

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA HIPERTENZIJO

**XXIII. STROKOVNI SESTANEK
ZDRUŽENJA
ZA HIPERTENZIJO**

ZBORNİK

Ljubljana, 5. december 2014

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA HIPERTENZIJO

**XXIII. STROKOVNI SESTANEK
ZDRUŽENJA
ZA HIPERTENZIJO**

ZBORNIK

Ljubljana, 5. december 2014

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

616.12-008.331.1(082)(0.034.2)

SLOVENSKO zdravniško društvo. Združenje za hipertenzijo. Strokovni sestaneek (23 ; 2014 ; Ljubljana)

Zbornik [Elektronski vir] / XXIII. strokovni sestaneek Združenja za hipertenzijo, Ljubljana, 5. december 2014 ; [urednik zbornika Primož Dolenc]. - El. knjiga. - Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, Združenje za hipertenzijo, 2014

ISBN 978-961-93767-0-6 (pdf)

1. Dolenc, Primož, 1960-
276694016

ZDRUŽENJE ZA HIPERTENZIJO
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

UPRAVNI ODBOR ZDRUŽENJA ZA HIPERTENZIJO

Predsednica: Jana Brguljan Hitij
Podpredsednik: Primož Dolenc
Tajnik: Andrej Erhartič
Blagajnik: Barbara Salobir
Člani: Rok Accetto
Ljubica Gašparac
Darja Gnezda Mugerli
Orjana Hrvatinić
Borut Kolšek
Vlasta Malnarič
Marija Mulej
Franjo Naji
Igor Praznik
Mojca Savnik Iskra
Janez Toplišek
Ksenija Tušek Bunc
Leopold Zonik



www.hipertenzija.org

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



www.worldhypertensionleague.org

ORGANIZACIJSKI IN PROGRAMSKI ODBOR

Rok Accetto
Jana Brguljan Hitij
Primož Dolenc
Andrej Erhartič
Eduard Madaras
Tina Mali
Barbara Salobir

UREDNIK ZBORNIKA

Primož Dolenc

GLAVNI SPONZORJI SREČANJA

Berlin-Chemie Menarini
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Servier Pharma d.o.o.

SPONZORJI SREČANJA

Abbott Laboratories d.o.o.	GlaxoSmithKline d.o.o.
Apta Medica Int d.o.o.	Krka d.d., Novo mesto
AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji	Lek d.d., član skupine Sandoz
Bayer, Farmaceutvska družba d.o.o.	Merck d.o.o.
Belupo d.o.o.	Novartis Pharma Services Inc. podružnica v Sloveniji
Boehringer Ingelheim Pharma, podružnica Ljubljana	Pfizer, podružnica Ljubljana
Diafit d.o.o.	Pivovarna Union d.d.
	VPD, Bled d.o.o.

ZALOŽILO

Združenje za hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo
Dunajska 162, 1000 Ljubljana
XXIII. strokovni sestanek Združenja za hipertenzijo. Zbornik
Ljubljana, 5. december 2014

SPLETNA STRAN

www.hipertenzija.org

TISK

Tiskarna Pleško d.o.o., Ljubljana

Zdravniška zbornica Slovenije udeležbo na
XXIII. strokovnem sestanku Združenja za 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	7
Zdravljenje hipertenzije in hiperholesterolemije – pomen surogatnih izidov v kliničnih raziskavah (<i>Mišo Šabovič</i>)	9
Bolnik s hipertenzijo in atrijsko fibrilacijo (<i>Franjo Naji</i>)	13
Peroralno antikoagulacijsko zdravljenje – uvajanje, posegi, krvavitve (<i>Alenka Mavri</i>)	19
Diagnostika in zdravljenje bolnika s hipertenzijo in ishemično srčno boleznijo (<i>Marko Gričar</i>)	23
Protitrombotično zdravljenje pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in ishemično boleznijo srca (<i>Nina Vene</i>)	35
Vloga zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa pri zdravljenju hipertenzije (<i>Jana Brguljan Hitij</i>)	43
Kako zdraviti sladkorno bolezen pri bolniku s hipertenzijo? (<i>Draženka Pongrac Barlovič</i>)	49
Merjenje krvnega tlaka – komu in kdaj? (<i>Primož Dolenc</i>)	61
Pasti pri tolmačenju statističnih analiz (<i>Jaro Lajovic</i>)	69
Bolnik s hipertenzijo v praksi osebnega zdravnika (<i>Davorina Petek</i>)	77
Napotitve bolnikov z arterijsko hipertenzijo (<i>Marija Petek Šter</i>)	85
Kdaj posumiti na feokromocitom ali primarni aldosteronizem? (<i>Tomaž Kocjan</i>)	95
Hipertenzivna kriza – mit ali resničnost? (<i>Andrej Erhartič</i>)	101
Zvišan krvni tlak ob kontrolnih pregledih – kako ukrepati? (<i>Barbara Salobir</i>)	109
Vpliv varčevalnih ukrepov na urejenost krvnega tlaka v Sloveniji (<i>Rok Accetto</i>)	113

PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

Petek, 5. december 2014

Multidisciplinarno obravnavanje bolnika s hipertenzijo

Predsedstvo: Rok Accetto, Franjo Naji

- 9.10 Uvodni nagovor (Jana Brguljan Hitij, Ljubljana)
- 9.20 Zdravljenje hipertenzije in hiperholesterolemije – pomen surogatnih izidov v kliničnih raziskavah
(*Mišo Šabovič, Ljubljana*)
- 9.40 Bolnik s hipertenzijo in atrijsko fibrilacijo (*Franjo Naji, Maribor*)
- 10.00 Peroralno antikoagulacijsko zdravljenje – uvajanje, posegi, krvavitve (*Alenka Mavri, Ljubljana*)
- 10.20 Diagnostika in zdravljenje bolnika s hipertenzijo in ishemično srčno boleznijo (*Marko Gričar, Ljubljana*)
- 10.40 Protitrombotično zdravljenje pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in ishemično boleznijo srca (*Nina Vene, Ljubljana*)

11.00 *Premor*

Zdravljenje hipertenzije

Predsedstvo: Barbara Salobir, Bojan Jelaković

- 11.20 Hypertension and obesity – data from Croatia
(*Bojan Jelaković, Zagreb, Hrvaška*)
- 11.40 Fixed combinations of antihypertensive drugs
(*Athanasios J. Manolis, Atene, Grčija*)
- 12.00 Vloga zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa pri zdravljenju hipertenzije (*Jana Brguljan Hitij, Ljubljana*)
- 12.20 Kako zdraviti sladkorno bolezen pri bolniku s hipertenzijo?
(*Draženka Pongrac Barlovič, Ljubljana*)
- 12.40 *Kosilo*

Program strokovnega sestanka (nadaljevanje)

Petek, 5. december 2014

Bolnik s hipertenzijo in zdravnik družinske medicine

Predsedstvo: Andrej Erhartič, Marija Petek Šter

- 14.00 Merjenje krvnega tlaka – komu in kdaj?
(Primož Dolenc, Ljubljana)
- 14.20 Pasti pri tolmačenju statističnih analiz *(Jaro Lajovic, Ljubljana)*
- 14.40 Bolnik s hipertenzijo v praksi osebnega zdravnika
(Davorina Petek, Ljubljana)
- 15.00 Napotitve bolnikov z arterijsko hipertenzijo
(Marija Petek Šter, Ljubljana)
- 15.20 Usklajeno razpravljanje
- 15.40 *Premor*

Obravnavanje hipertenzije

Predsedstvo: Jana Brguljan Hitij, Tomaž Kocjan

- 16.00 Kdaj posumiti na feokromocitom ali primarni aldosteronizem?
(Tomaž Kocjan, Ljubljana)
- 16.20 Hipertenzivna kriza – mit ali resničnost?
(Andrej Erhartič, Ljubljana)
- 16.40 Zvišan krvni tlak ob kontrolnih pregledih – kako ukrepati?
(Barbara Salobir, Ljubljana)
- 17.00 Vpliv varčevalnih ukrepov na urejenost krvnega tlaka v Sloveniji
(Rok Accetto, Ljubljana)
- 17.20 Poročilo s Poletne šole hipertenzije 2014
(Valentina Černetič, Ljubljana)
- 17.25 Zaključek strokovnega dela srečanja
(Jana Brguljan Hitij, Ljubljana)
- 17.30 *Premor*
- 17.35 Skupščina Združenja za hipertenzijo

ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

prof. dr. Rok Accetto, dr. med.¹
asist. mag. Jana Brguljan Hitij, dr. med.¹
mag. Primož Dolenc, dr. med.¹
asist. Andrej Erhartič, dr. med.¹
asist. Marko Gričar, dr. med.²
prof. dr. Bojan Jelaković, dr. med.³
doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.⁴
Jaro Lajovic, dr. med.⁵
Athanasios Manolis, MD, PhD⁶
doc. dr. Alenka Mavri, dr. med.⁷
doc. dr. Franjo Naji, dr. med.⁸
prim. doc. dr. Davorina Petek, dr. med.⁹
prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med.^{9,10}
asist. dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr. med.⁴
prim. mag. Barbara Salobir, dr. med.¹
prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.⁷
dr. Nina Vene, dr. med.⁷

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

² Klinični oddelek za kardiologijo, Interna Klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

³ Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar
"Zagreb" – Rebro, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

⁴ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁵ ro sigma, raziskave in svetovanje, Topniška 45, 1000 Ljubljana

⁶ Department of Cardiology, Asklepeion General Hospital, 1, Vassileos Pavlou St,
Voula, Athens, 16673, Greece

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

⁸ Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni
klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

⁹ Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani,
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

¹⁰ Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, 8210 Trebnje

SEZNAM KRATIC

AASI	indeks arterijske togosti (ambulatory arterial stiffness index)
ACCORD	raziskava »Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes«
ACEI / ACEi	zaviralec konvertaze
ADVANCE	raziskava »Action in Diabetes and Vascular disease«
AF	atrijska fibrilacija
AH	arterijska hipertenzija
AHA	»American Heart Association«
AK	antikoagulacijski
ALLHAT	raziskava »Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial«
AMR	antagonist mineralokortikoidnih receptorjev
ARB	zaviralec angiotenzinskih receptorjev
ARR	razmerje aldosterona in renina
ARV	povprečna prava spremenljivost
ASA	»American Stroke Association«
ATP	adenozin trifosfat
BB	zaviralec adrenergičnih receptorjev beta
BMS	neprevlečena žilna opornica
BSO	bolezni srca in ožilja
CARISA	raziskava »Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina«
CCB	zaviralec kalcijevih kanalov
CDT	transferin z zmanjšano vsebnostjo ogljikohidratov
CHA ₂ DS ₂ VASc	lestvica za ocenjevanje tveganja za možgansko kap
CHADS ₂	točkovnik za ocenjevanje tveganja za možgansko kap
COX-2	ciklooksigenaza-2
CSKT	celodnevno spremljanje krvnega tlaka
CT	računalniška tomografija
CVI	cerebrovaskularni inzult
CYP3A4	citokrom P450 3A4
D	diuretik
DES	žilna opornica z zdravilno prevleko
DPP-4	zaviralec dipeptidil peptidaze 4
EES	žilna opornica prevlečena z everolimusom
EKG	elektrokardiogram
ERICA	raziskava »Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina«
ERK1/2	zunajcelično uravnavana kinaza 1/2
FDG-PET	fludeoksiglukoza (18F) pozitronska emisijska tomografija
FFR	metoda za merjenje pomembnosti zožitve venčne odvodnice (»fractional flow reserve«)
GCSF	granulocitne kolonije spodbujajoči faktor
GERB	gastroezofagealna refluksna bolezen
GLP-1	glukagonu podobni peptid 1
HASBLED	točkovnik tveganja za krvavitev
HbA1c	glikirani hemoglobin A1c
HZNS	hipertenzivno zelo nujno stanje

Seznam kratic (nadaljevanje)

