sindrom

*najdbe so primeri, vse možnosti niso navedene

Tabela 4. Nekatere preiskave pri mladostniku z dokazano hipertenzijo, za opredelitev vzroka hipertenzije, okvare tarčnih organov in dejavnikov tveganja za zaplete¹⁶⁻¹⁸

preiskava	kaj iščemo
krvna slika, sečnina in kreatinin, elektroliti v serumu, urin, urinokultura, klirens kreatinina, proteinurija	ledvično obolenje vključno s kroničnim pielonefritisom, adrenalne nepravilnosti, druge metabolne nenormalnosti
ščitnični hormoni	hipertiroidizem
kateholami v plazmi in urinu in metaboliti kateholaminov v plazmi	feokromocitom, nevroblastom
renin v plazmi iz periferne krvi ali selektivni odzem ob arteriografiji	stenozo ledvične arterije, adrenalne nepravilnosti
lipidogram, krvni sladkor na tešče	hiperlipidemijo, sladkorno bolezen, rezistenco na inzulin, druge metabolne nenormalnosti
presejalni test na droge	uživanje prepovedanih substanc
polisomnografija	motnje dihanja v spanju («sleep apnea»)
slikovne preiskave: arteriografija, magnetna resonančna angiografija	stenozo renalne arterije
scintigrafija ledvic	ledvične brazgotine
EKG, UZ srca	HLP, diastolne disfunkcije, drugih nepravilnosti
očesno ozadje	spremenbe žilja, tipične za hipertenzijo
obremenilno testiranje	hipertenzivni odgovor na napor, ishemične spremembe v EKG

UZ ultrazvok, EKG elektrokardiogram

povečanega tveganja za žilnosrčne zaplete in sekundarno hipertenzijo (tabela 4). Glede na to, da se sekundarna hipertenzija v pediatriji pojavlja večinoma pri otrocih mlajših od 10 let, v obdobju mladostnika pa je najpogostejša primarna ali esencialna hipertenzija, se vrste priporočenih preiskav, predvsem tistih za opredelitev sekundarne hipertenzije oz. vzrokov zanjo, po različnih avtorjih razlikujejo. Po naših izkušnjah je najbolj smiselno, da širšo diagnostiko vedno opravimo ob klinično postavljenem sumu na sekundarno hipertenzijo, pri izraziti hipertenziji, pri mlajših mladostnikih, pri bolnikih z obremenilno družinsko anamnezo na ledvična in srčnožilna obolenja, in pri športnikih, sicer pa se odločamo individualno. Kadar gre za bolnika z že prej znanim vzrokom za hipertenzijo, npr. koarktacijo aorte, seveda etiološko usmerjenih drugih preiskav ne opravimo. Pri debelih, fizično neaktivnih mladostnikih z zmerno hipertenzijo najprej poskusimo z nefarmakološkimi ukrepi. Če bo hipertenzija vztrajala tudi po znižanju telesne teže in upoštevanju priporočil o fizični aktivnosti, bomo dodatne preiskave opravili naknadno. Etiološko usmerjene preiskave včasih tudi ponavljamo, v kolikor je hipertenzija rezistentna na celo večtirno farmakološko zdravljenje. Nedvomno pri

Tabela 5. Priporočen pristop pri mladostniku s sumom na hipertenzijo, oz. s hipertenzijo¹⁷

zdravstveno stanje	pogostost meritev KT	priporočila za zdravo življenje	farmakološko zdravljenje
1x izmerjen previsok KT	preveriti ob naslednjem pregledu	zdrava prehrana, spanje, fizična aktivnost	ne
prehipertenzija	preveriti čez 6 mesecev	znižanje prekomerne telesne teže; fizična aktivnost	ne, če ni pridruženega kroničnega ledvičnega obolenja, sladkorne bolezni, srčnega popuščanja ali lvh
hipertenzija stopnja 1	preveriti v 1-2 tednih ali prej, če bolnik simptomatski; če vztraja zvišan kt ob 2 naslednjih priložnostih, preiskave in zdravljenje znotraj 1 meseca	znižanje prekomerne telesne teže; fizična aktivnost	pričeti z zdravljenjem
hipertenzija stopnja 2	preiskave in zdravljenje znotraj 1 tedna ali takoj, če bolnik simptomatski	znižanje prekomerne telesne teže; fizična aktivnost	pričeti z zdravljenjem

vsakem mladostniku z dokazano hipertenzijo že v začetku vodenja opredelimo prizadetost tarčnih organov in izključimo možna sočasna obolenja.¹⁶⁻¹⁸

Zdravljenje mladostnika s hipertenzijo

Priporočen pristop in odločitev o pričetku zdravljenja je naveden v tabeli 5. S farmakološkim zdravljenjem ne odlašamo, kadar gre za simptomatsko hipertenzijo, sekundarno hipertenzijo (ob zdravljenju vzroka hipertenzije), kadar ugotovimo prizadetost tarčnih organov, ob sočasni sladkorni bolezni tip 1 ali 2, ali kroničnem ledvičnem obolenju in kadar hipertenzija pri bolniku vztraja ne glede na nefarmakološke ukrepe.

Pri odločitvi o vrsti antihipertenzivnega zdravila upoštevamo, da bo mladostnik hitro sam prenehal prejemati zdravilo, v kolikor bo občutil neprijetne stranske učinke, ne da bi se pred tem želel posvetovati z zdravnikom. Zato se pred uvedbo zdravila z bolnikom in njegovimi starši natančno pogovorimo o možnih učinkih v začetku prejemanja, ki se pojavljajo ne glede na vrsto zdravila: o vrtoglavici ob vstajanju, glavobolu, zaspanosti, kar pa večinoma mine v 2 tednih. Zaradi boljšega sodelovanja se, če je le možno, odločamo za zdravila, ki se prejemajo le enkrat

dnevno. Večinoma pri mladostnikih s primarno hipertenzijo kot prvega uvedemo zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACEI), ker tovrstna zdravila najbolj prenašajo. Tudi pri mladostnikih s prehodno hipertenzijo ob steroidnem zdravljenju, so ACEI zdravilo izbora. Čeprav nekatera zdravila iz te skupine niso registrirana za otroke, jih v obdobju mladostnika predpisujemo brez tveganja. Zaradi ugodnosti enkratnega dnevnega odmerka najpogosteje na naši kliniki mladostnikom predpisujemo fosinopril in ramipril in ne več enalapril, ki je bil včasih najbolj razširjen. Pri mladostnicah ne smemo pozabiti opozoriti na teratogeni učinek zdravila že v prvem tromesečju nosečnosti in zato nujno priporočiti načrtovanje nosečnosti s preureditvijo antihipertenzivnih zdravil.

V praksi se pri bolnikih s koarktacijo aorte najprej odločamo za blokator receptorjev beta (BB) in nato po potrebi dodamo še ACEI. Za antagonist kalcijevih kanalov (CaA) velja, da so v določenih primerih rezistentne hipertenzije na druga zdravila izredno uspešni, da pa jih kot monoterapijo mladostniki slabo prenašajo: pogosto tožijo za palpitacijami, oblivanjem z rdečico in glavobolom. Diuretikov kot monoterapijo za zdravljenje hipertenzije pri mladostnikih ne uvajamo; v izbranih primerih jih predpišemo v obliki že pripravljenih kombinacij. Za druga zdravila se odločamo individualno, upoštevamo priporočila že uveljavljenih smernic, tudi za odrasle bolnike. Posebna skupina so bolniki s kronično ledvično boleznijo, pri katerih moramo velikokrat predpisati tritirno antihipertenzivno terapijo. Odmerki nekaterih antihipertenzivnih zdravil, ki jih predpisujemo v pediatriji so z opombami navedeni v tabeli 6.

Mladostnika s hipertenzijo po uvedbi zdravil redno sledimo. Za oceno uspešnosti zdravljenja uporabljamo zapiske domačih meritev KT, v določenih primerih lahko ponavljamo tudi ambulatorno meritev s samodejnim merilcem. Dolgoročno zdravljenje ocenimo kot uspešno, kadar ob ultrazvočnem sledenju HLV ugotovimo regresijo miokardnih sprememb in ambulatorne meritve ne ponavljamo. V primeru, da HLP ostaja tudi po obdobju leta dni nespremenjena, in kljub bolnikovemu zagotovitvi o rednem prejemanju zdravil in normalnim domačim vrednostim KT doma, KT znova ovrednotimo z ambulatorno meritvijo ali celo s ponavljajočimi meritvami v bolnišnici.

Za zdravljenje izrazite hipertenzije in v primerih hipertenzivne krize se odločamo za intravensko zdravljenje pod nadzorovanimi pogoji v bolnišnici. Odmerki nekaterih zdravil, ki jih uporabljamo v teh primerih in so bolj ali manj dostopna tudi pri nas, so navedena v tabeli 7.

Tabela 6. Nekatera antihipertenzivna zdravila za bolnike s hipertenzijo, stare od 1 do 17 let¹⁷

Skupina	zdravilo	odmerek	št. odmerkov / dan
ACEI	kaptopril	začetni: 0,3–0,5 mg/kg/odmerek največji: 6 mg/kg /odmerek	3× / dan
	enalapril	začetni: 0,08 mg/kg/dan do 5 mg/odmerek največji: 0,6 mg/kg/odmerek do 40 mg/odmerek	2× / dan
	fosinopril	otroci >50 kg: začetni: 5–10 mg/odmerek največji: 40 mg/odmerek	1× / dan
	ramipril	začetni: 1,25 mg/dan do 5 mg/dan največji: 40 mg/dan	1× / dan
ARB	irbesartan	6–12 let: 75–150 mg/odmerek ≥13 years: 150–300 mg/odmerek	1× / dan
	losartan	začetni: 0,7 mg/kg/odmerek do 50 mg/odmerek največji: 1,4 mg/kg/odmerek do 100 mg/odmerek	1× / dan
ABB	labetalol	začetni: 1–3 mg/kg/odmerek največji: 10–12 mg/kg/odmerek do 1200 mg/odmerek	2× / dan
BB	atenolol	začetni: 0,5–1 mg/kg/odmerek največji: 2 mg/kg/odmerek do 100 mg/odmerek	2–4× / dan
	metoprolol	začetni: 1–2 mg/kg/odmerek največji: 6 mg/kg/odmerek do 200 mg/odmerek	2× / dan
	propranolol	začetni: 1–2 mg/kg/odmerek največji: 4 mg/kg/odmerek do 640 mg/odmerek	2–4× / dan
CaA	amlodipin	otroci 6–17 let: 2,5–5 mg/odmerek	1× / dan
	nifedipin s podaljšanim sproščanjem	začetni: 0,25–0,5 mg/kg/odmerek največji: 3 mg/kg/odmerek do 120 mg/odmerek	1–2× / dan
centralni α-agonist	klonidin	otroci ≥12 let: začetni: 0,2 mg/odmerek največji: 2,4 mg/odmerek	2× / dan
vazodilatator	hidralazin	začetni: 0,75 mg/kg/odmerek maksimum: 7,5 mg/kg/odmerek do 200 mg/odmerek	4× / dan

ACEI – zaviralec angiotenzinske konvertaze, ARB – blokator angiotenzinskih receptorjev, ABB – blokator receptorjev alfa in beta, BB – blokator receptorjev beta, CaA – antagonist kalcijevih kanalov

Tabela 7. Nekatera antihipertenzivna zdravila za zdravljenje izrazite hipertenzije pri otrocih, starih od 1 do 17 let^{17,19}

zdravilo	skupina	odmerek	način aplikacije	opomba
najpogosteje uporabna zdravila				
esmolol	BB	100–500 µg/kg/min	IV infuzija	zelo kratko delujoči, zato priporočeno v stalni infuziji. Lahko povzroči bradikardijo
hidralazin	vazodilatator	0,2–0,6 mg/kg/odmerek	IV, IM	aplikacija vsake 4h, če i.v. bolus
labetalol	ABB	bolus: 0,2–1,0 mg/kg/odmerek do 40 mg/odmerek infuzija: 0,25–3,0 mg/kg/h	IV bolus ali infuzija	astma in srčno popuščanje relativna kontraindikacija
nikardipin	CaA	1–3 µg/kg/min	IV infuzija	lahko povzroči refleksno tahikardijo
natrijev nitroprusid	vazodilatator	0,53–10 µg/kg/min	IV infuzija	ob daljši aplikaciji (>72 h) ali pri ledvični odpovedi monitorirati nivo cianida v serumu ali dodajati natrijev tiosulfat
izjemoma uporabna zdravila				
klonidin	centralni α-agonist	0,05–0,1 mg/odmerek, lahko ponavljamo do 0,8 mg	po	stranska učinka: suha usta, sedacija
enalaprilat	ACEI	0,05–0,1 mg/kg/odmerek do 1,25 mg/odmerek	IV bolus	lahko povzroči podaljšano hipotenzijo in akutno ledvično odpoved, posebej v neonatalnem obdobju
minoksidil	vazodilatator	0,1–0,2 mg/kg/odmerek	po	najmočneje delujoči oralni vazodilatator, dolgo delujoči

Mladostnik s hipertenzijo zaradi koarktacije aorte

Pri koarktaciji aorte gre za prirojeno zožitev descendentne aorte tik za izstopiščem leve arterije subklavije. Običajno je koarktacija kratka, lahko pa gre za zožitev

daljšega segmenta aortnega loka in istmusa. Posledica je povišan krvni tlak v zgornjih okončinah in razlika tlakov brahialno/femoralno vsaj 20–30 mm Hg. Huda koarktacija v prvem letu starosti se klinično pokaže s kongestivnim srčnim popuščanjem zaradi močno zvišanega sistoličnega bremena (»afterload«) levega prekata. Pri starejših, asimptomatskih otrocih na koarktacijo pomislimo ob zvišanem izmerjenem krvnem tlaku, slabše tipnih femoralnih pulzih in znakih obremenitve levega prekata v EKG. Zdravljenje je operativno. Običajno se napravi resekcija zoženega segmenta in anastomoza konca s koncem. Po operativni korekciji v zgodnjem otroštvu je pogosta rekoarktacija, ki jo običajno lahko razrešimo z balonsko dilatacijo. Včasih je možna tudi kateterska razrešitev nativne koarktacije.

Pri sledenju otrok in mladostnikov po sicer uspešni razrešitvi mehanske obstrukcije v veliko primerih ugotavljamo vztrajajočo hipertenzijo, nepravilnosti žilne reaktivnosti in hiperkinetično funkcijo levega prekata, kar kaže na kompleksno patofiziološko dogajanje. Smrtnost zaradi srčnožilnih zapletov je pri teh bolnikih v odrasli dobi dokazano višja.²⁰ Negativna prognostična dejavnika sta predvsem kasna poprava koarktacije in vztrajajoča hipertenzija. Pomembno vlogo pri opredelitvi vztrajajoče hipertenzije ima poleg ambulatorne meritve KT s samodejnim merilnikom obremenitveno testiranje.

Vztrajajočo hipertenzijo ugotavljamo pri do 45% bolnikov po uspešno razrešeni koarktaciji.²¹ Med tistimi, pri katerih pooperativno beležimo normalne vrednosti krvnega tlaka v mirovanju, pri 20–40% ugotavljamo nenormalen porast krvnega tlaka med obremenitvijo. Mnenja so, da je pri mladostniku dinamična narava srčnožilnega odgovora na obremenitev še posebej klinično pomembna in bolj realno predstavlja povprečne vrednosti KT prek dneva.²² Razlaga pooperativne hipertenzije ni jasna. Zvečana togost prekata v sistoli in togost arterijskega sistema verjetno igrata pomembno vlogo v patofiziologiji vztrajajočega zvišanega KT pri teh bolnikih.²³ Sigurdardottir in Helgason sta primerjala hipertenziven odgovor na obremenitev pri bolnikih, operiranih v prvem letu s tistimi, pri katerih je bila koarktacija razrešena kasneje. Vrednosti krvnega tlaka v mirovanju in ob obremenitvi so bile v prvi skupini nižje.²⁴ V raziskavah so opisane povezave med znižano podajnostjo arterij pred koarktacijo in najvišjim izmerjenim krvnim tlakom med obremenitvijo.^{25,26} Opisana je tudi zmanjšana občutljivost baroreceptorjev pri hipertenzivnih bolnikih, kar pa bi lahko bila posledica in ne vzrok hipertenzije.^{22,27} Nekateri so ugotavljali pretiran odgovor renin-angiotenzinskega sistema po operaciji, vendar so si glede vpliva RAS sistema na perzistentno hipertenzijo

Tabela 8. Vrste športa glede na statično obremenitev³⁵

statična obremenitev		
nizka	srednja	visoka
igre z žogo	body building	boksanje
gimnastika	smučanje	veslanje
karate / judo	rokoborba	kolesarjenje
jadranje		hitrostno drsanje
plezanje		
smučanje na vodi		
dvigovanje uteži		
surfanje		

podatki v literaturi nasprotujoči.^{21,28,29} Cyran je opozoril tudi na pomembno vlogo hipoplazije aortnega loka, ki se polno izrazi šele pri zvišanem srčnem iztisu.³⁰

Pri 10–20% bolnikov po operaciji, običajno pri tistih, operiranih v prvem letu starosti, pride do rekoarktacije na mestu anastomoze. Najbolj specifičen znak pomembne rekoarktacije je po Guenthardu razlika sistoličnih tlakov >35 mm Hg merjeno brahialno/femoralno neposredno po obremenitvi.³¹ Običajno zasledimo tudi z obremenitvijo inducirano hipertenzijo (>200 mm Hg) in razlika tlakov v mirovanju >15 mm Hg. Pri nekaterih bolnikih po operaciji vztrajata hipertrofija in zvečana kontraktilnost miokarda, ti. hiperdinamična cirkulacija in posledično izolirana sistolična hipertenzija, kar povezujejo z zvečanim simpatikotonusom, oz. nezmožnostjo srca za »reverse remodelling« po razrešitvi tlačne obremenitve.^{32,33}

Mladostnik s hipertenzijo in šport

Ukvarjanje s športno aktivnostjo je običajno ugodno pri ljudeh vseh starostih, tudi mladostnikih. Cirkulatorni sistem igra najpomembnejšo vlogo v prilagoditvi organizma na telesno dejavnost. Huda telesna obremenitev lahko pomeni tveganje za nenadno smrt pri mladih s klinično prikritim obolenjem srca, in se večinoma izrazi kot življenje ogrožujoča ventrikularna aritmija.³⁴ Mednarodne smernice za udejstvovanje v športu za mlade s prirojenimi srčnimi hibami so že znane, manj pa smernice za fizične obremenitve mladostnikov s hipertenzijo in hipertenzivno kardiomiopatijo. Zaenkrat se odločamo tako, da mladostniku s hipertenzijo in dokazano HLP odsvetujemo tekmovalni šport in statične fizične obremenitve v »fitness« centrih. Različne vrste športa imajo različno statično in dinamično obremenitev (tabela 8).

Ameriška pediatrična akademija podaja nekatera priporočila (tabela 9).

V evropskih priporočilih (»A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise

Tabela 9: Priporočila Ameriške pediatrične akademije za mladostnike («The American Academy of Pediatrics») s hipertenzijo o ukvarjanju s tekmovalnim športom³⁵

1. mladostniku s hipertenzijo ob odsotnosti prizadetosti tarčnih organov in pridruženega srčnega obolenja naj ne bi omejevali tekmovalnega športa. Športniki s pomembno hipertenzijo naj si redno merijo KT (vsake 2 meseca v ordinaciji), za spremljanje vpliva fizične dejavnosti na KT
2. mladostniki z izrazito hipertenzijo in brez prizadetosti tarčnih organov naj bi omejili tekmovalni šport in visoke statične obremenitve dokler hipertenzija ni dobro kontrolirana. Ker je kardiovaskularno pridobivanje kondicije lahko manj naporno kot tekmovalni šport, popolna ukinitve aktivnosti pri teh ni potrebna
3. kadar je hipertenziji pridruženo srčnožilno obolenje, naj bo omejitev aktivnosti odvisna od tipa in stopnje tega obolenja
4. mladostniku s hipertenzijo katerekoli stopnje strogo svetujemo zdrave življenjske navade in izogibanje uživanja androgenov, rastnemu hormonu, prepovedanim substancam (posebno kokainu), alkoholu, tobaku in visokemu vnosu soli. Dodatno svetujemo, da je uživanje diuretikov in BB v tekmovalnem športu prepovedano, zato predpišemo antihipertenzivna zdravila druge vrste

Tabela 10. Evropska priporočila za tekmovalni šport pri (odraslih) športnikih s hipertenzijo (in drugimi dejavniki tveganja), upoštevajoč stratifikacijo srčnožilnega tveganja³⁷

tveganje	preiskave	kriteriji	priporočila	sledenje
nizko dodatno tveganje	anamneza, pregled, EKG, obremenitveno testiranje, UZ srca	dobro kontroliran KT	vsi športi	1× / leto
povprečno tveganje	anamneza, pregled, EKG, obremenitveno testiranje, UZ srca	dobro kontroliran KT in dejavniki tveganja	vsi športi, razen visoko statičnih in visoko dinamičnih športov	1× / leto
visoko dodatno tveganje	anamneza, pregled, EKG, obremenitveno testiranje, UZ srca	dobro kontroliran KT in dejavniki tveganja	vsi športi razen visoko statičnih športov	1× / leto
zelo visoko dodatno tveganje	anamneza, pregled, EKG, obremenitveno testiranje, UZ srca	dobro kontroliran KT in dejavniki tveganja, brez dodatnih bolezenskih stanj	samo nizko in srednje dinamični in nizko statični športi	1× / 6 mesecev

Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology») za tekmovalni šport športnikov s hipertenzijo, kjer ne govorijo posebej o otrocih in mladostnikih, poudarjajo, da sama višina KT ni dovolj za oceno tveganja posameznika. Majhno, zmerno, veliko in zelo veliko tveganje vrednotijo, kot je že opisano pri odraslih bolnikih.³⁶ Na podlagi upoštevanja celokupnega tveganja priporočajo različne vrste športa in pogostost sledenja (tabela 10), vendar brez poudarka na otroški populaciji. Zavedati se

moramo, da športna aktivnost lahko pri mladostniku športniku sama povzroči HLP. Vrsta hipertrofije in ocena diastolične funkcije levega prekata pomagata razlikovati med ti. športnim srcem in hipertoničnim srcem. Pri mladem športniku z ugotovljeno hipertenzijo je potrebno vedno opraviti UZ srca in obremenitveno testiranje, po potrebi tudi dodatne kardiološke funkcijske preiskave. Sicer športnika s hipertenzijo zdravimo po splošnih priporočilih zdravljenja hipertenzije.³⁷

V primerih športno usmerjenih mladostnikov, mlajših in starejših, je odločitev o nadaljnjem ukvarjanju s športom zelo težka in pediatria odgovornost velika. Ne glede na to, ali mladostnik natančno upošteva vsa priporočila ali pa ne, poskušamo ohraniti dober odnos in ga redno spremljamo.

Literatura

1. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment. A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 52: 433-51.
2. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996; 98: 649-58.
3. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20: 1995-2007.
4. Mercado AB. Continuous monitoring of blood pressure in children and adolescents, a review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5 (Suppl 4): 969-73.
5. Kammila S, Campbell NR, Brant R, deJong R, Culleton B; University of Calgary Clinical Hypertension Research Group. Systematic error in the determination of nocturnal blood pressure dipping status by ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 2002; 7: 131-4.
6. Zakopoulos NA, Nanas SN, Lekakis JP, Vemmos KN, Kotsis VT, Pitiriga VC, Stamateopoulos SF, Mouloupoulos SD. Reproducibility of ambulatory blood pressure measurements in essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2001; 6: 41-5.
7. Acosta AA, McNiece KL. Ambulatory blood pressure monitoring: a versatile tool for evaluating and managing hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1399-408.
8. Dolenc P. Diagnostika arterijske hipertenzije. V: Dolenc P (ur.) Zbornik. XVI. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo: Ljubljana 2007; 13-25.
9. Koshy S, Macarthur C, Luthra S, Gajaria M, Geary D. Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1484-6.

10. Marčun Varda N. Vloga nekaterih genetskih dejavnikov pri nastanku esencialne arterijske hipertenzije pri otrocih in mladih odraslih. Doktorsko delo. Medicinska fakulteta, Ljubljana 2006.
11. Tobin MD, Timpson NJ, Wain LV, Ring S, Jones LR, Emmett PM, Palmer TM, Ness AR, Samani NJ, Smith GD, Burton PR. Common variation in the WNK1 gene and blood pressure in childhood: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Hypertension*. 2008; 52: 974-9.
12. Sinha MD, Reid CJ. Evaluation of blood pressure in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 577-84.
13. Nguyen M, Mitsnefes M. Evaluation of hypertension by the general pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 165-9.
14. McNiece KL, Portman RJ. Ambulatory blood pressure monitoring: what a pediatrician should know. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 178-82.
15. Graves JW, Althaf MM. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Pediatric Nephrology* 2006; 21: 1640-52.
16. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension* 2004; 44: 387-8.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
18. Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. *Prog Pediatr Cardiol* 2001; 12: 177-88.
19. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol* 2008; Oct 7. [Epub ahead of print]
20. Maron, B.J., J.o. Humphries, R.d. Rowe, and E.d. Mellitis. Prognosis of surgically corrected coarctation of the aorta: a 20 year post operative appraisal. *Circulation* 1973; 47: 119-26.
21. Simsolo, R., B. Grunfeld, M. Gimenez, M. Lopez, G. Berri, L. Becu, and M. Bartolini. Long-term systemic hypertension in children after successful repair of coarctation of the aorta. *Am Heart J* 1988; 115: 1268-73.
22. Pelech, A.N., W.Kartodihardjo, J.A. Balfe, J.W. Balfe, P.M.Olley, and F.H.H. Leenen. Exercise in children before and afer coarctectomy: Hemodynamic, echocardiographic, and biochemical assessment. *Am Heart J* 1986; 112: 1263-70.
23. Senzaki H., Iwamoto Y., Ishido H., Masutani S., Taketazu M., Kobayashi T., Katogi T., Kyo S. Ventricular-vascular stiffening in patients with repaired coarctation of aorta: integrated pathophysiology of hypertension. *Circulation* 2008; 30; 118 (14 Suppl): S191-8.
24. Sigurdardottir, L.Q., and H. Helgason. Exercise-induced hypertension afpter corrective surgery for coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 301-7.
25. Gardiner, L.M., D.S. Celermajer, K.E. Soroense, D. Georgakopoulos, J.Robinson, O. Thomas, and J.E. Deanfield. Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after succesful repair of aortic coarctation in childhood. *Circulation* 1994; 89: 1745-50.
26. Guenthard, J., and F. Wyler. Exercise-induced hypertension in the arms due to impaired arterial reactivity arter succesful coarctation resection. *Am J Cardiol* 1995; 75: 814-7.

27. Beekman, R.H., B.P. Katz, C. Moorehead-Steffens, and A.P. Rocchini. Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair. *Am J Cardiol* 1983; 52: 112-7.
28. Strong, W.B., R.E. Botti, D.R. Siebert, and J. Liebman. Peripheral and renal vein plasma renin activity in coarctation of the aorta. *Pediatrics* 1970; 45: 254-9.
29. Parker F.B. Jr, Streeten D.H., Farrell B., Blackman M.S., Sondheimer H.M. Anderson G.H. Jr. Preoperative and postoperative renin levels in coarctation of the aorta. *Circulation* 1982; 66: 513-4.
30. Cyran, S.E., M Grzeszczak, K. Kaufman, H.S. Weber, J.L. Myers, M.M. Gleason, and B.G. Baylen. Aortic recoarctation at rest versus at exercise in children evaluated by stress Doppler echocardiography after a good operative result. *Am J Cardiol* 1993; 71: 963-70.
31. Guenthard, J., U. Zumsteg, and F. Wyler. Arm-leg pressure gradients on late followup after coarctation repair. Possible causes and implications. *Eur Heart J* 1996; 17: 1572-5.
32. Carpentier, M.A., J.F. Damman, D.D. Watson, R. Jedeikin, D.G. Tompkins, and G.A. Beller. Left ventricular hyperkinesia at rest and during exercise in normotensive patients 2 to 27 years after coarctation repair. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 879-86.
33. Crepaz R., Cemin R., Romeo C., Bonsante E., Gentili L., Trevisan D., Pitscheider W., Stellin G. Factors affecting left ventricular remodelling and mechanics in the long-term follow-up after successful repair of aortic coarctation. *Cardiol Young* 2005; 15: 160-7.
34. Monyeki K, Kemper H. The risk factors for elevated blood pressure and how to address cardiovascular risk factors: a review in paediatric populations. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 450-9.
35. American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. *Pediatrics* 1997; 99: 637-8.
36. Acceto R. Kako so nastajale slovenske smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2007. V: Dolenc P (ur.) XVI. Strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za arterijsko hipertenzijo: Ljubljana 2007; 7-11.
37. A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2005; 26: 1422-45.

Priloge

Tabela 11. Normalne vrednosti ambulatornega KT upoštevajoč spol in višino

Tabela 12. Normalne vrednosti ambulatornega KT za dečke, upoštevajoč višino

Tabela 13. Normalne vrednosti ambulatornega KT za deklice, upoštevajoč višino

Tabela 14. Normalne vrednosti ambulatornega KT za dečke, upoštevajoč starost

Tabela 15. Normalne vrednosti ambulatornega KT za deklice, upoštevajoč starost

Tabela 11. Normalne vrednosti KT: 90. in 95. percentila povprečnega dnevnega in nočnega ambulatornega SKT in DKT, upoštevajoč spol in višino («German Working Group on Pediatric Hypertension», J Hypertens 2002 in »American Heart Association«, Hypertension 2008). KT – krvni tlak, p – percentil

višina (cm)	Povprečni sistolični KT (mm Hg)				Povprečni diastolični KT (mm Hg)			
	dan		noč		dan		noč	
	90. p	95. p	90. p	95. p	90. p	95. p	90. p	95. p
dečki								
120	120,6	123,5	103,7	106,4	79,1	81,2	61,9	64,1
125	121,0	124,0	104,9	107,8	79,8	81,3	62,2	64,3
130	121,6	124,6	106,3	109,5	79,3	81,4	62,4	64,5
135	122,2	125,2	107,7	111,3	79,3	81,3	62,7	64,8
140	123,0	126,0	109,3	113,1	79,2	81,2	62,9	65,0
145	124,0	127,0	110,7	114,7	79,1	81,1	63,1	65,2
150	125,4	128,5	111,9	115,9	79,1	81,0	63,3	65,4
155	127,2	130,2	113,1	117,0	79,2	81,1	63,4	65,6
160	122,2	132,3	114,3	118,0	79,3	81,3	63,6	65,7
165	131,3	134,5	115,5	119,1	79,7	81,7	63,7	65,8
170	133,5	136,7	116,8	120,2	80,1	82,2	63,8	65,9
175	135,6	138,8	119,1	121,2	80,6	82,8	63,8	65,9
180	137,7	140,9	119,2	122,1	81,1	83,4	63,8	65,8
185	139,8	143,0	120,3	123,0	81,7	84,1	63,8	65,8
deklice								
120	118,5	121,1	105,7	109,0	79,7	81,8	64,0	66,4
125	119,5	122,1	106,4	109,8	79,7	81,8	63,8	66,2
130	120,4	123,1	107,2	110,6	79,7	81,8	63,3	66,0
135	121,4	124,1	107,9	111,3	79,7	81,8	63,4	65,8
140	122,3	125,1	108,4	111,9	79,8	81,8	63,2	65,7
145	123,4	126,3	109,1	112,5	79,8	81,9	63,0	65,6
150	124,6	127,5	109,9	113,1	79,9	81,9	63,0	65,5
155	125,7	128,5	110,6	113,8	79,9	81,9	62,9	65,5
160	126,6	129,3	111,1	114,0	79,9	81,9	62,8	65,4
165	127,2	129,8	111,2	114,0	79,9	81,9	62,7	65,2
170	127,5	130,0	111,2	114,0	79,9	81,8	62,5	65,0
175	127,6	129,9	111,2	114,0	79,8	81,7	62,3	64,7

Tabela 12. Normalne vrednosti ambulatornega KT za dečke, upoštevajoč višino (»German Working Group on Pediatric Hypertension«, J Hypertens 2002 in »American Heart Association«, Hypertension 2008). SKT – sistolični, DKT – diastolični krvni tlak, SAT – srednji arterijski tlak

	dečki – višina (cm)													
24-urni SKT	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
50. p	104,5	105,3	106,2	107,2	108,3	109,5	110,9	112,5	114,2	116,1	118,0	119,7	121,5	123,2
75. p	109,2	110,1	111,1	112,1	113,3	114,6	116,1	117,7	119,5	121,4	123,2	125,0	126,6	128,2
90. p	113,8	114,8	115,9	116,9	118,2	119,5	121,0	122,6	124,4	126,3	128,1	129,8	131,3	132,8
95. p	116,8	117,8	118,9	120,0	121,2	122,5	124,0	125,7	127,4	129,3	131,1	132,6	134,1	135,5
99. p	122,9	123,9	125,0	126,1	127,3	128,6	130,1	131,7	133,4	135,2	136,8	138,2	139,4	140,5
Dnevni SKT														
50. p	110,8	111,1	111,5	112,0	112,7	113,7	115,1	116,8	118,6	120,6	122,6	124,4	126,2	128,0
75. p	116,2	116,5	116,9	117,4	118,0	119,0	120,4	122,1	124,2	126,4	128,4	130,3	132,2	134,1
90. p	121,7	121,9	122,2	122,5	123,0	123,9	125,3	127,1	129,4	131,9	134,1	136,1	138,0	139,9
95. p	125,2	125,3	125,5	125,7	126,0	126,9	128,3	130,2	132,7	135,3	137,6	139,6	141,6	143,5
99. p	132,6	132,4	132,2	132,0	132,1	132,8	134,2	136,3	139,1	142,2	144,7	146,8	148,6	150,5
Nočni SKT														
50. p	93,6	94,6	95,6	96,7	97,9	99,0	100,1	101,3	102,6	104,1	105,6	107,2	108,7	110,2
75. p	98,6	99,8	101,0	102,3	103,6	104,7	105,9	107,1	108,4	109,9	111,5	113,1	114,6	116,1
90. p	103,3	104,8	106,3	107,8	109,3	110,6	111,8	113,0	114,3	115,7	117,2	118,8	120,3	121,8
95. p	106,3	107,9	109,7	111,4	113,0	114,4	115,7	116,8	118,1	119,4	120,9	122,4	123,9	125,3
99. p	112,1	114,2	116,5	118,7	120,8	122,5	123,8	124,9	126,0	127,1	128,4	129,6	131,0	132,2
24-urni DKT														
50. p	65,6	65,9	66,1	66,4	66,6	66,9	67,1	67,2	67,3	67,5	67,6	67,8	68,0	68,2
75. p	69,7	69,9	70,2	70,4	70,6	70,8	71,0	71,1	71,2	71,3	71,5	71,7	71,8	71,9
90. p	73,9	74,1	74,2	74,4	74,5	74,7	74,8	74,8	74,9	75,1	75,3	75,4	75,5	75,6
95. p	76,7	76,8	76,9	76,9	77,0	77,1	77,1	77,2	77,3	77,5	77,7	77,8	77,9	78,0
99. p	82,7	82,5	82,3	82,1	81,9	81,8	81,8	81,8	81,9	82,2	82,5	82,7	82,9	83,0
Dnevni DKT														
50. p	72,3	72,3	72,2	72,1	72,1	72,1	72,1	72,1	72,2	72,3	72,6	72,8	73,1	73,4
75. p	76,5	76,4	76,3	76,2	76,0	76,0	75,9	75,9	76,0	76,2	76,5	76,8	77,2	77,5
90. p	80,2	80,1	79,9	79,7	79,5	79,4	79,3	79,3	79,4	79,7	80,0	80,5	80,9	81,3
95. p	82,4	82,2	82,0	81,8	81,5	81,4	81,2	81,2	81,3	81,7	82,1	82,6	83,1	83,6
99. p	86,5	86,2	85,9	85,6	85,2	85,0	84,8	84,8	85,0	85,4	86,0	86,6	87,3	87,9
Nočni DKT														
50. p	54,3	54,8	55,1	55,5	55,8	56,0	56,2	56,2	56,3	56,5	56,7	56,9	57,1	57,3
75. p	57,6	58,2	58,8	59,2	59,6	59,9	60,1	60,2	60,2	60,3	60,5	60,6	60,8	60,9
90. p	60,7	61,4	62,1	62,7	63,2	63,5	63,7	63,8	63,8	63,9	63,9	64,0	64,1	64,2
95. p	62,6	63,4	64,2	64,8	65,4	65,8	66,0	66,0	66,0	66,0	66,1	66,1	66,1	66,2
99. p	66,2	67,2	68,2	69,0	69,7	70,1	70,4	70,4	70,3	70,3	70,2	70,1	70,0	69,9