IMPROVE-IT	raziskava »IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial«
INR	mednarodno umerjeno razmerje
ITM	indeks telesne mase
IZ	interval zaupanja
KT	krvni tlak
LAD	leva sprednja descendenta venčna odvodnica
LDL	lipoprotein z nizko gostoto
MAO	monoaminooksidaza
MARISA	raziskava »Monotherapy Assessment Of Ranolazine In Stable Angina«
MEN	multipla endokrina neoplazija
MERLIN	raziskava »Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia«
MI	miokardni infarkt
MIBG	meta-jod benzilguanidin
MMAS-8	Moriskyjeva lestvica adherence za zdravila
MR	magnetna resonanca
NO	dušikov oksid
NPV	najvišja priznana vrednost
NSAR	nesteroidni antirevmatik
NSTE ACS	akutni koronarni sindrom brez elevacije ST veznice
NYHA	funkcijski razred »New York Heart Association«
oGF	ocenjena glomerulna filtracija
P2Y12	trombocitni receptor P2Y12
P450	citokrom P450
PA	primarni aldosteronizem
PET-CT	pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo
P-gp	glikoprotein P
PPAR	receptor alfa, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem
PRA	plazemska reninska aktivnost
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sistem
SD	standardni odklon
SGLT2	natrij/glukozni kotransporter 2 (sodium-glucose transporter 2)
ST	ST veznica (EKG)
STEMI	miokardni infarkt z elevacijo ST veznice
STOP-NIDDM	raziskava »Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus«
SUR	sulfonilsečnina receptor
TOMHS	raziskava »Treatment of Mild Hypertension Study«
TSH	ščitnico stimulirajoči hormon
TSZ	terapevtska skupina zdravil
UKPDS	raziskava »United Kingdom Prospective Diabetes Study«
VADT	raziskava »Veterans Affairs Diabetes Trial«
VEGF	vaskularni endotelijski rastni faktor
ZDA	Združene države Amerike
ZES	žilna opornica prevlečena z zotarolimusom
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE IN HIPERHOLESTEROLEMIJE – POMEN SUROGATNIH IZIDOV V KLINIČNIH RAZISKAVAH

Mišo Šabovič

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

Uvod

Hipertenzija in hiperholesterolemija sta pogosto pridruženi bolezni. Ocenjujejo, da ima približno 60–65% bolnikov ob hipertenziji tudi hiperholesterolemijo. Epidemiološki podatki kažejo, da hipertenzija podvoji srčno-žilno tveganje. Zdravljenje hipertenzije zmanjša srčno-žilno tveganje za približno 25%, medtem ko zdravljenje hiperholesterolemije (pri bolniku s hipertenzijo) zmanjša tveganje za približno 35%.¹ Hipertenzija in hiperholesterolemija sta torej pogosto prisotni istočasno in zato je za zmanjšanje srčno-žilnega tveganja potrebno učinkovito zdravljenje obeh. Zdravljenje hiperholesterolemije se pri bolnikih s hipertenzijo ne razlikuje od zdravljenja hiperholesterolemije pri bolnikih brez hipertenzije. Pomembno je, ali gre za zdravljenje hiperholesterolemije v sklopu primarne ali sekundarne preventive, tarčne vrednosti se namreč razlikujejo.

Koncept surogatnih izidov

Pri zdravljenju tako hipertenzije, kot tudi hiperholesterolemije, se pri določitvi tarčnih vrednosti opiramo tudi na koncept surogatnih, oz. nadomestnih izidov.² Le-ti nadomeščajo pomembne klinične izide (srčno-žilna umrljivost, srčni infarkt, možganska kap). Pri hipertenziji je takšen surogatni izid vrednost sistoličnega tlaka, pri hiperholesterolemiji pa vrednost LDL holesterola. Koncept surogatnih izidov omogoča, da za

pridobivanje podatkov uporabljamo raziskave, v katerih merimo in sledimo surogatne izide in nato iz njih sklepamo na klinične dogodke. Raziskave s surogatnimi izidi so krajše in cenejše in omogočajo hitrejše pridobivanje podatkov. Seveda pa to velja le v primeru, da surogatni izidi v resnici zanesljivo predstavljajo klinične dogodke.