Tabela 12 (nadaljevanje)

24-urni SAT	dečki – višina (cm)													
	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
50. p	77,5	78,1	78,7	79,3	79,9	80,5	81,1	81,7	82,3	83,1	83,9	84,7	85,5	86,3
75. p	81,8	82,4	83,0	83,5	84,1	84,6	85,2	85,9	86,6	87,3	88,1	89,0	89,8	90,7
90. p	86,3	86,7	87,2	87,6	88,0	88,5	89,1	89,7	90,3	91,1	91,9	92,7	93,5	94,3
95. p	89,3	89,6	89,9	90,2	90,5	90,9	91,4	91,9	92,6	93,3	94,0	94,8	95,6	96,4
99. p	95,9	95,7	95,5	95,4	95,4	95,6	95,9	96,3	96,7	97,4	98,0	98,7	99,4	100,1
Dnevni SAT														
50. p	83,8	84,1	84,3	84,5	84,7	85,0	85,4	85,8	86,4	87,1	88,0	89,0	90,0	91,0
75. p	88,5	88,7	88,9	89,0	89,1	89,4	89,6	90,1	90,7	91,6	92,6	93,7	94,9	96,1
90. p	92,9	93,0	93,1	93,1	93,1	93,2	93,4	93,8	94,5	95,4	96,5	97,7	99,0	100,3
95. p	95,6	95,6	95,6	95,5	95,5	95,5	95,7	96,0	96,7	97,7	98,8	100,1	101,4	102,8
99. p	101,0	100,7	100,5	100,2	99,9	99,7	99,8	100,1	100,8	101,7	102,9	104,3	105,7	107,1
Nočni SAT														
50. p	67,6	68,3	69,0	69,6	70,1	70,6	71,2	71,9	72,7	73,6	74,5	75,4	76,2	
75. p	71,9	72,7	73,4	73,9	74,4	74,9	75,4	76,0	76,8	77,6	78,3	79,1	79,8	
90. p	76,6	77,3	77,9	78,3	78,6	78,9	79,2	79,7	80,3	80,9	81,5	82,1	82,7	
95. p	80,0	80,5	80,9	81,2	81,3	81,4	81,5	81,9	82,3	82,8	83,3	83,8	84,3	
99. p	88,1	87,8	87,6	87,2	86,7	86,3	86,0	86,0	86,1	86,3	86,5	86,8	87,0	

Tabela 13. Normalne vrednosti ambulatornega KT za deklice, upoštevajoč višino («German Working Group on Pediatric Hypertension», J Hypertens 2002 in «American Heart Association», Hypertension 2008). SKT – sistolični, DKT – diastolični krvni tlak, SAT – srednji arterijski tlak

24-urni SKT	deklice – višina (cm)												
	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	
50. p	104,0	105,0	106,0	106,8	107,6	108,7	109,9	111,2	112,4	113,7	115,0	116,4	
75. p	108,2	109,3	110,3	111,2	112,1	113,2	114,6	115,9	117,0	118,0	119,2	120,4	
90. p	112,0	113,2	114,3	115,3	116,2	117,4	118,7	120,0	121,0	121,8	122,8	123,8	
95. p	114,3	115,6	116,7	117,7	118,7	119,9	121,2	122,5	123,3	124,1	124,9	125,8	
99. p	118,8	120,1	121,3	122,4	123,4	124,6	126,0	127,1	127,7	128,2	128,8	129,3	
Dnevni SKT													
50. p	110,0	110,5	111,0	111,6	112,2	113,1	114,3	115,6	117,0	118,3	119,8	121,2	
75. p	114,4	115,0	115,7	116,3	117,0	118,1	119,4	120,7	121,9	123,1	124,2	125,3	
90. p	118,2	119,0	119,7	120,4	121,3	122,5	123,9	125,2	126,4	127,3	128,1	128,9	
95. p	120,4	121,3	122,1	122,9	123,8	125,1	126,5	127,9	129,1	129,8	130,5	131,0	
99. p	124,5	125,5	126,4	127,4	128,5	129,9	131,5	133,0	134,0	134,5	134,8	135,0	
Nočni SKT													
50. p	95,0	95,7	96,4	96,9	97,5	98,1	98,9	100,0	101,1	102,2	103,4	104,6	
75. p	99,4	100,3	101,2	101,9	102,6	103,4	104,4	105,5	106,4	107,3	108,2	109,2	
90. p	103,3	104,4	105,5	106,5	107,5	108,5	109,5	110,5	111,2	111,8	112,4	113,1	
95. p	105,6	106,9	108,1	109,3	110,4	111,6	112,7	113,6	114,1	114,4	114,8	115,3	
99. p	109,8	111,5	113,1	114,7	116,2	117,7	118,9	119,5	119,6	119,4	119,3	119,4	

Tabela 13. (nadaljevanje)

		deklice – višina (cm)										
24-urni DKT	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
50. p	65,9	65,9	66,0	66,1	66,2	66,3	66,5	66,7	67,0	67,4	68,0	68,6
75. p	68,6	68,9	69,2	69,5	69,8	70,1	70,4	70,6	70,7	71,0	71,3	71,6
90. p	70,9	71,4	71,9	72,4	72,9	73,4	73,8	74,0	74,1	74,2	74,4	74,5
95. p	72,2	72,8	73,4	74,1	74,7	75,3	75,7	76,0	76,1	76,2	76,2	76,2
99. p	74,6	75,3	76,2	77,1	77,9	78,7	79,3	79,7	79,9	79,9	79,9	79,7
Dnevni DKT												
50. p	73,2	72,8	72,4	72,1	71,8	71,7	71,8	72,0	72,4	73,1	73,9	74,8
75. p	76,9	76,6	76,4	76,2	76,1	76,1	76,1	76,2	76,4	76,8	77,3	77,8
90. p	80,1	79,9	79,8	79,8	79,7	79,8	79,9	79,9	79,9	80,0	80,2	80,5
95. p	81,9	81,8	81,8	81,8	81,9	82,0	82,0	82,0	82,0	81,9	82,0	82,0
99. p	85,3	85,3	85,4	85,6	85,8	85,9	86,0	85,9	85,7	85,4	85,2	84,9
Nočni DKT												
50. p	55,4	55,3	55,1	54,8	54,6	54,4	54,3	54,4	54,6	54,9	55,1	55,4
75. p	59,5	59,5	59,4	59,3	59,1	58,9	58,8	58,7	58,8	58,9	61,0	59,3
90. p	63,1	63,3	63,4	63,4	63,3	63,1	63,0	62,9	62,9	62,9	66,9	63,1
95. p	65,2	65,5	65,7	65,8	65,8	65,7	65,6	65,5	65,5	65,5	70,8	65,5
99. p	69,1	69,6	70,1	70,4	70,6	70,8	70,8	70,7	70,7	70,6	79,0	70,4
24-urni SAT												
50. p	77,2	77,8	78,3	78,7	79,2	79,7	80,2	80,8	81,5	82,3	83,1	84,0
75. p	80,6	81,2	81,8	82,4	82,9	83,5	84,1	84,7	85,3	85,9	86,6	87,4
90. p	83,6	84,2	84,9	85,5	86,1	86,7	87,3	87,9	88,4	88,9	89,5	90,1
95. p	85,3	86,0	86,7	87,4	88,0	88,6	89,2	89,7	90,2	90,6	91,1	91,7
99. p	88,5	89,2	89,9	90,6	91,3	91,9	92,5	93,0	93,3	93,6	94,0	94,5
Dnevni SAT												
50. p	83,3	83,7	84,0	84,1	84,3	84,5	84,9	85,5	86,2	87,0	88,0	88,9
75. p	87,4	87,9	88,2	88,5	88,7	88,9	89,3	89,8	90,3	90,9	91,6	92,2
90. p	90,9	91,5	91,9	92,2	92,4	92,7	93,0	93,4	93,7	94,1	94,5	94,9
95. p	92,9	93,6	94,0	94,4	94,6	94,9	95,1	95,4	95,6	95,8	96,1	96,4
99. p	96,6	97,4	97,9	98,3	98,6	98,8	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,1
Nočni SAT												
50. p	68,0	68,2	68,4	68,5	68,7	69,0	69,3	69,8	70,4	71,2	72,0	72,8
75. p	72,6	72,7	72,9	73,0	73,2	73,5	73,9	74,3	74,8	75,4	76,1	76,9
90. p	76,8	76,9	77,0	77,2	77,4	77,7	78,0	78,3	78,6	79,1	79,6	80,3
95. p	79,5	79,4	79,6	79,7	79,9	80,2	80,4	80,6	80,8	81,2	81,6	82,2
99. p	84,6	84,4	84,5	84,6	84,8	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,3	85,6

Tabela 14. Normalne vrednosti ambulatornega KT za dečke, upoštevajoč starost (»German Working Group on Pediatric Hypertension«, J Hypertens 2002 in »American Heart Association«, Hypertension 2008). SKT – sistolični, DKT – diastolični krvni tlak, SAT – srednji arterijski tlak

	dečki – starost (leta)											
24-urni SKT	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
50. p	104,6	105,5	106,3	107,0	107,7	108,8	110,4	112,6	115,1	117,8	120,6	123,4
75. p	109,0	110,0	111,0	111,9	112,8	114,1	115,9	118,2	120,9	123,7	126,5	129,4
90. p	113,4	114,7	115,8	116,8	117,9	119,2	121,2	123,7	126,4	129,3	132,1	134,9
95. p	116,4	117,7	118,9	120,0	121,1	122,5	124,6	127,1	129,9	132,7	135,5	138,2
99. p	122,7	124,1	125,4	126,6	127,7	129,2	131,4	134,0	136,9	139,5	142,0	144,5
Dnevni SKT												
50. p	111,1	111,5	111,9	112,2	112,6	113,4	114,9	117,0	119,5	122,3	125,3	128,2
75. p	115,7	116,3	116,8	117,3	117,9	118,8	120,5	122,9	125,6	128,5	131,5	134,6
90. p	120,1	120,9	121,6	122,2	122,9	124,0	125,9	128,4	131,2	134,2	137,3	140,4
95. p	122,9	123,8	124,6	125,3	126,1	127,3	129,3	131,8	134,7	137,7	140,8	143,9
99. p	128,5	129,6	130,6	131,5	132,3	133,7	135,8	138,6	141,5	144,4	147,4	150,4
Nočni SKT												
50. p	95,0	95,5	96,1	96,7	97,3	98,1	99,4	101,2	103,4	105,8	108,3	110,9
75. p	99,2	100,2	101,1	102,0	102,9	103,9	105,3	107,1	109,3	111,9	114,4	116,9
90. p	103,4	104,9	106,2	107,5	108,5	109,6	111,0	112,8	115,0	117,5	120,0	122,5
95. p	106,3	108,0	109,6	111,0	112,1	113,2	114,6	116,3	118,6	121,0	123,4	125,9
99. p	112,3	114,6	116,7	118,4	119,6	120,7	121,9	123,4	125,5	127,8	130,1	132,3
24-urni DKT												
50. p	65,3	65,7	66,1	66,3	66,5	66,6	66,9	67,2	67,4	67,7	68,1	68,6
75. p	68,8	69,3	69,6	69,9	70,0	70,2	70,5	70,8	71,0	71,4	71,8	72,3
90. p	72,2	72,6	73,0	73,2	73,3	73,4	73,7	74,0	74,3	74,6	75,1	75,6
95. p	74,4	74,8	75,1	75,2	75,3	75,4	75,7	75,9	76,2	76,6	77,0	77,5
99. p	78,9	79,0	79,1	79,1	79,1	79,1	79,3	79,6	79,9	80,2	80,7	81,3
Dnevni DKT												
50. p	72,2	72,4	72,5	72,5	72,3	72,1	72,0	72,0	72,2	72,5	73,0	73,5
75. p	75,9	76,1	76,3	76,4	76,2	76,0	76,0	76,0	76,2	76,5	77,0	77,6
90. p	79,1	79,3	79,7	79,8	79,7	79,5	79,5	79,5	79,7	80,0	80,6	81,3
95. p	81,0	81,3	81,6	81,8	81,7	81,5	81,5	81,6	81,7	82,1	82,8	83,5
99. p	84,5	84,8	85,2	85,5	85,4	85,3	85,3	85,4	85,6	86,1	86,8	87,7
Nočni DKT												
50. p	55,0	55,3	55,5	55,7	55,8	55,8	55,9	56,0	56,3	56,5	56,8	57,1
75. p	58,5	59,1	59,5	59,8	60,0	60,0	60,0	60,1	60,3	60,5	60,7	60,9
90. p	62,3	63,2	63,8	64,2	64,3	64,2	64,1	64,1	64,1	64,2	64,3	64,3
95. p	65,1	66,1	66,8	67,1	67,1	66,9	66,7	66,5	66,5	66,5	66,4	66,4
99. p	71,6	72,7	73,5	73,5	73,2	72,6	71,9	71,4	71,1	70,8	70,6	70,3

Tabela 14. (nadaljevanje)

24-urni SAT	dečki – starost (leta)											
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
50. p	77,4	77,9	78,7	79,3	79,7	80,2	80,8	81,7	82,7	83,8	85,1	86,4
75. p	81,4	81,9	82,7	83,4	83,8	84,3	85,0	85,9	86,9	88,0	89,3	90,5
90. p	85,5	86,0	86,8	87,4	87,9	88,3	88,9	89,7	90,6	91,6	92,7	93,9
95. p	88,3	88,7	89,5	90,0	90,4	90,8	91,3	91,9	92,7	93,7	94,7	95,7
99. p	94,3	94,6	95,1	95,4	95,6	95,7	95,8	96,2	96,7	97,3	98,1	98,9
Dnevni SAT												
50. p	83,5	84,1	84,5	84,8	84,9	85,0	85,3	85,9	86,8	88,0	89,4	90,8
75. p	87,5	88,2	88,8	89,2	89,4	89,5	89,9	90,6	91,5	92,7	94,2	95,7
90. p	91,3	92,1	92,8	93,3	93,5	93,7	94,0	94,7	95,6	96,8	98,3	99,8
95. p	93,6	94,5	95,3	95,8	96,1	96,2	96,5	97,1	98,0	99,2	100,6	102,1
99. p	98,2	99,2	100,1	100,7	101,0	101,0	101,2	101,6	102,4	103,4	104,7	106,1
Nočni SAT												
50. p	66,7	67,7	68,6	69,2	69,7	70,0	70,5	71,2	72,1	73,1	74,0	74,9
75. p	70,5	71,7	72,8	73,5	74,1	74,5	75,0	75,6	76,4	77,2	78,0	78,6
90. p	74,7	76,0	77,2	78,1	78,6	78,9	79,3	79,7	80,3	80,8	81,3	81,7
95. p	77,6	79,0	80,2	81,1	81,6	81,8	82,0	82,3	82,6	82,9	83,2	83,4
99. p	84,1	85,7	86,9	87,6	87,8	87,7	87,4	87,1	86,9	86,8	86,6	86,4

Tabela 15. Normalne vrednosti ambulatornega KT za deklice, upoštevajoč starost («German Working Group on Pediatric Hypertension», J Hypertens 2002 in «American Heart Association», Hypertension 2008). SKT – sistolični, DKT – diastolični krvni tlak, SAT – srednji arterijski tlak

24-urni SKT	deklice – starost (leta)											
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
50. p	102,8	104,1	105,3	106,5	107,6	108,7	109,7	110,7	111,8	112,8	113,8	114,8
75. p	107,8	109,1	110,4	111,5	112,6	113,6	114,7	115,7	116,7	117,6	118,4	119,2
90. p	112,3	113,7	115,0	116,1	117,2	118,2	119,2	120,2	121,2	121,9	122,6	123,2
95. p	114,9	116,4	117,7	118,9	120,0	121,1	122,1	123,0	123,9	124,5	125,0	125,6
99. p	119,9	121,5	123,0	124,3	125,5	126,5	127,5	128,4	129,0	129,5	129,7	130,0
Dnevni SKT												
50. p	108,4	109,5	110,6	111,5	112,4	113,3	114,2	115,3	116,4	117,5	118,6	119,6
75. p	113,8	114,9	115,9	116,8	117,6	118,5	119,5	120,6	121,7	122,6	123,5	124,3
90. p	118,3	119,5	120,6	121,5	122,4	123,3	124,3	125,3	126,4	127,2	127,9	128,5
95. p	120,9	122,2	123,3	124,3	125,2	126,2	127,2	128,2	129,2	129,9	130,4	130,9
99. p	125,6	127,1	128,4	129,6	130,6	131,7	132,7	133,7	134,5	135,0	135,2	135,4
Nočni SKT												
50. p	94,8	95,6	96,2	96,8	97,5	98,2	99,0	99,7	100,5	101,3	102,0	102,9
75. p	100,2	101,1	101,8	102,5	103,2	104,0	104,7	105,2	105,8	106,3	106,8	107,3
90. p	105,3	106,3	107,2	108,0	108,8	109,5	110,1	110,4	110,7	110,9	111,0	111,2
95. p	108,4	109,6	110,6	111,5	112,3	113,0	113,5	113,6	113,7	113,6	113,5	113,5
99. p	114,5	116,0	117,3	118,4	119,3	119,9	120,1	119,8	119,4	118,8	118,2	117,8