V zadnjih letih so se kopičili dvomi v pomen znižanja LDL holesterola kot surogatnega izida pri zdravljenju hiperholesterolemije. Postavljalo se je vprašanje – ali se ob znižanju LDL holesterola z zdravili, ki niso statini, res zmanjša tudi pogostnost pomembnih kliničnih dogodkov. Ob tem pa se je, podobno kot pri hipertenziji, postavljalo tudi vprašanje, katere so tarčne vrednosti znižanja vsebnosti holesterola, ki (še) prinašajo (dodatno) korist. Na obe omenjeni vprašanji je odgovore ponudila pred tedni končana raziskava IMPROVE-IT.³ V raziskavi so preučevali učinkovitost in varnost ezetimiba (kot dodatek k statinu) pri zdravljenju bolnikov z visokim srčno-žilnim tveganjem. Ezetimib je ne-statinski zniževalec vsebnosti holesterola, ki ovira absorpcijo holesterola v črevesju in tako zniža plazemsko vsebnost LDL holesterola za 20–25%. V raziskavo, ki je trajala nekoliko več kot 7 let, so vključili več kot 18.000 bolnikov. Primerjali so učinkovitost simvastatina v primerjavi s kombinacijo simvastatina in ezetimiba. Slednja je znižala vsebnost LDL holesterola za dodatnih 20% v primerjavi s samim simvastatinom. Ob tem se je pojavnost vseh pomembnih srčno-žilnih dogodkov statistično pomembno zmanjšala za 6,4%. Pomembno je poudariti, da je bil LDL holesterol ob terapiji s kombinacijo znižan pod tarčne vrednosti za LDL-holesterol (1,8 mmol/L). Rezultati raziskave IMPROVE-IT so potrdili koncept surogatnega izida LDL holesterola pri zdravljenju hiperholesterolemije, obenem pa so potrdili tudi učinkovitost in varnost pristopa »nižje je bolje«, tudi pri vrednostih LDL holesterola pod 1,8 mmol/L.

Zaključek

Zdravljenje tako hipertenzije kot tudi hiperholesterolemije, se s časom spreminja in postopno počasneje ali hitreje izboljšuje. Raziskave prinašajo številne nove rezultate. Koncept surogatnih izidov je koristen pristop pri pridobivanju podatkov iz kliničnih raziskav. Izboljšanje zdravljenja lahko dosežemo le, če natančno in objektivno ocenimo rezultate raziskav ter jih ustrezno in smiselno umestimo v klinično prakso.

Literatura

1. Egan BM, Li J, Qanungo S, Wolfman TE. Blood Pressure and Cholesterol Control in Hypertensive Hypercholesterolemic Patients: NHANES 1988–2010. *Circulation* 2013; 128: 29-41.
2. Biomarkers Definition Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
3. Cholesterol-lowering drug with different action adds to statin's reduction of cardiovascular risk. American Heart Association Meeting Report Abstract LBCT.02. AHA/ASA Newsroom, November 17, 2014.

BOLNIK S HIPERTENZIJO IN ATRIJSKO FIBRILACIJO

Franjo Naji

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

Uvod

Hipertenzija je najpogostejše srčnožilno obolenje, ki v razvitih državah prizadene od 20% do 50% odrasle populacije. Prevalenca narašča z leti, predvsem pa v starostni skupini nad 50 let, kjer prizadene približno 50% ljudi. Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša aritmija, ki se pojavi pri 1% do 2% populacije. Približno 6 milijonov Evropejcev se zdravi zaradi ene od oblik AF, zaradi staranja prebivalstva pa naj bi se to število v naslednjih 50 letih podvojilo. Obe bolezni pogosto sočasno prizadeneta istega bolnika, saj je hipertenzija tudi najpogostejši dejavnik tveganja za pojav AF.

Epidemiologija in patofiziologija

Številna klinična stanja in bolezni, ki so dejavniki tveganja za razvoj ateroskleroze, so obenem dejavniki tveganja za nastanek AF. Hipertenzija ni močan dejavnik tveganja, saj poveča tveganje za nastanek AF za približno 2-krat, je pa najpogostejši dejavnik, saj se je v raziskavah pri bolnikih z AF število tistih s pridruženo hipertenzijo gibalo med 50% do 90%. AF se ob tem lahko pojavi v vseh stopnjah srčnožilne prizadetosti, od subklinične okvare organov do težjih oblik srčnega popuščanja. Ob tem je dokazano, da AF pospeši napredovanje ateroskleroze in njenih posledic. Bolniki z AF so pogosteje hospitalizirani, število hospitalizacij zaradi AF je v zadnjih letih naraslo za 2- do 3-krat. Pri bolnikih z že prisotnim srčnim popuščanjem na novo nastala AF poslabša prognozo predvsem v razredih NYHA III in IV ter obenem poveča tveganje za smrt med hospitalizacijo.