Tabela 15. (nadaljevanje)

	deklice – starost (leta)											
24-urni DKT	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
50. p	65,5	65,6	65,8	65,9	66,0	66,2	66,4	66,6	67,0	67,2	67,5	67,7
75. p	68,9	69,1	69,2	69,3	69,5	69,8	70,0	70,4	70,8	71,1	71,2	71,4
90. p	72,1	72,2	72,3	72,4	72,6	72,9	73,2	73,7	74,1	74,4	74,6	74,7
95. p	74,0	74,1	74,2	74,2	74,4	74,7	75,1	75,6	76,1	76,4	76,6	76,7
99. p	77,6	77,6	77,6	77,6	77,7	78,0	78,4	79,1	79,7	80,1	80,4	80,5
Dnevni DKT												
50. p	72,6	72,6	72,4	72,2	72,0	71,8	71,8	72,1	72,4	72,8	73,2	73,5
75. p	76,7	76,6	76,5	76,3	76,0	75,9	75,9	76,2	76,5	76,8	77,0	77,2
90. p	80,2	80,2	80,0	79,8	79,5	79,3	79,4	79,6	80,0	80,2	80,3	80,3
95. p	82,3	82,2	82,1	81,8	81,5	81,3	81,4	81,6	82,0	82,2	82,2	82,1
99. p	86,1	86,0	85,8	85,5	85,2	85,0	85,0	85,3	85,6	85,7	85,6	85,4
Nočni DKT												
50. p	56,4	55,9	55,5	55,1	54,8	54,6	54,3	54,2	54,3	54,5	54,9	55,3
75. p	61,1	60,6	60,1	59,7	59,4	59,2	58,9	58,7	58,7	58,7	58,8	59,1
90. p	65,6	65,1	64,6	64,1	63,8	63,7	63,4	63,1	62,9	62,8	62,8	62,8
95. p	68,5	67,9	67,4	66,9	66,6	66,5	66,2	65,9	65,6	65,4	65,3	65,2
99. p	74,2	73,6	72,9	72,4	72,2	72,0	71,8	71,4	71,1	70,7	70,3	70,0
24-urni SAT												
50. p	77,5	78,0	78,4	78,8	79,2	79,6	80,2	80,9	81,5	82,2	82,7	83,0
75. p	81,2	81,7	82,1	82,5	82,9	83,3	84,0	84,7	85,4	86,0	86,5	86,8
90. p	84,6	85,0	85,4	85,7	86,1	86,5	87,1	87,9	88,6	89,2	89,7	89,9
95. p	86,6	87,0	87,3	87,6	87,9	88,3	88,9	89,7	90,5	91,0	91,5	91,7
99. p	90,5	90,8	90,9	91,0	91,2	91,6	92,2	93,0	93,7	94,2	94,6	94,8
Dnevni SAT												
50. p	83,7	83,9	84,0	84,1	84,2	84,4	84,7	85,2	85,9	86,5	87,1	87,7
75. p	88,2	88,3	88,4	88,4	88,4	88,5	88,9	89,4	90,1	90,8	91,4	91,9
90. p	92,2	92,2	92,2	92,1	92,0	92,1	92,4	93,0	93,6	94,3	94,8	95,4
95. p	94,6	94,5	94,4	94,2	94,1	94,2	94,4	95,0	95,6	96,2	96,8	97,3
99. p	99,0	98,7	98,5	98,2	97,9	97,9	98,1	98,6	99,2	99,7	100,2	100,7
Nočni SAT												
50. p	68,7	68,8	68,8	68,8	68,9	69,1	69,3	69,6	70,1	70,6	71,2	71,8
75. p	73,0	73,1	73,1	73,2	73,4	73,6	73,8	74,1	74,5	74,9	75,4	75,9
90. p	76,9	77,0	77,1	77,2	77,4	77,6	77,8	78,0	78,3	78,6	78,9	79,3
95. p	79,2	79,4	79,6	79,7	79,8	80,1	80,2	80,3	80,5	80,7	80,9	81,2
99. p	83,8	84,1	84,2	84,3	84,5	84,6	84,7	84,6	84,6	84,6	84,6	84,7

GENETIKA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI OTROCIH IN MLADIH ODRASLIH

Nataša Marčun Varda,¹ Špela Stangler Herodež,² Boris Zagradišnik,²
Katja Žerjavič,² Nadja Kokalj Vokač,² Alojz Gregorič¹

¹Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5,
2000 Maribor

²Laboratorij za medicinsko genetiko, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Uvod

Esencialna arterijska hipertenzija (EH) je ena najbolj razširjenih kroničnih bolezni v razvitem svetu. V porastu je tudi pri otrocih, ugotovili so jo pri 4,5% šolarjev.¹ Napredek na področju molekularne genetike je omogočil tudi genetske raziskave te kompleksne bolezni. V zadnjem desetletju smo bili priča revolucionarnih odkritij v humani genetiki. Dokončali so projekt »človeški genom«,² identificirali veliko število genetskih označevalcev,³ razvili hitre metode za genotipizacijo polimorfizmov posameznih nukleotidov (SNP – single nucleotide polymorphisms). Kljub zelo hitremu razvoju in pridobivanju informacij na tem področju je razumevanje patogeneze in genetike EH še vedno nepopolno in vpliva večine genov še ne poznamo. Zato tudi nimamo na voljo genetskih preiskav, ki bi bile v pomoč med diagnostično in terapevtsko obravnavo. Največji napredek so naredili na področju redkih monogenetskih oblik hipertenzije, kjer so našli večino vzročnih genov, njihovega pomena pri razvoju EH pa še niso uspeli pojasniti.⁴

Genetika esencialne hipertenzije

EH sodi med kompleksne bolezni, ki imajo skupne značilnosti. So poligenske, kar pomeni, da več genov prispeva k posameznikovemu fenotipu z različnimi alelnimi učinki – dominantnim, kodominantnim ali recesivnim. Nekateri geni so lahko patogeni le v prisotnosti drugega gena (epistaza), skupni prispevek posameznega gena k fenotipu pa lahko variira. Poleg tega so te bolezni multifaktorske, kažejo zapleteno interakcijo z dejavniki okolja. Posamezni dejavnik okolja je lahko povezan z več patogenimi geni, njihov učinek lahko poveča ali oslabi in obratno, več dejavnikov okolja lahko vpliva na posamezni gen. Učinki dejavnikov okolja so lahko pri prizadetih in neprizadetih

Tabela 1. Primerjava med dvema osnovnima pristopoma molekularne genetike⁶

značilnost	analiza »linkage«	asociacijska analiza
preiskovanci	prizadete družine ali sorodniki	posamezniki, ki niso v sorodu
označevalci	multialelni	SNP
označevalci za iskanje na ravni celotnega genoma	300-400 mikrosatelitnih označevalcev	100000-325000 SNP
rezultat se nanaša na statistična moč (relativno tveganje genotipa)	1 Mb DNA slaba (4,0)	1-100 kb DNA relativno dobra (1,5)
cena	visoka	nizka

posameznikov podobni, lahko pa genetsko determinirani kažejo večjo ali manjšo dovzetnost za učinek posameznega dejavnika okolja npr. za vnos natrija, v podskupini družin, ki imajo hipertenzijo, občutljivo za sol. Kompleksne bolezni so tudi heterogene. Določeni skupek genov je lahko odgovoren za fenotip v eni družini, drugi skupek genov pa za prizadetost v drugi družini. Poleg tega je analiza kompleksnih bolezni zapletena zaradi dejstva, da je fenotip pogosto kontinuirana spremenljivka. Zaradi naštetih značilnosti so raziskave teh bolezni praviloma zapletene.⁵

Pri raziskavah uporabljajo dva pristopa molekularne genetike: asociacijske raziskave in analizo genske povezanosti (analiza »linkage«). Njune značilnosti so prikazane v tabeli 1.⁶ Oba pristopa lahko uporabljata tako metodo kandidatnih genov kot iskanje na ravni celotnega genoma (»genome wide scans«). Predvsem asociacijske raziskave z dobro definiranimi fenotipi, dovolj velikim vzorcem, da dosežemo zadostno statistično moč in skrbno izbranim vzorcem, da se izognemo heterogenosti populacije, bi v prihodnosti lahko dale pomembne rezultate. Z dosedanjimi raziskavami so odkrili gene monogenjskih oblik hipertenzije, predlagali nekatere funkcionalne kandidatne gene, nobena od genetskih variant pa ni pokazala pomembnega učinka na krvni tlak, noben SNP ni dosegel statistične značilnosti.⁷ Pri raziskavah je smislen stopenjski pristop, ki je prikazan v tabeli 2. Na področju raziskav EH smo na začetku prvih stopenj. Poleg genomike imajo prihodnost tudi druge strategije (tabela 3), kjer so trenutno objavili le nekaj relevantnih raziskav.⁷

Treba je omeniti tudi prispevek raziskav na živalskih modelih in na področju komparativne genomike⁸ in ne nazadnje hiter razvoj na področju farmakogenomike⁹ ter prihodnost genskega zdravljenja.¹⁰ Vsi naštetih pristopi se ne izključujejo, nasprotno, skupaj predstavljajo možnost, da izboljšamo razumevanje kompleksne narave EH in to znanje uporabimo v preventivne in

Tabela 2. Stopenjski pristop pri raziskavah arterijske hipertenzije⁶

stopnja	pristop
1	raziskave "linkage" in asociacijske raziskave na ravni celotnega genoma
2	natančno mapiranje s pomočjo analize "linkage" in asociacijskih raziskav → dokaz vzročnega gena
3	sekvenčna analiza posameznih genov
4	funkcionalni testi ugotovljenih genetskih variant

Tabela 3. Področja raziskav pri arterijski hipertenziji⁷

molekularna raven	strategija
DNA	genomika
RNA	transkriptomika
proteini	proteomika
metaboliti	metabolomika

klinične namene. Kratkoročni cilj je predvsem ugotovitev diagnostičnih označevalcev za EH in tarčnih področij za antihipertenzivno medikamentozno zdravljenje.⁷

Večino raziskav na področju genetike EH so opravili pri odrasli populaciji, pri otrocih so le-te redke.¹¹ Prav otroci bi za raziskave na tem področju lahko predstavljali zelo zanimivo populacijo, saj naj bi bili pri njih genetski dejavniki relativno bolj pomembni kot dejavniki okolja. Eden od vzrokov za redke raziskave je verjetno relativno nizka pogostnost pojavljanja EH pri otrocih v primerjavi z odraslimi. Na tem mestu zato velja omeniti pomen mednarodnega sodelovanja in multicentričnih raziskav.¹² Svoje mesto imajo tudi meta-analize, kljub številnim znanim omejitvam.¹³

Naše raziskave genetskih dejavnikov esencialne hipertenzije pri otrocih in mladih odraslih

Z raziskavami genetskih dejavnikov pri nastanku srčnožilnih bolezni in EH smo na našem oddelku pričeli že pred desetimi leti. Najprej smo raziskovali vpliv sistema renin-angiotenzin, ki je tudi sicer najbolj raziskovani dejavnik v povezavi z nastankom srčnožilnih bolezni.^{14,15}

Kasneje smo se lotili raziskovanja vpliva štirih kandidatnih genov, za katere so nekatere od raziskav pri odraslih pokazale, da njihovi produkti vplivajo na preiskovani fenotip – krvni tlak.¹⁶⁻¹⁸ Raziskovali smo vpliv α -aducina, β -aducina, podenote β 3 proteinov G in endotelne sintaze dušikovega oksida.¹⁹ Za nobenega od štirih preiskovanih dejavnikov nismo našli povezave z nastankom EH, kar je

kazalo na to, da v naši populaciji mladih bolnikov s hipertenzijo ne prispevajo pomembno k njenemu nastanku.

Nadalje smo ugotavljali pomen WNK kinaze, ki je pomembna pri nastanku ene od monogenjskih oblik hipertenzije – psevdohipoaldosteronizma tipa II.^{20,21} Tudi ta raziskava je dala negativne rezultate.

Poleg pozitivne družinske anamneze o hipertenziji,²² je eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja za EH v otroštvu debelost.²³ Pri obeh so pomembni tako genetski dejavniki kot vpliv nezdravega načina življenja v določenih družinah oziroma dejavniki okolja. Preveriti smo želeli vpliv genov, ki bi lahko delovali preko tega, sicer posrednega mehanizma delovanja. Pred kratkim so asociacijske raziskave na ravni celotnega genoma pri odraslih pokazale več lokusov, povezanih z razvojem različnih kompleksnih boleznih življenjskega sloga kot so EH, debelost, koronarna srčna bolezen.²⁴⁻²⁶ Enaki genetski dejavniki bi lahko prispevali k njihovem razvoju tudi pri otroški populaciji.^{25,26} Polimorfizem rs9939609 v genu FTO (fat-mass and obesity-associated gene) je bil povezan z debelostjo in nekaterimi z debelostjo povezanimi fenotipi.²⁵ Polimorfizem rs7566605 v genu INSIG2 (insulin-induced gene 2) je bil povezan z debelostjo.²⁶ Polimorfizem rs10757178 na kromosomu 9p21 je bil povezan s koronarno srčno boleznijo.^{24,27} Povezave z nastankom EH do sedaj niso ugotavljali.

Namen raziskave

Ugotoviti povezanost med tremi pogostimi SNP, ki naj bi bili povezani z razvojem nekaterih kompleksnih boleznih pri odraslih, in razvojem EH pri otrocih.

Metode in preiskovanci

V raziskavo smo vključili 166 otrok in mladih odraslih z EH in njihovih družinskih članov. Pri vseh smo z diagnostičnimi preiskavami po diagnostičnem algoritmu potrdili diagnozo EH.²⁸ Genomsko DNA smo izolirali iz levkocitov periferne krvi. Za raziskavo vseh treh SNP smo uporabili alelno specifično verižno reakcijo s polimerazo. Statistično analizo smo opravili z uporabo testa χ^2 in testa TDT (transmission disequilibrium test). Pri njem neprenesene alele uporabimo za kontrolno populacijo, na ta način se izognemo problemu populacijske heterogenosti.²⁹

Rezultati

V raziskavo smo vključili 166 mladih bolnikov s hipertenzijo s povprečno starostjo $15,5 \pm 5,3$ let (razpon 3–26 let) ter njihovih družinskih članov, skupaj 514 posameznikov. Vsi bolniki s hipertenzijo so imeli pozitivno družinsko anamnezo o hipertenziji. 43% je bilo čezmerno prehranjenih, 24% debelih. Z uporabo testa TDT smo ugotovili statistično značilno povezavo med polimorfizmom rs9939609 v genu FTO in EH ($p=0,049$) ter polimorfizmom rs7566605 v genu INSIG2 in EH ($p=0,015$). Tudi povezava med polimorfizmom rs10757178 in EH se je nakazovala, čeprav ni dosegla statistične značilnosti ($p=0,054$).

Zaključek

Kljub številnim genetskim raziskavam na področju EH predvsem pri odraslih pa tudi pri otrocih večina genetskih dejavnikov ostaja nepojasnjenih. Cilj raziskav je povečati razumevanje genetske narave EH, ugotoviti mehanizem bolezni, iskati nove načine preventive in zdravljenja ter na ta način individualizirati tudi antihipertenzivno medikamentozno zdravljenje.

Naši rezultati kažejo možno povezavo med tremi preiskovanimi genetskimi dejavniki in EH pri otrocih in mladih odraslih. Zlasti polimorfizem rs7566605 v genu INSIG2 bi lahko imel pomembno vlogo v patogenezi otroške EH. Za nobenega od teh dejavnikov možne povezave z EH še niso dokazali. Natančen mehanizem, preko katerega ti dejavniki vplivajo na nastanek EH, je potrebno še ugotoviti. Možno je, da je pozitiven rezultat naše raziskave naključna najdba, saj je povezava značilna, ni pa zelo močna. Analizirani vzorec preiskovancev je relativno velik, še vedno pa majhen v primerjavi z originalnimi objavami. Pozitiven rezultat je potrebno potrditi na drugih otroških populacijah.

Literatura

1. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenburger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113: 475-82.
2. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
3. Altshuler D, Brooks LD, Chakravarti A, Collins FS, Daly MJ, Donnelly P. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299-320.
4. Ingelfinger JR. The molecular basis of pediatric hypertension. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 1011-28.

5. Lindpaintner K. Genetic linkage analysis in hypertension: principals and practice. *J Hypertens* 1992; 10: 121-4.
6. Binder A. Identification of genes for a complex trait: examples from hypertension. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7: 1-13.
7. Charchar FJ, Zimmerli LU, Tomaszewski M. The pressure of finding human hypertension genes: new tools, old dilemmas. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 1-8.
8. Cowley Jr AW. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 829-40.
9. Manunta P, Citterio L, Lanzani C, Ferrandi M. Adducin polymorphisms and the treatment of hypertension. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 465-72.
10. Puddu GM, Cravero E, Ferrari E, Muscari A, Puddu P. Gene-based therapy for hypertension – do preclinical data suggest a promising future? *Cardiology* 2007; 108: 40-7.
11. Barath A, Endreffy E, Bereczki C, Gellen B, Szücs B, Nemeth I, et al. Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxide gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension. *Acta Physiol Hung* 2007; 94: 49-66.
12. The FBPP investigators. Multi-center genetic study of hypertension. The Family Blood Pressure Program (FBPP). *Hypertension* 2002; 39: 3-9.
13. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003; 33: 177-82.
14. Varda NM, Peterlin B, Umek Bradač S, Gregorič A, Milanez T. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism as a cardiovascular risk factor in children. *Pflügers Arch* 2000; 439 Suppl: R34-5.
15. Zhu X, Chang YP, Yan D, Weder A, Cooper R, Luke A, et al. Associations between hypertension and genes in the renin- angiotensin system. *Hypertension* 2003; 41: 1027-34.
16. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devotto M, et al. Polimorphism of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1353-7.
17. Siffert W, Rosскопff D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G-protein beta 3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18: 45-8.
18. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 3-8.
19. Marčun Varda N, Zagradišnik B, Stangler Herodež Š, Kokalj Vokač N, Gregorič A. Polymorphisms in four candidate genes in young patients with essential hypertension. *Acta Paediatr* 2006; 95: 353-8.
20. Flatman PW. Cotransporters, WNKs and hypertension: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 186-92.
21. Zagradišnik B, Marčun Varda N, Stangler Herodež Š, Kokalj Vokač N, Gregorič A. Absence of small sequence variations in a conserved part of the WNK4 gene in paediatric patients with essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: C85.
22. Robinson RF, Batsisky DL, Hayes JR, Nahata MC, Mahan JD. Significance of heritability in primary and secondary pediatric hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 917-21.
23. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children; a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-7.

24. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdóttir S, Blondal T, Jonasdóttir A, et al. A common variant in chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316:1491-3.
25. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889-94.
26. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006; 312: 279-83.
27. Shen GQ, Li L, Rao S, Abdullah KG, Ban JM, Lee BS, et al. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 360-5.
28. Varda NM, Gregorič A. A diagnostic approach for the child with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 499-506.
29. Ewens WJ, Spielman RS. The transmission/disequilibrium test: history, subdivision, and admixture. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 455-64.

OBRAVNAVANJE NENADNIH PORASTOV KRVNEGA TLAKA

Jurij Dobovišek

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

Uvod

Kaj je nenaden porast krvnega tlaka? Kaj je hipertenzijska kriza? Ali sta to sinonima ali ne? Kaj so hipertenzijska nujna in zelo nujna stanja? Kdaj je treba ukrepati bolj ali manj hitro z antihipertenzijskimi zdravili in katerimi, oziroma kdaj to ni potrebno in je možno zaplet razrešiti na drug način? Sama označba nenaden porast krvnega tlaka ne pove dosti. Kaj je nenadno in kolikšen porast krvnega tlaka je klinično pomemben? Zakaj prihaja do tega?

Pri »nenadnosti« je potrebna previdnost. Bolje je govoriti o hitrem, nepričakovanem porastu krvnega tlaka. Pri tem je treba dobro imeti na razpolago kolikor toliko zanesljiv podatek o gibanju in uspešnosti nadzora krvnega tlaka pred tem, kar žal ni vedno na razpolago. Če je npr. bolnik včeraj ali danes zjutraj še imel kar urejen krvni tlak, potem pa ugotavlja, da mu je ta v nekaj urah precej narasel, gre za to stanje. Še bolj to velja, če porast krvnega tlaka spremlja poslabšanje počutja. Popolnoma nemogoče je postaviti numerično mejo, za koliko mm Hg mora porasti krvni tlak, da lahko govorimo o hitrem, nepričakovanem porastu. Za nekoga je to pri sistoličnem krvnem tlaku že 20 ali 30 mm Hg, za drugega dosti več. O hipertenzijski krizi, ki je zelo splošna označba, govorimo, ko gre za hiter hujši porast krvnega tlaka s simptomatiko s strani tarčnih organov. Brez slednje po definiciji ne gre za hipertenzijsko krizo. Hipertenzijsko zelo nujno stanje je tisto, ki akutno ogroža bolnikovo življenje zaradi samega zelo visokega krvnega tlaka, ali istočasne hude posledice na tarčnem organu. Vedno zahteva hospitalizacijo zaradi hitrega in nadzorovanega znižanja krvnega tlaka s parenteralno danimi vazodilatatornimi zdravili, običajno v oddelku za intenzivno terapijo. Hipertenzijsko nujno stanje je akutno manj ogrožujoče in imamo več časa za primerno znižanje krvnega tlaka, tudi z oralno danimi zdravili, običajno do 24 ur. Če je zagotovljeno ustrezno spremljanje bolnika, hospitalizacija ni vedno potrebna.

Samo zvišan krvni tlak, brez simptomov napredovale okvare tarčnih organov, zelo redko zahteva bolj ali manj hitro ukrepanje, ampak le ustrezne spremembe v terapevtski shemi in življenjskem slogu.

Lažna hitra, nepričakovana zvišanja krvnega tlaka

Obravnavna izredno nujnih ali nujnih stanj je v literaturi dokaj točno opredeljena.^{1,2} Niso prav pogosta. V ambulantni praksi se pretežno srečujemo z lažno hitrimi in nepričakovanimi porasti krvnega tlaka. Najpogosteje gre namreč za poslabšanje kronične bolezni, ki traja že kar nekaj časa, vendar zaradi pomanjkljivega spremljanja ni bilo zaznano. Potem pride tak bolnik npr. na Internistično prvo pomoč in pove, da ga boli glava že več tednov, ima palpitacije in se hitro zaduha. Medicinska sestra mu takoj po vstopu v ordinacijo v ležečem položaju (leži bolnik, ne sestra!) izmeri visok krvni tlak, npr. 190/120 mm Hg, nakar zdravnik bolnika obravnava, kot da ima hipertenzijsko krizo in ga napade s sicer na srečo dokaj omejenim arzenalom zdravil za hitro znižanje krvnega tlaka. Skoraj vedno uspe primerno znižati krvni tlak, na srečo bolj redko prehitro in preveč. Čezmernemu zdravljenju sledi hospitalizacija. Če se je terapevt odločil za hospitalizacijo kljub primernemu učinku danih zdravil iz kakšnega drugega razloga, se včasih zgodi, da je bolnik kasneje ob prihodu v hospitalni oddelek simptomatsko hipotenziven.

Če s strani tarčnih organov ni razloga za hitro znižanje krvnega tlaka (ne gre za izjemno nujno stanje), je pravilen postopek v tem primeru naslednji. Višino krvnega tlaka je treba bolniku pred ukrepanjem večkrat preveriti, predvsem v sedečem in stoječem položaju, in bolnika pomiriti. Takšno preverjanje lahko traja tudi pol ure, saj ima bolnik simptomatiko že nekaj tednov. Praktično vedno bo krvni tlak v tem času nekoliko upadel. Čim starejši je bolnik, tem bolj so pomembne meritve krvnega tlaka stoje. Vrednosti izmerjene leže lahko razen pri nepokretnih bolnikih zanemarimo. Bolnika je treba natančno klinično pregledati, vključno z vsaj orientacijskim nevrološkim pregledom. V okviru pregleda v urgentni ambulanti je treba bolniku posneti EKG, po potrebi napraviti radiološki pregled srca in pljuč ter obvezno nekatere laboratorijske preiskave, kot so: urin, hemogram, elektroliti, sečnina, kreatinin, po potrebi pa tudi troponin, CK, AST, LDH. Če je krvni tlak zelo visok in je po naši oceni že nekaj časa tako, je pametno bolniku čim prej pregledati očesno ozadje zaradi izključitve maligne hipertenzije.

Če je bolnik prestrašen, pa pravega organskega razloga za to ne vidimo, lahko dobi pred drugimi ukrepi pomirjevalo, npr. alprazolam ali diazepam. V primeru vztrajanja visokega krvnega tlaka in simptomov, je nato primerno uporabiti zdravilo, ki hitro zniža krvni tlak. V primeru odpusta domov mora zdravnik v urgentni ambulanti bolniku prilagoditi ali spremeniti terapevtsko shemo in ga resno opomniti na redno jemanje zdravil in nefarmakološke ukrepe. Velikokrat sta namreč slab življenjski slog in/ali neredno jemanje zdravil vzrok za poslabšanje hipertenzije. Iz izkušnje vemo, da hipertenzije, ki je v osnovi, to je brez zdravil, huda (stopnja III), ni možno dolgoročno uspešno nadzorovati brez nefarmakoloških ukrepov.³

Ne velja pozabiti, da je pogostnost hipertenzije bele halje v splošni populaciji lahko do 15%, pri bolnikih s hipertenzijo pa celo do 30%.³ To možnost je treba upoštevati zlasti pri visokem krvnem tlaku v ambulanti ob odsotnosti simptomov in znakov s strani tarčnih organov.

Pravi hitri, nepričakovani porasti krvnega tlaka

Po drugi strani lahko krvni tlak dokaj hitro precej naraste in povzroči bolniku tudi bolj ali manj značilne težave. Možni vzroki takšnih hitrih porastov krvnega tlaka so:

- tiha koronarna ishemija
- prehodna možganska ishemija
- ishemija vazomotoričnih centrov
- močna emocija
- močno zvečana duševna aktivnost
- velika telesna aktivnost
- feokromocitom
- abruptno prenehanje jemanja nekaterih zdravil.

Največ diferencialno diagnostičnih težav povzročajo bolj ohlapno definirana stanja kot sta tiha koronarna ishemija in ishemija vazomotoričnih centrov. Če pri prvi ne gre za že znanega koronarnega bolnika, je potrebno kar nekaj usmerjene diagnostike, ki ni vsa izvedljiva v urgentni ambulanti. Med neinvazivnimi preiskavami je na prvem mestu EKG med dogodkom in 24-urni ali še dalj časa trajajoči EKG. Znaki ishemije v EKG ob visokem krvnem tlaku, ki je v intervalu sicer ni, je lahko vzrok in/ali posledica. Še bolj neoprijemljiva je ishemija vazomotoričnih centrov.

Krvni tlak praviloma akutno naraste pri vseh možganskožilnih zapletih, tudi pri siceršnjih normotenzivnih bolnikih in tudi pri prehodni možganski ishemiji, ki se kaže lahko z zelo različno nevrološko simptomatiko. Najbrž gre za zaščitni mehanizem zaradi vzdrževanja prekrvitve v območju penumbre.⁴ Zato prevladuje mnenje, da pri akutnih možganskožilnih zapletih v prvih dnevih aktivno ne ukrepamo proti visokemu krvnemu tlaku, razen kadar je zelo hudo zvišan. Pri tem si lahko več dovolimo pri potrjeni možganski krvavitvi kot pri ishemični kapi.

Močne emocije in veliko duševno ali telesno aktivnost lahko navadno že anamnestično izključimo ali potrdimo kot vzrok hitrega, nepričakovanega porasta krvnega tlaka. Lastne dolgoletne izkušnje iz obremenitvenih testiranj kažejo, da lahko pri akutni telesni obremenitvi sicer zdravemu normotenzivnemu posamezniku krvni tlak čezmerno naraste, kadar ni v ustrezni telesni kondiciji. Vendar je povratek na normalne vrednosti med počitkom v teh primerih hiter, včasih pa sledi celo prehodna simptomatska hipotenzija. Pri bolniku s hipertenzijo opazamo praviloma dva odziva krvnega tlaka na telesno obremenitev. Če je hipertenzija resnično dobro nadzorovana z zdravili, med akutno obremenitvijo krvni tlak redko čezmerno naraste, normalizacija po koncu obremenitve pa je pretežno nekoliko zakasnela. Pri neustrezno nadzorovanih bolnikih, kar se včasih ne pokaže z meritvijo krvnega tlaka neposredno pred obremenitvijo, praviloma opazamo hipertenzijski odziv, povratek krvnega tlaka na izhodiščne vrednosti pa zelo kasni. Prav ti bolniki s hipertenzijo se lahko tudi na dalj časa trajajočo telesno obremenitev odzovejo s podaljšano zvišanim krvnim tlakom s simptomatiko ali brez nje. Problem je torej v neustreznem nadzoru krvnega tlaka.

Feokromocitom je velik posnemovalec. Opažamo tri vrste hipertenzije: normotenzijo z občasnimi bolj ali manj hudimi akutnimi zvišanji krvnega tlaka, trajno hipertenzijo brez kriz in najpogosteje trajno hipertenzijo z akutnimi zvišanji krvnega tlaka.⁵ Dokaj značilna je tudi nagnjenost k ortostatski hipotenziji. Za kateholaminsko krizo še vedno velja trias simptomov z dokaj veliko negativno napovedno vrednostjo: hud glavobol, močno znojenje in palpitacije. Če hipertenzijske krize ne spremljajo vsi trije simptomi, je verjetnost, da gre za feokromocitom, majhna. Bolniki s feokromocitomom se lahko protislovno odzovejo na nekatera zdravila, npr. na blokatorje receptorjev beta, po neselektivnih blokatorji alfa pa jim krvni tlak močno upade. Običajno

imajo ti bolniki normalno ali premajhno telesno maso. Kateholaminsko krizo prekinjamo s fentolaminom i. v.

Panični napad, znan iz psihiatrične prakse, lahko precej posnema feokromocitom, klinična slika pa je še poudarjena pri bolnikih s hipertenzijo in pri ženskah v klimakteriju.⁵ Podobne napade lahko opazamo še pri hipertirozi, akutni intermitentni porfiriji, karcinoidnem sindromu, hipoglikemiji in po nenadnem prenehanju uporabe nekaterih zdravil, npr. klonidina.

Nenadno prenehanje jemanja centralno delujočih simpatikolitikov in blokatorjev receptorjev beta lahko sproži akutni porast krvnega tlaka in tudi srčnega utripa. Danes je med centralno delujočimi simpatikolitiki pri nas na voljo le moksonidin, pri katerem pa ta učinek ni zelo izražen. Lahko ga skupaj s pospešenim srčnim utripom opazamo, če bolnik nenadoma preneha jemati blokator receptorjev beta. To je seveda nevarno, če ima bolnik koronarno bolezen, ker tvega nastanek akutnega koronarnega sindroma.

Hitro zniževanje krvnega tlaka

Kadar želimo krvni tlak hitro znižati, ker to zahteva klinično stanje bolnika, navadno pri akutnih porastih uporabimo kaptopril ali nitroglicerin. Če bolnik v redni terapiji že jemlje zaviralec konvertaze ali blokator angiotenzinskih receptorjev v dovolj visokem odmerku, ima prednost nitroglicerin sublingvalno. V nasprotnem primeru ima najbrž prednost kaptopril. Prav vseeno je, ali ga bolnik zaužije ali uporabi sublingvalno. Tableta kaptoprila namreč farmacevtsko ni prilagojena sublingvalni uporabi. Namesto kaptoprila lahko uporabimo tudi enalaprilat v počasni intravenski injekciji ali kratkotrajni infuziji. Če ima ob visokem krvnem tlaku bolnik stenokardijo, ne bomo odlašali z nitroglicerinom. V primeru sinusne tahikardije ali atrijske fibrilacije s hitro prekatno akcijo je primerno ukrepati tudi z blokatorjem beta i. v. (metoprolol) ali oralno (propranolol). Diuretik (furosemid parenteralno) pride v poštev zelo redko. Uporabimo ga samo, če gre zanesljivo za zastoj tekočine v telesu. Če tega ni, lahko celo poslabša situacijo zaradi draženja renin-angiotenzinskega sistema. Škoda je, da nimamo več na voljo hitro delujočega nifedipina v tabletah po 10 mg. Odmerki po 5 mg s ponovitvijo čez 15-20 minut se namreč zdijo dovolj varni in na splošno uspešnejši kot kaptopril.

Bolnika je treba po uporabi zdravil za hitro znižanje krvnega tlaka primerno dolgo opazovati in ga odpustiti v stabiliziranem stanju z navodili za nadaljevanje zdravljenja doma z oralnimi zdravili. Včasih lahko z njimi začnemo že ob

odpustu v odmerkih, s katerimi ne tvegamo hipotenzije, ko bo bolnik prišel domov. Če gre za izjemno nujno stanje, bomo bolnika hospitalizirali. Pri nujnih stanjih je odločitev o hospitalizaciji odvisna od uspešnosti akutne obravnave in pogojev za nadaljnje nadzorovano ambulantno zdravljenje.

Literatura

1. Bucić B, Čegovnik B. Izjemno nujna in nujna stanja arterijske hipertenzije. V: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija, 5. izd. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004: 307-17.
2. Vidt DG. Management of hypertensive emergencies and urgencies. In: Izzo JL Jr., Black HR, eds. Hypertension Primer. 2nd ed. Baltimore: Lippincott, Williams&Wilkins 1999: 437-40.
3. Accetto R, Brguljan Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. Zdrav Vestn 2008; 77: 349-63.
4. Žvan B. Možganskožilne posledice zvišanega krvnega tlaka. V: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija, 5. izd. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004: 131-8.
5. Preželj J. Endokrini vzroki hipertenzije. V: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija, 5. izd. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004: 213-22.

SMERNICE ZA SPREMLJANJE KRVNEGA TLAKA DOMA

Primož Dolenc

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

Uvod

Merjenje krvnega tlaka (KT) doma postaja vse pomembnejše pri diagnostiki in obravnavanju arterijske hipertenzije. Preiskava se hitro širi zaradi več okoliščin, še posebej tehničnega napredka, vse boljše dosegljivosti samodejnih merilnikov in vse večje zavedanja o pomembnosti rednega spremljanja KT. Merjenje KT doma je del vseh sodobnih mednarodnih in zadnjih slovenskih smernic o obravnavanju arterijske hipertenzije.¹⁻⁴ Pri preprečevanju srčnožilnih bolezni je dobro sodelovanje bolnikov pri njihovi dolgotrajni oskrbi in vse pogostejša uporaba te preiskave v populaciji pomembna, vendar ne sovпада vedno z njeno ustrezno uporabo. Za ustrezno diagnostiko, obravnavanje, zdravljenje, epidemiologijo in raziskave o hipertenziji potrebujemo navodila o pogostem in natančnem spremljanju krvnega tlaka izven ordinacije. Pomanjkljivo je tudi poznavanje ustrezne uporabe spremljanja KT doma pri zdravnikih in bolnikih. V letošnjem letu je Evropsko združenje za hipertenzijo objavilo poročilo o Drugem mednarodnem usklajevalnem sestanku o spremljanju KT doma, njegovi bistveni poudarki pa so predstavljeni v tem prispevku.⁵ Smernice so nastale na podlagi zaenkrat še omejenih podatkov iz randomiziranih raziskav, ki so bile na voljo v računalniških bazah podatkov (Medline, Embase in Cochrane).