Hipertenzija je pomemben dejavnik tveganja za razvoj subklinične okvare srčne mišice. Hipertrofija levega prekata, ki se pojavi pri nezdravljeni ali slabo zdravljeni hipertenziji, privede do povišanih polnilnih tlakov v srcu, obenem pa pride tudi do aktivacije simpatičnega živčnega sistema in renin-angiotenzinskega sistema. Vsi naštetih dejavniki povzročijo proliferacijo fibroblastov ter posledično razraščanje veziva v steni preddvorov. To vodi v strukturno remodelacijo atrijskega tkiva, kar pa neizogibno vodi v električno heterogenost, motnje prevajanja v disociiranih mišičnih vlaknih in končno v nastop kaotične lokalne električne aktivnosti, ki se hitro razširi po vsem tkivu preddvorov. Tako nastali električni remodelaciji sledi tudi odpoved krčljivosti preddvorov, ki zaradi možnosti nastajanja strdkov predstavlja glavno nevarnost za bolnike z AF.

Atrijska fibrilacija in antihipertenzivno zdravljenje

Pri zdravljenju hipertenzije moramo pri bolnikih zaradi pogoste koeksistence obeh boleznih vedno razmišljati tudi o AF. Tudi pri bolnikih v sinusnem ritmu je potrebno pozorno odvzeti anamnezo, saj obstaja možnost, da že imajo simptome aritmije, ki pa jim ne posvečajo pozornosti. Palpitacije, ki jih AF povzroča, so pogostejše v nočnih urah, pri merjenju krvnega tlaka pa elektronski merilniki pogosto sami zaznajo aritmijo, zato je pri pogovoru potrebno bolnika usmerjeno izprašati. Kadar posumimo na možno AF, je indicirana nadaljnja diagnostika (EKG ob težavah, monitorizacija EKG po Holterju, ultrazvok srca, po potrebi tudi obremenitveno testiranje), saj je bolnika potrebno čim prej zaščititi pred tromboemboličnimi zapleti, ki jih AF lahko povzroča.

Kar se tiče zdravljenja hipertenzije velja, da je za preprečevanje AF predvsem bistvena urejenost krvnega tlaka. Ob tem pa obstajajo tudi dokaj skromni podatki o dodatnem ugodnem učinku posameznih skupin zdravil na preprečevanje AF. Nekaj raziskav je tako pokazalo, da zdravila,

ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem (zaviralci konvertaz in blokatorji angiotenzinskih receptorjev) zmanjšajo tveganje za novo nastalo AF. Učinek pa ni bil enako prisoten pri vseh bolnikih s hipertenzijo, temveč predvsem pri tistih z že prisotno okvaro srčne mišice, kot so oslABLjena krčljivost levega prekata, hipertrofija sten levega prekata ter po miokardnem infarktu. Ob tem velja poudariti, da je bilo v zadnjem času objavljenih več pomembnih raziskav, ki niso uspele potrditi učinka zdravil iz prej omenjene skupine na pojavnost AF.

Druga skupina antihipertenzivnih zdravil, ki lahko vplivajo na pojavnost AF, so beta blokatorji. Ti preko zaviranja delovanja simpatičnega živčnega sistema ter preko vpliva na srčno frekvenco ugodno vplivajo na simptome pri že prisotni AF. Prav tako vplivajo na dolžino akcijskega potenciala in na ta način zavirajo nastanek AF. Njihov učinek je bil tudi potrjen v raziskavah pri bolnikih s srčnim popuščanjem, kjer je bilo dokazano, da zmanjšujejo pojavnost nove AF. Tudi pri analizi podatkov večjih registrov bolnikov s hipertenzijo so ugotovili, da zdravljenje z beta blokatorji ali zdravili, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, učinkoviteje zavira nastanek AF, kot zdravljenje s kalcijevimi blokatorji. Žal ni podatkov iz prospektivnih raziskav, ki bi dodatno utrdili njihov ugoden učinek pri bolnikih.

Kalcijevi antagonisti so heterogena skupina zdravil, kamor spadajo dihidropiridinski in ne-dihidropiridinski antagonisti. Teoretično naj bi kalcijevi antagonisti zavirali prekomerno kopičenje kalcija in na ta način vplivali na električno remodelacijo v preddvorih. Dokazano je bilo, da verapamil ugodno vpliva na obstojnost sinusnega ritma po konverziji iz AF. Za dihidropiridinske kalcijeve antagoniste to ne velja, saj je bilo v več raziskavah in registrih ugotovljeno, da njihova uporaba na pojavnost ali obstojnost AF ne vpliva.