Uporabnost spremljanja krvnega tlaka doma

Merjenje krvnega tlaka v ordinaciji uporabljamo že več kot 100 let in večina našega znanja o hipertenziji in dobrobitih njenega zdravljenja prihaja iz raziskav, pridobljenih s to metodo. Merjenje KT v ordinaciji ima žal pomembne omejitve – meritve so relativno redke, spremenljivost KT pa velika, pri bolnikovih je pogosta obrambna reakcija (učinek bele halje, hipertenzija in normotenzija bele halje), meritve so za preiskovanca v nevsakdanjih okoliščinah. Neinvazivno 24-urno merjenje KT (NMKT) lahko uporabimo le v posebnih okoliščinah zaradi visoke cene merilnikov, poleg tega pa potrebujemo za izvajanje preiskave ustrezno usposobljeno osebje. Nasprotno ima merjenje KT doma nekatere

Tabela 1. Prednosti in omejitve merjenja krvnega tlaka doma.

prednosti	omejitve
<ul style="list-style-type: none"> • številne meritve – čez dan, več dni, tednov ali mesecev • ocena učinkov zdravljenja v različnih dnevniških obdobjih • pri meritvi ni obrambne reakcije • dobra ponovljivost vrednosti preiskave • dobra prognozična vrednost preiskave • relativno nizka cena • preiskava prijazna preiskovancem (samodejni merilniki) • sodelovanje bolnika pri obravnavi hipertenzije • možnost shranjevanja, tiskanja, prenosa ali teleprenosa podatkov (nekateri merilniki) • izboljšanje bolnikovega sodelovanja • izboljšanje vodljivosti hipertenzije 	<ul style="list-style-type: none"> • izobraževanje bolnika (kratko pri samodejnih merilnikih) • možna uporaba nenatančnih merilnikov • napake pri meritvah • omejena zanesljivost vrednosti meritev, ki jih navajajo bolniki • zaskrbljenost, ki ima za posledico pretirano merjenje KT • samostojno spreminjanje sheme zdravljenja s strani bolnika, brez nadzora zdravnika • ni povsem zanesljivih podatkov o diagnostičnih in terapevtskih vrednostih KT • ni meritev med spanjem

prednosti (tabela 1), je cenejše in bolj dostopno, vsaj v bolj razvitih okoljih. SZO je izdala tudi navodila kako izvajati preiskavo v okoljih z malo zdravstvenega denarja.⁶

Več raziskav je pokazalo, da imajo meritve KT doma v primerjavi z meritvami v ordinaciji večjo napovedno vrednost za srčnožilno smrtnost ali napredovanje ledvične insuficience do končne odpovedi pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo. Le v eni raziskavi so objavili prognozično vrednost srčnega utripa pri meritvah KT doma – porast za 5 utripov /min je ustrezal 17% povečanju tveganja za smrtnost, vendar v raziskavi ni navedena primerjava z utripom v ordinaciji.⁷

Metoda merjenja krvnega tlaka doma

Na višino KT vplivajo mnoge okoliščine, ne nazadnje tudi meritev sama – spremenljivost KT je odvisna od preiskovančevih aktivnosti, čustev, vplivov okolja, farmakoloških in drugih fizioloških vplivov, kar moramo pri meritvi KT vedno upoštevati. Da bi se čimbolj izognili vplivom teh dejavnikov, je treba tudi meritve KT doma čimbolj poenotiti. Bolnik bi moral biti pri meritvi sproščen, v sedečem položaju, naslonjen na hrbet, z navezano manšeto v višini srca, brez prekrizanih nog, v mirnem okolju z udobno temperaturo okolja. Pred meritvijo naj bi se vsaj 5 min udobno sproščal. Pred meritvijo preiskovanec ne bi smel

Tabela 2. Priporočene velikosti manšet (gumijasti meh)

manšeta	za koga / obseg nadlahti (cm)	velikost (cm ²)
Britansko združenje za hipertenzijo (BHS)		
mala	vitka odrasla nadlaket in otroci	12 × 18
standardna	večina odraslih	12 × 26
velika	debeli bolniki	12 × 40
»American Heart Association« (AHA)		
novorojenček	≤ 10	4 × 8
dojenček	≤ 15	6 × 12
otrok	≤ 22	9 × 18
mala odrasla	22 – 26	12 × 22
odrasla	27 – 34	16 × 30
velika odrasla	35 – 44	16 × 36
stegenska za odraslega	45 – 52	16 × 42
velikost manšet v Sloveniji		
majhna	17 – 26	17 × 11
normalna	24 – 32	21 × 12
velika	32 – 42	32 × 17
zelo velika	42 – 50	41 × 20
stegenska	50 – 70	47 × 23

govoriti. V kolikor takšnih pogojev ni možno zagotoviti, je treba to pri meritvi označiti.

Nepodprta podlahti ustreza izometrični obremenitvi, KT in utrip porasteta do 10%. Pri meritvi KT mora biti zato podlaket sproščena in podprta. Če je manšeta nad ali pod nivojem srca, pride do precenjene, oz. podcenjene meritve KT. Velikostni razred napake je sede in stoje do 10 mm Hg, leže pa 5 mm Hg. Neustrezna lega podlakti je še pomembnejša pri merilnikih z manšeto na podlakti, zato imajo nekateri tovrstni merilniki vgrajen senzor, ki preveri ustrezno lego podlakti. Pri posameznikih, ki imajo vztrajno pomembno razliko KT med obema nadlaktoma (>10 mm Hg pri sistoličnem in/ali >5 mm Hg pri diastoličnem KT), svetujemo merjenje na podlakti, kjer je KT višji. Pri meritvah KT doma je potrebno zaporedne meritve izvajati vedno na isti nadlakti.

Dolžina gumijastega mehu mora objemati 80–100% obsega nadlakti. Premajhen gumijasti meh ima za posledico precenjen KT, pretirano velik pa podcenjenega KT (tabela 2). Pri vsaki meritvi naj bo sredina gumijastega dela manšete nameščena nad brahialno arterijo.

Natančno shranjevanje meritev je nujno. Nekatere raziskava so dokazale, da bolnik pogosto navaja drugačne meritve od dejansko izmerjenih.⁸

Pri nekaterih preiskovancih je samodejni oscilometrični merilnik neprimeren, predvsem pri tistih s fizičnimi ali nevrološkimi okvarami, pri mentalno bolnih.

Za meritve potrebujejo pomoč (npr. sorodnikov), kar pa lahko vpliva na višino KT.

Izobraževanje bolnikov

Merjenje KT doma je najprimernejše za bolnike, ki bi radi sodelovali pri obravnavi svoje hipertenzije. Trenutno si merijo KT doma mnogi bolniki s hipertenzijo, ki so si svoj merilnik sami priskrbeli, brez strokovnih nasvetov. Zaradi neustreznih merilnikov in neupoštevanja navodil so meritve KT doma pogosto nenatančne. Bolniki so premalo poučeni o pomembnosti izbire neustrezne manšete. Ustrezno izobraževanje bolnikov o pravilni tehniki in vrednotenju meritev KT doma je imelo za posledico zmanjšanje napak in zanesljivejšo oceno višine KT pri meritvah doma.⁹ Za izobraževanje bolnikov o merjenju KT doma trenutno ni enotnega pristopa. Ustrezno znanje lahko bolniki pridobijo pri medicinskih sestrah oz. tehnikih (tudi specializiranih). Dodatne možnosti so zgoščenke, knjižice, letaki, spletna mesta, ipd.

Izbira merilnikov in njihovo ocenjevanje

Za meritve KT doma lahko uporabimo živosrebrne sfigmomanometre, aneroide in elektronske (pol)samodejne merilnike. Prvi dve vrsti naprav sta zahtevni, saj moramo bolnika poučiti o avskultaciji. Živo srebro je ponekod že prepovedano, aneroidi pa postanejo sčasoma nenatančni in jih je treba umerjati. Rutinsko zato teh dveh vrst merilnikov ne priporočamo, sta pa uporabni v posebnih okoliščinah, npr. aritmijah, kjer oscilometrični merilniki niso natančni.

Skoraj vsi sodobni samodejni in polsamodejni merilniki za KT so oscilometrični. So enostavni za uporabo in so zlahka dostopni za nakup v lekarnah in celo veletrgovinah, vendar najpogosteje brez ustreznega strokovnega nasveta. Posledica tega je, da ogromno različnih merilnikov nima neodvisnih ocen o ustreznosti v vsakdanji klinični praksi (npr. www.dableducational.com, www.bhsoc.org).

Merilniki za merjenje KT na prstu so neustrezni zaradi periferne vazokonstrikcije, dodatno spremenjenega KT na distalnih mestih meritev, še posebej pa zaradi odvisnosti KT od lege zgornje okončine.

Merilniki za merjenje KT na podlakti

Merilniki KT na podlakti so pri bolnikih priljubljeni, ker pri meritvi ni potrebno sleči oblačil. Tudi ti merilniki imajo podobne omejitve kot merilniki na prstu. Na

meritev KT na podlakti izrazito vpliva višina manšete v primerjavi glede na srce, poleg tega pa tudi fleksija ali hiperekstenzija mišic na roki, kjer KT merimo. Dodaten problem za algoritem pri določanju KT sta dve arteriji, ki prispevata k oscilometričnem signalu. Zato smo pri uporabi merilnikov KT na podlahti v rutinske namene močno zadržani. Primerni bi bili za debele ali starejše bolnike, pri katerih je KT na nadlakti težko izmeriti.¹⁰

Ocenjevanje ustreznosti merilnikov za KT

Ustreznost merilnikov strokovno preverjamo z od proizvajalcev neodvisnimi protokoli – AAMI, BHS in Mednarodni protokol.⁵ Rezultate testiranj lahko sproti preverjamo na že omenjenih spletnih straneh (www.dableducational.com in www.bhsoc.org) in objavah v strokovni literaturi.

Ocenjevanje natančnosti merilnika pri posamezniku

Elektronski merilniki imajo odporne elektronske pretvornike in je njihova meritev najpogosteje natančna. Pri ponavljajočih se odstopajočih meritvah je tehnična okvara verjetna in je pri merilniku potrebno preveriti kalibracijo. Kljub temu, da ni predpisov za redno preverjanje elektronskih merilnikov, jih je pametno občasno preveriti vsaj zaradi staranja gumijastih delov.

Včasih opažamo, da oscilometrični merilniki iz nejasnega razloga pri posameznikih niso natančni. Kljub temu ni priporočil, da bi morali natančnost merilnika pred uporabo na vsakem bolniku preveriti s sfigmomanometrom. Če se tega postopka lotimo, je to dobra priložnost za izobraževanje in poučevanje bolnika, ki je pogosto začuden nad višjimi vrednostmi KT v ordinaciji. Čeprav tak postopek pogosto ni zelo natančen, je koristen, ker lahko tudi preverimo, če bolnik zna sam pravilno izmeriti KT – vključno z ustrežno veliko manšeto.

Tehnološke lastnosti merilnikov za merjenje KT doma

Merilniki morajo biti enostavni za uporabo, po možnosti povsem samodejni, da meritev sprožimo le s pritiskom na eno tipko. Merilnik bi morali imeti dovolj spomina za pregledovanje shranjenih meritev (tj. vsaj 500 vrednosti) (tabela 3).

Bolniki najpogosteje prinesejo seznam ročno izpisanih meritev v dnevnikih, ki so pogosto nečitljivi in ne nudijo takojšnjega vpogleda v časovno obdobje in urejenost KT. Takšni zapisi lahko zdravniku odvzamejo vso voljo, da bi jih upošteval pri kliničnem delu.

Tabela 3. Tehnološke lastnosti merilnikov za spremljanje merjenje KT doma

priporočene lastnosti
enostaven za uporabo, po možnosti povsem samodejen
jasno čitljiv številčni zaslon
dovolj velik spomin
povprečje za celo opazovalno diagnostično obdobje
namestitev različne velikosti manšet
dodatne možnosti
zaznavanje premikanja roke ali nepravilnega srčnega utripa
ločene jutranje in večerne meritve
nastavitev pogostnosti in opominjanje na meritve
samodejne meritve ponoči
<u>dodatne možnosti pri obravnavanju hipertenzije z telemonitoriranjem</u>

Tabela 4. Ustrezno spremljanje KT doma

okolščine meritve
počitek 5 min, 30 min brez kajenja ali kofeina
sede, s podprtim hrbtom, podlaht sproščena na ravni površini
pravilna namestitev manšete
nepremičen položaj, neprekrizane noge, brez govorenja, v sproščenem stanju
ponovitev meritve po 1–2 min
zapisovanje meritev, če merilnik ne pomni meritev
pogostnost meritev
začetna ocena, ocena zdravljenja in dolgotrajno spremljanje pred obiskom v ordinaciji
7 dni meritev
vsakič po 2 meritvi
vsak dan jutranji in večerni meritvi (pred zdravili in zajtrkom)
zavržemo meritve prvega dne
<u>dolgotrajno spremljanje KT – 1-2 meritvi tedensko (še neuskklajeno)</u>

Zaradi povpraševanja po samodejnem shranjevanju, obdelavi in prenosu podatkov se je pospešil razvoj telemonitoriranja KT. Metoda omogoča prenos podatkov po telefonskem ali spletnem omrežju do oddaljenega računalnika, ki lahko s samodejnimi obdelavami podatkov pomaga zdravniku pri kliničnih odločitvah, ne da bi se sestal z bolnikom. Od telemonitoriranja KT pričakujemo dodatne koristi – izboljšanje urejenosti hipertenzije in sodelovanje bolnika, hitrejše odkrivanje bolnikov, ki dobro odgovorijo na zdravljenje, morda tudi pri bolnikovo samoodmerjanj zdravil po predvidenih protokolih. Poglavitna omejitev telemonitoriranja KT sta cena opreme in vzdrževanja sistema, vendar bi te stroške lahko odtehtali manjši stroški za bolnikovo obravnavanje na običajen način.⁵

Pogostnost in čas meritev KT doma

Optimalen načina spremljanja KT doma bi moral upoštevati ujemanje meritev s srčnožilnim tveganjem in možnostjo, da dobimo zanesljivo in ponovljivo vrednost »običajnega« KT doma pri vsakem posamezniku (tabela 4).

Že posamezna meritev KT doma je močan napovednik srčnožilnega tveganja. Kljub temu so bistveno bolj prognostično povedni podatki več meritev (14 oz. 25). Žal samo enkratne meritve zjutraj ne dajejo ustrezne slike o KT doma, podobno tudi, če bi merili KT le zjutraj – zaradi razlik med jutranjimi in večernimi vrednostmi, ki imajo lahko različno napovedno vrednost. Za najboljšo prognostično napovedno vrednost KT doma potrebujemo povprečje vsaj 12 meritev, izmerjenih zjutraj in zvečer.⁵

Glede na rezultate raziskav tako smernice priporočajo optimalno shemo 7 dnevni meritev KT doma, z vsaj po 2 meritvami zjutraj in zvečer. Meritve prvega dne se izločijo iz obdelave, upoštevamo pa povprečje preostalih meritev. To shemo meritev uporabljamo pri diagnostiki, zdravljenju in spremljanju KT – bolnik naj si meri KT 7 dni, v času tik pred predvidenim obiskom v ordinaciji. Ni še soglasja, kako bi bilo potrebno KT preverjati v vmesnih obdobjih. Zaenkrat svetujemo občasne meritve doma zaradi boljšega bolnikovega sodelovanja pri obravnavanju hipertenzije, s tem bolnik tudi vzdržuje ustrezno spretnost in znanje o merjenju KT doma.⁵

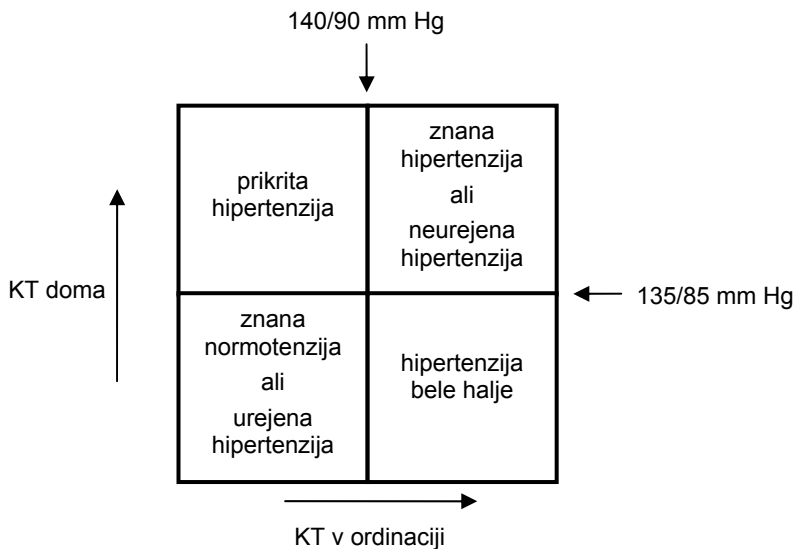
Diagnostična in terapevtska razmejitev KT doma

Povezanost KT s srčnožilnimi zapleti je zvezna, vendar potrebujemo zaradi enostavnejšega kliničnega odločanja mejne vrednosti (diagnostični kriterij). Podobna težava je meja KT, ki jo želimo doseči pri zdravljenju hipertenzije (terapevtski cilj). Vrednosti meritev iz ordinacije ni možno enostavno prestaviti v meritve KT doma. Trenutna priporočila slonijo na meta-analizah in kliničnih raziskavah.⁵

Pri meritvah KT doma je hipertenziven sistolični KT ≥ 135 mm Hg in/ali diastolični ≥ 85 mm Hg. Normalen KT je $< 130/85$ mm Hg in optimalen verjetno $< 120/80$ mm Hg. Optimalna vrednost je zaenkrat le orientacijska, potrebujemo nadaljnje prospektivne podatke.

KT doma želimo znižati pod vrednost, ki je določena za hipertenzijo, tj. $< 135/85$ mm Hg. Kot pri merjenju KT v ordinaciji, želimo KT dodatno zniževati pri bolnikih z visokim tveganjem za srčnožilne bolezni, npr. pri bolnikih s sladkorno boleznijo, tistih, ki so preboleli možgansko kap, imajo ishemično srčno ali ledvično bolezen.

Na to vprašanje bo morda odgovorila potekajoča raziskava HOMED-BP.¹¹ Tudi majhna znižanja KT doma vplivajo na znižanje KT v ordinaciji. Znižanje KT



Slika 1. Shematsko prikazani odnosi med KT v ordinaciji in doma.

doma za 2 mm Hg v povprečju pomeni 3 mm Hg nižji KT v ordinaciji in pribl. 20% zmanjšanje incidence možganske kapi.¹²

Klinične indikacije za spremljanje KT doma

Čeprav obstaja med merjenjem KT v ordinaciji in doma dobra korelacija, se obe preiskavi, podobno kot pri NMKT, ne ujemata povsem, kar pomeni, da bo pri upoštevanju kombinacij obeh metod vsak posameznik pristal v enem od štirih možnih področij (slika 1). Pogostnost hipertenzije bele halje v populaciji je okrog 15-20%, prikrite hipertenzije pa 10-15%.^{13,14} Hipertenzija bele halje le rahlo poveča tveganje za srčnožilne zaplete, medtem ko je pri prikriti hipertenziji tveganje podobno kot pri bolnikih z znano hipertenzijo, ki imajo zvišan KT v ordinaciji in doma.¹³

Pomembna možnost pri spremljanju KT doma je dolgotrajna uporaba pri obravnavanju vseh bolnikov, kar lahko zmanjša število kontrolnih pregledov v ordinaciji (tabela 5).

Spremljanje KT doma nudi vpogled v višino KT izven ordinacije. Učinek bele halje je pri bolnikih, zdravljenih zaradi hipertenzije pogost. Del bolnikov, pri katerih se zdi, da zdravila niso učinkovita, ima lahko doma urejen KT. Čeprav se v teh okoliščinah običajno odločamo za NMKT, je lahko uporabno tudi merjenje KT doma.

Tabela 5. Indikacije za spremljanje KT doma pri bolnikih s hipertenzijo

vsi bolniki z antihipertenzivno terapijo
ugotavljanje hipertenzije bele halje
ugotavljanje prikrite hipertenzije
ocena odporne hipertenzije
izboljšanje sodelovanja in vztrajanja bolnika
izboljšanje urejenosti hipertenzije

Podobno je pri bolnikih, ki imajo v ordinaciji KT urejen – njihov manjši delež ima lahko prikrito hipertenzijo. Priporočila za merjenje KT doma so zelo pomembna za bolnike, kjer je verjetnost prikrite hipertenzije večja: starejši od 60 let z visoko normalnim KT, kadilci, moški starejši od 70 let in preiskovanci z visoko normalnim KT v ordinaciji, ki imajo visoko tveganje za srčnožilno bolezen (več dejavnikov tveganja, prizadetost organov, pridružene bolezni – sladkorna ali ledvična bolezen), ali tisti, ki srčnožilno bolezen že imajo.

Merjenje KT doma zahteva bolnikovo sodelovanje. Preiskava olajša bolnikovo vztrajanje na spremembah življenjskega stila in izboljša redno jemanje antihipertenzivnih zdravil. Merjenje KT doma izboljšuje urejenost KT, zato je posebej pomembno pri odporni hipertenziji, ki je posledica bolnikovega slabega sodelovanja.¹⁵

Merjenje KT doma v posebnih okoliščinah

Otroci

Hipertenzija pri otrocih ima nekaj posebnosti. Pri otrocih so meritve KT v ordinaciji manj uporabne kot pri odraslih, uporabljamo percentile KT namesto enostavnih mejnih vrednosti pri diagnostiki hipertenzije, sekundarna hipertenzija v zgodnjih letih je pogosta, pogostnost esencialne hipertenzije pa začne naraščati v adolescenci. Tudi pri otrocih poznamo hipertenzijo bele halje in prikrito hipertenzijo. Pri njih je NMKT najpogostejša diagnostična preiskava, čeprav zanjo ni povsem zanesljivih podatkov o natančnosti oscilometričnih merilnikov.¹⁶ Pri otrocih in mladostnikih se lahko meritve KT v ordinaciji, doma in pri NMKT močno razlikujejo – verjetno zaradi intenzivnih fizičnih aktivnosti v teh starostnih obdobjih. Le ena od raziskav je do sedaj skušala razmejiti normalne vrednosti meritev KT doma v starosti 6-18 let (tabela 6).¹⁷

Za otroke in mladostnike ni priporočil kdaj in kako pogosto naj bi si merili KT doma. Zanje priporočamo kratka obdobja (dvojnih jutranjih in večernih meritev) vsaj 3 dni, po možnosti 7 dni.⁵

Tabela 6. Predlagane razmejitvene vrednosti spremljanja KT doma pri otrocih starih od 6 do 18 let (percentili)

višina (cm)	N	percentili za fante (n=347)		N	percentili za deklice (n=420)	
		50.	95.		50.	95.
120-129	23	105/64	119/76	36	101/64	119/74
130-139	51	108/64	121/77	51	103/64	120/76
140-149	39	110/65	125/77	61	105/65	122/77
150-159	41	112/65	126/78	71	108/66	123/77
160-169	45	115/65	128/78	148	110/66	124/78
170-179	91	117/66	132/78	46	112/66	125/79
180-189	57	121/67	134/79	7	114/67	128/80

Starejši bolniki

Pri starejših preiskovancih so posebnosti pri meritvah KT drugačne kot pri mladih. Pri njih je merjenje KT doma še posebej pomembno. Hipertenzija bele halje je pogostejša kot pri mladih. Spremenljivost KT je velika, kar že samo po sebi poveča tveganje za srčnožilne zaplete, še posebej če so jutranji porasti KT izraziti. Pri zniževanju KT pri starejših je avtoregulacija prekrvitve pomembnih organov okrnjena, tako da lahko pretirano zdravljenje hipertenzije pripelje do simptomatske hipotenzije, kar pogosto poslabša bolnikovo sodelovanje.

Poleg NMKT, ki je v teh okoliščinah najprimernejše, bi lahko tu svoje mesto našlo tudi merjenje KT doma, še posebej z najnovejšimi merilniki, ki omogočajo meritve tudi med spanjem. Po drugi strani je merjenje KT doma težje izvedljivo zaradi fizičnih in psihičnih omejitev preiskovancev. Včasih zato potrebujemo pomoč, npr. svojcev, da bi bile meritve verodostojne.

Pri sumu na ortostasko hipertenzijo, bi si morali starejši preiskovanci meriti KT doma sede in stoje.

Debeli preiskovanci

Neujemanje med KT v ordinaciji in doma ter NMKT je v tej skupini večje. Z vse izrazitejšo debelostjo postaja pogostnost hipertenzije bele halje in prikrite hipertenzije vse večja. Dodaten problem je neustrezna velikost manšet, ki lahko močno vpliva na natančnost meritev KT. Stožčasta oblika nadlahti je pri debelih pogosta, zaradi česar je pri njih manšeto težko dobro namestiti, zaradi česar so meritve nenatančne. V tej skupini zato merilniki KT na podlakti včasih olajšajo zgoraj opisane tehnične težave.

Bolniki z aritmijami

Pri bolnikih z aritmijami je utripna prostornina srca odvisna od presledka do naslednjega utripa, kar ima za posledico veliko spremenljivost KT od utripa do utripa. Pri atrijski fibrilaciji je težava bolj očitna pri hitrejšem prekatnem odgovoru. Tudi bradiaritmije vplivajo na natančnost meritev KT (npr. ob blokatorjih adrenergičnih receptorjev beta). Novejši oscilometrični merilniki so sposobni prepoznati aritmijo in vsaj približno izmerijo KT pri atrijski fibrilaciji, ki je z zdravili dobro kontrolirana.

Pri bolnikih z aritmijami lahko uporabimo le avskultacijske meritve KT doma, vendar morajo biti bolniki o tehniki meritve ustrezno poučeni. Sistolični KT je pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo pogosto precenjen, diastolični pa podcenjen, ker prvi Korotkovov ton ne ustreza višini sistoličnega KT. zaradi izrazite spremenljivosti KT ob aritmijah zmanjšujemo tlak v manšeti postopoma (ne več kot 2 mm Hg/s) in izmerimo KT vsaj trikrat zaporedoma. Pri bradiaritmiji (40–45 /min) zmanjšujemo tlak v manšeti še počasneje kot 2 mm Hg/s, sicer bo sistolični KT podcenjen, diastolični pa precenjen.

Nosečnost

Med nosečnostjo je zvišan KT zanesljiv znak pre-eklampsije in preverjanje KT doma lahko le izboljša njeno prepoznavanje pred zapleti. Le nekaj redkih oscilometričnih merilnikov je bilo dokazano natančnih pri pre-eklampsiji, kjer lahko zaradi hemodinamsko spremenjenih okoliščin oscilometrični merilniki pogosto podcenijo KT. Kot pri meritvah KT v ordinaciji, naj si tudi nosečnica doma meri KT sede ali leže pod kotom 45°, z nadlaktjo v višini srca.

Kronična ledvična odpoved

Bolniki z ledvično okvaro, bolniki ki hodijo na hemodializo in kontinuirano peritonealno dializo in ter bolniki po transplantaciji ledvice, imajo zelo pogosto hipertenzijo. Pri njih KT ponoči ne upada ali celo porašča pri NMKT. Pogosto prejemajo eritropoetin in ciklosporin, kar še poveča pogostnost hipertenzije in dodatno zviša KT. V takih okoliščinah je KT doma uporabna preiskava za prepoznavanje bolnikov z neurejeno hipertenzijo. Merjenje KT doma se pri teh bolnikih bolje ujema z maso levega prekata kot KT ob dializi.

Pri bolnikih s končno stopnjo ledvične odpovedi so oscilometrični merilniki nenatančni zaradi togosti arterijskih sten – le redki oscilometrični merilniki so bili preverjeni v teh okoliščinah. KT pred dializo se dobro ujema z vsebnostjo

Tabela 7. Primerjava pglavitnih lastnosti NMKT in merjenja KT doma

posebnost	NMKT	merjenje KT doma
KT podnevi	++	++
KT ponoči in upadanje KT	++	–
jutranji KT	++	+
spremenljivost KT	++	±
dolgoročna spremenljivost KT	±	++
diagnostika hipertenzije bele halje in prikrite hiperenzije	++	++
placebo učinek	–	–
ponovljivost	++	++
prognostična vrednost	++	++
sodelovanje bolnika	–	++
izobraževanje bolnika	±	++
sodelovanje zdravnika	++	+
sprejemljivost za bolnika	±	++
preverjanje učinkovitosti zdravljenja	podrobne informacije o KT v 24 urah, ni možno pogosto ponavljanje	primerne za dolgotrajno spremljanje, omejeni podatki o profilu KT
izboljšanje urejenosti hipertenzije	+	++
cena	visoka	nizka
dosegljivost	slaba	dobra

celokupne telesne vode, KT po dializi pa je odvisen od ultrafiltracije. KT nam je tako lahko v pomoč pri določanju najustrežnejšega dializnega režima.

Sladkorna bolezen

Tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo so oscilometrični merilniki zaradi togosti žilnih sten pogosto nenatančni. Pri njih se je merjenje KT doma izkazalo za natančnejšega od meritev v ordinaciji. Meritve KT doma so še posebej pomembne za odkrivanje prikrite hipertenzije, ki je pri bolnikih s sladkorno boleznijo zelo pogosta (do 47%). Pri normotenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo je zato pomembno preverjanje KT doma. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo z merjenjem KT doma pridobimo tudi podatke o pojetanju delovanja zdravil. Predvidevamo, da bi moral biti ciljni KT pri tej skupini nižji kot pri KT v ordinaciji, ker je ena od raziskav prikazala slabšanje ledvične funkcije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tudi pri relativno nizkih vrednostih KT doma.¹⁸

Primerjava meritev KT doma in NMKT

Meritve KT doma imajo nekatere podobne lastnosti kot NMKT. Merjenje KT doma je bistveno cenejša in bolj dostopna metoda kot NMKT, kar omogoča njeno pogosto uporabo v klinični praksi. Obe metodi sta boljši napovednik srčnožilnih zapletov kot merjenje KT v ordinaciji. Med preiskavama pa obstajajo

tudi razlike – le pri polovici preiskovancev z diagnozo prikrite hipertenzije sta se obe preiskavi ujemali, pri preostali polovici pa je bilo diagnozo možno postaviti le z eno ob obeh preiskav.^{13,19} Zato ni možno podati dokončnega priporočila o uporabi NMKT in merjenja KT doma pri diagnostiki hipertenzije bele halje ali prikrite hipertenzije. Obe preiskavi se dopolnjujeta (tabela 7), zato ju uporabljamo individualno – glede na dosegljivost obeh preiskav in bolnikovih značilnosti (KT, srčnožilno tveganje, okvare organov). Pri neujemanju obeh preiskav je NMKT pomembnejši, ker imamo zanj iz raziskav obilico podatkov – za posebej prognozično pomembnega se je izkazal KT ponoči.

Zaključek

Nadaljnji razvoj merjenja KT doma bodo omogočile raziskave, ki bodo izkoristile hiter razvoj tehnologije merilnikov KT. Pridobili bomo dodatne izkušnje in podatke iz randomiziranih in populacijskih raziskav o obravnavanju hipertenzije.

Izvajanje smernic o merjenju KT doma je odvisno predvsem od tesnega sodelovanja z zdravniki splošne prakse, kar bi moralo pripeljati do vse pogostejše uporabe in metod in ciljev merjenja KT doma.

Napredek merilnikov na tem področju bo odvisen tudi od sodelovanja med znanstveniki in proizvajalci – napraviti merilnike ustrežnejše kliničnim potrebam, od razvoja samih naprav do programske opreme. V prihodnosti je še veliko možnosti za nadaljnje raziskave meritev KT doma.

Do sedaj zbrani izsledki o uporabnosti meritev KT doma pri vsakdanjem kliničnem delu bi morali imeti za posledico upoštevanje stroškov te preiskave in njihovo povračilo s strani zavarovalnic in zdravstvenih sistemov.

Literatura

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.

4. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349-63.
5. Parati G, Stergiou GS, Asmarc R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertension* 2008, 26: 1505-30.
6. Parati G, Mendis S, Abegunde D, Asmar R, Mieke S, Murray A, et al. Recommendations for blood pressure measuring devices for office/clinic use in low resource settings. *Blood Press Monit* 2005; 10: 3-10.
7. Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Yamaguchi J, Asayama K, et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1005-10.
8. Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1413-7.
9. Stryker T, Wilson M, Wilson TW. Accuracy of home blood pressure readings: monitors and operators. *Blood Press Monit* 2004; 9: 143-7.
10. Parati G, Asmar R, Stergiou GS. Self blood pressure monitoring at home by wrist devices: a reliable approach? *J Hypertens* 2002; 20: 573-8.
11. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007; 50: 1019-25.
12. Staessen JA, Den HE, 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.
13. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
14. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of 'masked' hypertension and 'white-coat' hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year followup from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 508-15.
15. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 174-80.
16. Lurbe E, Rodicio JL. Hypertension in children and adolescents. *J Hypertens* 2004; 22:1423-5.
17. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC, Panagiotakos DB. Home blood pressure normalcy in children and adolescents: the Arsakeion School study. *J Hypertens* 2007; 25: 1375-79.
18. Rave K, Bender R, Heise T, Sawicki PT. Value of blood pressure selfmonitoring as a predictor of progression of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 1999; 17: 597-601.
19. Stergiou GS, Salgami EV, Tzamouranis DG, Roussias LG. Masked hypertension assessed by ambulatory blood pressure versus home blood pressure monitoring: is it the same phenomenon? *Am J Hypertens* 2005; 18: 772-8.

VODENJE BOLNIKA Z ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Barbara Salobir

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

Uvod

Arterijska hipertenzija je zelo pomemben dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni. Kljub znanemu dejstvu, da se z znižanjem krvnega tlaka tveganje močno zmanjša, veliko bolnikov, ki se zdravi zaradi arterijske hipertenzije, ne dosega ciljnih vrednosti krvnega tlaka. Veliko je takih, ki sicer vedo, da imajo visok krvni tlak, a se ne zdravijo, ter mnogo takih, ki ne vedo da imajo zvišan krvni tlak. Zato visok krvni tlak ostaja vodilni vzrok srčnožilne obolevnosti in umrljivosti.

Vodenje bolnika z arterijsko hipertenzijo obsega diagnostiko, uvajanje zdravljenja in spremljanje zdravljenja.

Diagnostika

Diagnostika arterijske hipertenzije obsega:

- ugotovitev višine krvnega tlaka
- opredelitev arterijske hipertenzije in
- oceno celotnega srčnožilnega tveganja z ugotavljanjem prisotnosti drugih dejavnikov tveganja, prizadetosti tarčnih organov in spremljajočih bolezni.

Diagnozo arterijska hipertenzije lahko postavimo le z večkratnim merjenjem krvnega tlaka. Če je krvni tlak blago povečan, je za ugotovitev »dejanskega« krvnega tlaka potrebno meritve ponavljati nekaj mesecev. Pri bolnikih z visokim ali zelo visokim krvnim tlakom, prizadetostjo tarčnih organov ali visokim ali zelo visokim tveganjem za srčnožilne bolezni, moramo diagnozo postaviti v krajšem času, v nekaj dneh ali tednih.

Splošno priporočilo je, da naj bi diagnoza arterijske hipertenzije temeljila na osnovi meritev krvnega tlaka pri najmanj dveh ali treh obiskih pri zdravniku. Zaželeno je, da bi pri vsakem obisku krvni tlak izmerili vsaj dvakrat. Le izjemoma, pri močno zvišanem krvnem tlaku, lahko diagnozo postavimo na osnovi več meritev ob enem obisku.

Vzporedno z meritvami krvnega tlaka opravimo še dodatne preiskave s katerimi opredelimo etiologijo arterijske hipertenzije, ugotovimo prizadetost tarčnih organov in prisotnost drugih dejavnikov tveganja.

Zdravljenje

Odločitev o uvedbi antihipertenzijskega zdravljenja temelji na osnovi stopnje arterijske hipertenzije in celotne srčnožilne ogroženosti (tabela 1).

Vsem bolnikom s hipertenzijo, pa tudi osebam z visoko normalnim krvnim tlakom (130–139/85–89 mm Hg) priporočamo nefarmakološke ukrepe. Uvajamo jih lahko že v času ko diagnoza še ni dokončno potrjena, najkasneje pa po postavitvi diagnoze.

Bolnike s hipertenzijo prve ali druge stopnje, brez drugih dejavnikov tveganja in prizadetosti tarčnih organov, sprva zdravimo z nefarmakološkimi ukrepi, antihipertenzijska zdravila pa uvedemo šele v primeru neučinkovitosti le-teh; pri bolnikih s hipertenzijo 1. stopnje (140–159/90–99 mm Hg) po nekajmesečnem zdravljenju, pri bolnikih z 2. stopnjo hipertenzije pa že po nekaj tednih.

Vsem bolnikom z arterijsko hipertenzijo 3. stopnje in bolnikom z visokim ali zelo visokim tveganjem (ne glede na stopnjo hipertenzije) takoj po postavitvi diagnoze uvedemo tudi antihipertenzijska zdravila.

Če gre za urgentno stanje, je potrebno takojšnje nadzorovano znižanje krvnega tlaka.

Med uvajanjem zdravil bolnike kontroliramo vsaka 2 do 4 tedne, težje bolnike tudi pogosteje. Ob kontrolah ocenjujemo učinkovitost zdravljenja in prilagodimo zdravljenje; povečamo odmerke zdravil ali dodamo drugo zdravilo, zmanjšamo odmerke zdravila, in v primeru neprenašanja, zdravilo ukinemo ter uvedemo drugo zdravilo (običajno iz druge farmakološke skupine).

Čas v katerem naj bi dosegli ciljni krvni tlak, se od bolnika do bolnika razlikuje, ne bi pa smel presegati 6 mesecev.

Spremljanje zdravljenja

Ko dosežemo ciljni krvni tlak in nadzor nad drugimi dejavniki tveganja, se frekvenca obiskov pri zdravniku lahko bistveno zmanjša. Pretirano dolgi intervali med posameznimi obiski niso priporočljivi, ker so lahko vzrok za slabši

Tabela 1. Uvajanje antihipertenzijskega zdravljenja

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

SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak, KT – krvni tlak, HT – hipertenzija, OO –okvara organov, MS – metabolični sindrom

učinek zdravljenja. Bolnike z nizkim tveganjem, oziroma hipertenzijo 1. stopnje, bi lahko kontrolirali vsakih 6 mesecev. Bolnike z visokim in zelo visokim tveganjem (npr. hipertonične na večtirnih antihipertenzijski terapiji, bolnike z izraženimi srčnožilnimi zapleti, ipd.) pa moramo kontrolirati pogosteje, na 1 do 3 mesece. Pogosteje moramo kontrolirati tudi bolnike, ki jih zdravimo le z nefarmakološkimi ukrepi, saj učinek teh ukrepov na krvni tlak, v primerjavi z antihipertenzijskimi zdravili, bolj niha, pa tudi vztrajanje pri izvajanju teh ukrepov je slabo.

Enkrat letno naj bi kontrolirali tudi bolnike z mejno zvišanim krvnim tlakom; 130–139/85–89 mm Hg in bolnike s hipertenzijo bele halje.

Namen kontrolnih pregledov ni le spremljanje urejenosti krvnega tlaka in prenašanja antihipertenzijskih zdravil, temveč tudi vseh drugih dejavnikov tveganja in stanja prizadetosti tarčnih organov.

Zdravljenje arterijske hipertenzije je dolgotrajno, večinoma doživljenjsko. Opustitev zdravljenja običajno privede do ponovnega zvišanja krvnega tlaka. Pri bolnikih z nizkim tveganjem in dolgotrajno dobro urejenim krvnim tlakom, lahko poskusimo postopoma zmanjšati odmerke antihipertenzijskih zdravil ali jih celo ukiniti, pri tem pa je treba poskrbeti za dober nadzor krvnega tlaka. Dobro urejenost krvnega tlaka bomo večinoma dosegli le pri tistih bolnikih, ki upoštevajo nefarmakološke ukrepe.

Napotitev k specialistu

Če ne dosežemo ciljnega krvnega tlaka pri sodelujočem bolniku v 6 mesecih, je smiselno bolnika napotiti k ustreznemu specialistu. K specialistu sodijo tudi bolniki s hudo arterijsko hipertenzijo (npr. maligno arterijsko hipertenzijo), bolniki s sumom na sekundarno arterijsko hipertenzijo in bolniki s hipertenzijo z izraženimi zapleti (npr. bolniki s koronarno boleznijo, srčnim popuščanjem, ledvično prizadetostjo, možganskožilno boleznijo, ipd.).

Zaključek

Čeprav diagnostika in zdravljenje arterijske hipertenzije večinoma ni zapleteno, je bolezen še vedno slabo nadzorovana. Pri reševanju dilem pri diagnostiki in zdravljenju so nam v veliko pomoč smernice za obravnavo arterijske hipertenzije. Še vedno pa nimamo izdelanega primerne »screeninga« s katerim bi prepoznali nezdravljene bolnike s hipertenzijo. Ker arterijska hipertenzija

večinoma ne povzroča nobenih težav, jo lahko odkrijemo le z merjenjem krvnega tlaka, ki naj bi ga izmerili ob vsaki primerni okoliščini, saj le s pravočasnim zdravljenjem in dobrim nadzorom krvnega tlaka lahko zmanjšamo pojavnost srčnožilnih dogodkov.

Priporočena 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. 2007 CHEP Recommendation for the Management of Hypertension 2007. www.hypertension.ca/chep/wp-content/uploads/2007/10/chep-2007-spiral-mar16.pdf (20.10.2008).

OBRAVNAVA BOLNIKA Z ARTERIJSKO HIPERTENZIJO V DRUŽINSKI MEDICINI

Davorina Petek

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

Uvod

Arterijska hipertenzija je področje, za katerega poleg tujih že tradicionalno obstajajo tudi nacionalne smernice, ki so prilagojene na domače okoliščine.¹ Pri njihovem nastanku sodeluje širši krog strokovnjakov, saj je le tako zagotovljena uporabnost smernic pri obravnavi bolnika na vseh nivojih in v različnih strokah. Kljub temu se je nemogoče ravnati po smernicah v vseh primerih. Temu tudi niso namenjene. Predstavljajo usmeritev ukrepov in ravnanja, od katerega občasno odstopimo iz različnih razlogov. V družinski medicini obravnavamo bolnike v skladu z dobro klinično prakso, ki jo določajo smernice, a tudi v kontekstu našega značilnega širokega pristopa.

Celostna obravnava bolnika

Glede na definicijo področja je za družinsko medicino pomemben prehod od zdravljenja posameznih bolezni na obsežnejše področje oskrbe bolnika z vsemi njegovimi značilnostmi. Naši ukrepi so torej usmerjeni v uvedbo integrirane oskrbe, ki zajema vsa bolnikova kronična in akuta stanja, psihosocialne potrebe ter njegove prioritete v življenju in ne le v model obravnave specifične bolezni.^{2,3}

Vsi bolniki v našem sistemu so najprej oskrbljeni na primarnem nivoju, ki predstavlja vstopno mesto za nadaljnje napotitve na sekundarni ali terciarni nivo. Veliko jih je v celoti oskrbljenih na primarnem nivoju. Ne smemo pa pozabiti, da mnogi bolniki tudi brez posveta z zdravnikom izvajajo različne ukrepe za izboljšanje ali ohranitev zdravja. Nekateri k zdravniku sploh ne gredo, drugi pa zdravnikova navodila in terapevtske ukrepe spremenijo z različnimi načini samozdravljenja, ki se lahko pomembno vpletajo v uspešnost zdravljenja in jih zdravniku pogosto zamolčijo.^{4,5}

V celostni obravnavi bolnika z arterijsko hipertenzijo imamo tako kot pri drugih kroničnih boleznih opravka s tremi ključnimi elementi:⁶

- *bolnikom* z njegovimi kliničnimi značilnostmi, od višine krvnega tlaka, prisotnosti ostalih dejavnikov tveganja, do poškodbe tarčnih organov. Razen tega pa je pri kakovostni obravnavi nujno potrebno upoštevati tudi bolnikove želje, prioritete, potrebe, stališča. Če jih ne upoštevamo, so naši ukrepi in trud neuspešni, saj ga k zdravljenju in izpolnjevanju dogovorjenih ukrepov ne moremo pritegniti, še manj pa motivirati. Bolnik si kot rezultat vseh ukrepov želi kakovostno življenje in bo težil k takim ukrepom ali neukrepom, ki mu bodo le-to zagotavljala
- *zdravstvenim sistemom*, ki vpliva z normami, regulativi, omejitvami, dostopnostjo in zmožnostjo nudenja bolnikom določen nivo zdravstvene oskrbe
- *zdravnikom*, ki deluje v skladu s svojim kliničnim znanjem in sprejema klinične odločitve, ob tem pa zdravniki družinske medicine upoštevamo načelo k bolniku usmerjene oskrbe, v zdravljenje oziroma oskrbo prinašamo svoja stališča in se bolj ali manj uspešno z bolnikom sporazumevamo o skupnih ciljih in načinih njegove zdravstvene oskrbe.

Sočasne bolezni

V družinski medicini se neprestano srečujemo z dejstvom, da obravnavamo človeka, ki ima več kroničnih bolezni in prihaja k nam s potrebo po izboljšanju akutnih težav. Ugotovljeno je, da prisotnost sočasnih bolezni, ki niso povezane z arterijsko hipertenzijo, zmanjša verjetnost, da bo arterijska hipertenzija ob pregledu sploh obravnavana. Celo ob z arterijsko hipertenzijo povezanih sočasnih boleznih, je urejenost arterijske hipertenzije nezadostna. Tako npr. ob oskrbi bolnika s sladkorno boleznijo zdravniki nezadostno prilagodijo zdravljenje arterijske hipertenzije. Sočasne bolezni torej predstavljajo moteč dejavnik v oskrbi bolnika z arterijsko hipertenzijo. Sodelovanje z več specialisti zaradi številnih kroničnih stanj postane logistično zapleteno in pogosteje prihaja do pomanjkljivosti v kontinuiteti in koordinaciji oskrbe pri deljeni skrbi s specialistom.^{7,8}

Naslednje pomembno dejstvo, ki slabša obravnavo bolnika z arterijsko hipertenzijo, pa tudi na splošno obravnavo kroničnih bolezni, je prednostna obravnava akutnih stanj. Akutna stanja so tista, ki bolnika trenutno najbolj vznemirjajo, ki ga privedejo k zdravniku, ki mu zmanjšujejo delazmožnost oziroma kakovost življenja. Slabo ukrepanje zdravnika pri obravnavi akutnega

stanja ima lahko takojšnje in neposredne posledice, tudi pravne narave. Nasproti temu je slabo ukrepanje pri kronični oskrbi bolj prikrito in se učinek pokaže precej kasneje, vzročna povezava je vsaj za laika manj očitna.

Obravnavanje bolnika z arterijsko hipertenzijo

Ker postaja oskrba kronične bolezni ob dejstvu, da se populacija stara, vse bolj osrednje področje dela zdravnika družinske medicine, so izdelani različni modeli oskrbe, ki zajemajo celostno obravnavo na našem nivoju. Oskrba kronične bolezni nima in ne more imeti za cilj ozdravitve, ampak kakovostno obravnavo v daljšem časovnem obdobju. Tako dobri uspehi zdravljenja niso odvisni le od izbire najbolj primerne zdravila za arterijsko hipertenzijo, ampak od širše usposobljenosti ambulate za kakovostno vodenje bolnika z arterijsko hipertenzijo.⁹

Ob obisku bolnika z arterijsko hipertenzijo moramo v zelo kratkem času sprejeti številne odločitve, ki morajo temeljiti na mnogih dejstvih. Za sam klinični cilj obravnave, torej urejenost krvnega tlaka in preprečevanje zapletov ter poškodb tarčnih organov, moramo poznati bolnikovo dodatno srčnožilno tveganje, ki temelji na prisotnosti ostalih dejavnikov tveganja, opredelitvi okvare tarčnih organov, srčnožilni ali ledvični bolezni ter sladkorni bolezni ali metaboličnem sindromu. To je kompleksna naloga, v kateri je potrebno redno, a racionalno izvajati preiskave krvi in tarčnih organov in zmanjševati dejavnike tveganja srčnožilnih bolezni. Navedena dejstva nam tudi določajo cilje zdravljenja arterijske hipertenzije, intenzivnost njenega zdravljenja in intenzivnost zdravljenja dejavnikov tveganja (npr. uvesti statine ali ne).

Sodelovanje med nivoji in napotitev je lahko enkratna zaradi dodatne diagnostike, pomoči pri ureditvi terapije, na željo bolnika, itd., lahko pa gre za deljeno skrb med nivojema. Kljub temu smo mi tisti, ki bolnika vidimo pogosteje kot specialist in mu v tem času prilagajamo terapijo do ciljnih vrednosti, motiviramo za spremembo življenjskega sloga in ustrezno kontroliramo laboratorijske parametre.

Rednost jemanja zdravil

Ker zdravila za kronično bolezen večinoma predpisujemo zdravniki družinske medicine, tudi najenostavneje ugotavljamo, kako redno bolnik zdravila jemlje. Če ne hodi po recepte in na kontrole ob terminih, ko naj bi zdravila predvidoma pošla, je to jasen znak, da jih jemlje neredno. Koristno je uporabiti vprašalnik o

jemanju zdravil. Z opredelitvijo sodelovanja pri zdravljenju lahko ugotavljamo vzrok slabo urejene arterijske hipertenzije in ločujemo med slabim sodelovanjem bolnika in slabo učinkovitostjo zdravil.¹⁰ Ne zadostuje le en sam stavek, vprašan v naglici, saj običajno ne dobimo tehtnega odgovora. Pet enostavnih vprašanj pa marsikaj odkrije o bolnikovih navadah glede jemanja zdravil:¹¹

- ali redno jemljete kakšna zdravila?
- če ste odgovorili z DA, nadaljujte:
 - ali kdaj pozabite vzeti zdravila?
 - ali vam je vseeno, kdaj vzamete zdravila?
 - ali kdaj prenehate jemati zdravila, če se bolje počutite?
 - ali prenehate jemati zdravila, če se po njih počutite slabše?

Model oskrbe kronične bolezni

Eden najbolj znanih je Bodenheimerov model, ki je bil objavljen že leta 2002.^{12,13} V tem modelu so predstavljena štiri področja oskrbe kronične bolezni:

- *samooskrba*, ki smo jo že omenili. Predstavlja izvajanje svetovanih ukrepov v smislu spremembe življenjskega sloga. Bolnikom moramo svetovati natančno in ne le na splošno v smislu »bodite telesno bolj aktivni«. Treba mu je pomagati razmisliti, katera telesna aktivnost bi bila zanj najbolj primerna in bi ga najbolj veselila. Pomoč naj bo čimbolj konkretna. Pri hujšanju mu lahko ponudimo preventivne interventne delavnice, pri kajenju prav tako, ali pa vsaj kratko svetovanje za prenehanje, morda obliže, tablete, če mu to ustreza. Poleg te samooskrbe pa bolniki izvajajo tudi ukrepe, za katere mislijo, da jim znižujejo krvni tlak in izboljšujejo zdravje. Nekateri so neškodljivi, drugi vprašljivi glede varnosti. Lahko se vpletajo v učinkovanje predpisanih zdravil. Lahko pa predpisana zdravila bolnik samovoljno opusti in izvaja le ukrepe v smislu samozdravljenja. Vsekakor mora zdravnik vprašati bolnika, kaj poleg predpisanih zdravil še jemlje.
- *sistem zdravstvene oskrbe*: gre za oskrbo populacije ene ambulante. V okviru možnosti si sami načrtamo urnik. Ugotovljeno je, da je zelo koristno ločiti oskrbo kroničnih bolezni od akutnih. Seveda je to ob trenutni preobremenjenosti z delom težko, praktično nemogoče, vendar pa je dokazan kakovostni premik v oskrbi kroničnih bolezni, ki imajo posebej predviden čas obravnave. Tako kot pri sladkorni bolezni bi tudi bolnik z arterijsko hipertenzijo potreboval tim za oskrbo – poleg zdravnika še medicinsko

sestro, ki bi obvladala poučevanje in motiviranje k spremembah življenjskega sloga. V nekaterih državah sestre samostojno izvajajo kontrole bolnika z arterijsko hipertenzijo in se le-ta z zdravnikom posvetuje le občasno. Vsekakor je timska oskrba nujen sestavni del kakovostne obravnave. Doprinese k temu, da bolnika naročamo na predvidene kontrole in da se zmanjša možnost samovoljne opustitve zdravljenja

- *podpora odločanju* je zelo pomemben del oskrbe bolnika. Poleg smernic, priporočil, ki po vsebini podpirajo naše strokovne odločitve, ta del vsebuje tudi hiter dostop do posveta s specialistom
- *informacijska podpora* je tisti del, ki zagotovo najbolj zaostaja za potrebami. Vzpostavimo lahko registre bolnikov, diagnozo populacije v svoji ambulanti ter se usmerimo v ukrepe na širšem nivoju. Zagotavlja opomnike glede neskladja nekaterih zdravil, opomnike za redno spremljanje bolnikov, zagotavlja podatke v zvezi z našimi uspehi dela, kot je npr. rednost pregledov bolnikov, urejenost krvnega tlaka, urejenost lipidov, ugotavljanje zgodnje okvare ledvic, ipd. S pomočjo takih podatkov lahko ugotavljamo kakovost svojega dela, ki bo slej ko prej tudi podlaga za plačilo in pomemben parameter ne le za ljudi ampak tudi za plačnika našega dela.

Zaključek

Bolnike z arterijsko hipertenzijo moramo v ambulanti družinske medicine obravnavati celostno ob upoštevanju vseh njegovih kliničnih značilnosti in drugih dejavnikov tveganja srčnožilnih bolezni, ob upoštevanju bolnikovih pričakovanj in psihosocialnih značilnosti. Vzpodbujati moramo bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju in vzpostaviti organizacijo ambulantnega dela, ki bo omogočala kakovostno oskrbo – v danih okoliščinah.

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. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I, Ram P. The European definition of General Practice / Family Medicine. Wonca Europe 2005 edition. Available at: <http://www.woncaeurope.org/Web%20documents/European%20Definition%20of%20family%20medicine/Definition%202nd%20ed%202005.pdf>.
3. Bogner, HR, de Vries HF. Integration of Depression and Hypertension Treatment: A Pilot, Randomized Controlled Trial. Annals of Family Medicine 2008: 295-301.
4. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. JAMA. 2002; 288: 2469-75.

5. Pharand C, Ackman ML, Jackevicius CA, Paradiso-Hardy FL, Pearson GJ; Canadian Cardiovascular Pharmacists Network. Use of OTC and herbal products in patients with cardiovascular disease. *Ann Pharmacother.* 2003; 37: 899-904.
6. Petek Šter M. Kakovost vodenja bolnikov z arterijsko hipertenzijo v Sloveniji (Doktorska disertacija). Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2005.
7. Turner BJ, Hollenbeak CS, Weiner M, Ten Have T, Tang SS. Effect of unrelated comorbid conditions on hypertension management. *Ann Intern Med* 2008; 148: 578-86.
8. Bayliss EA, Edwards AE, Steiner JF, Main DS. Processes of care desired by elderly patients with multimorbidities. *Family Practice* 2008; 25: 287-93.
9. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 722-32.
10. Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61: 282-8.
11. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
12. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA.* 2002; 288: 1775-9.
13. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, Part 2. *JAMA.* 2002; 288: 1909-14.