Med diuretiki v zadnjem času precej pozornosti namenjajo zaviralcem aldosterona. Bolniki z aldosteronizmom imajo do 12-krat večje tveganje za AF v primerjavi z bolniki z esencialno obliko hipertenzije. Prav tako je bilo ugotovljeno, da imajo bolniki z AF povišan nivo aldosterona v krvi. Na živalskih modelih je ob tem že bilo dokazano, da spironolakton učinkovito zavira razraščanje fibroze v preddvorih in zmanjšuje možnost sprožanja nove AF.

Zaključek

Za preprečevanje AF pri bolnikih s hipertenzijo je še vedno najpomembnejše, da čim bolj učinkovito znižamo krvni tlak. Če želimo dodatno zaščititi bolnika pred AF, pa je smiselno uvesti zaviralce konvertaze, blokatorje angiotenzinskih receptorjev ali beta blokatorje. Njihov učinek bo večji pri bolnikih z že prisotno strukturno okvaro srčne mišice (po infarktu, z okrnjeno krčljivostjo levega prekata, z znaki hipertrofije levega prekata v EKG). Morda bi bilo v ta namen smiselno uvajati tudi zaviralce aldosterona, a je za njihovo rutinsko uporabo zaenkrat še premalo podatkov.

Priporočena literatura

1. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension, Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 239-52.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11-9.
3. Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-23.
4. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217-22.
5. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJV, Van Veldhuisen DJ. Prevention of atrial fibrillation by beta blocker treatment in heart failure: a meta analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457-62.

6. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ, Hung CR, Ding YA, Chang MS, et al. Effect of verapamil on long term tachycardia induced electrical atrial remodeling. *Circulation* 2000; 101: 200-6.

PERORALNO ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE – UVAJANJE, POSEGI, KRVAVITVE

Alenka Mavri

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

Uvod

V peroralnem antikoagulacijskem (AK) zdravljenju smo do nedavnega uporabljali izključno kumarine, med njimi najpogosteje varfarin. Zdravljenje z varfarinom ima kljub izjemni učinkovitosti številne pomanjkljivosti: ozko terapevtsko okno, dolga razpolovna doba, interakcije s številnimi zdravili in s hrano ter nujno redno laboratorijsko spremljanje. V zadnjih letih je bilo raziskovanje usmerjeno k iskanju novih peroralnih AK zdravil, ki bi imela hiter in predvidljiv antikoagulacijski učinek, malo interakcij z drugimi zdravili in s hrano ter podobno učinkovitost in varnost kot varfarin. Kot najbolj obetavna zdravila, ki izpolnjujejo večino omenjenih zahtev, so se izkazali zaviralci trombina (dabigatran) in zaviralci aktiviranega faktorja X (rivaroksaban in apiksaban).

Uvajanje novega AK zdravila

Po novih peroralni AK zdravilih posežemo pri tistih bolnikih z atrijsko fibrilacijo, ki za takšno zdravljenje nimajo zadržkov. Najpomembnejši zadržek za uvedbo AK zdravljenja predstavljajo stanja z veliko nevarnostjo za veliko krvavitev: nedavna velika krvavitev, neurejena arterijska hipertenzija, nedavna obsežna ishemična možganska kap, hemoragična diateza, kombinirano protitrombotično zdravljenje, nedavna velika operacija. Pred uvedbo preverimo osnovne laboratorijske preiskave: hemogram, kreatinin, jetrne teste in ocenimo glomerulno

filtracijo (oGF). Če ugotovimo anemijo ali trombocitopenijo, ju je treba pred uvedbo AK zdravljenja opredeliti in zdraviti. Stopnja ledvične odpovedi pomembno vpliva na izbiro vrste in odmerka AK zdravila. Pri oGF 30–50 mL/min/1,73 m², oziroma vrednostih kreatinina nad 133 µmol/L, uporabimo manjše odmerke novih AK zdravil. Pri oGF pod 30 mL/min/1,73 m², zdravljenje z novimi AK zdravili odsvetujemo. Pomembna akutna ali kronična jetrna okvara prav tako predstavlja zadržek za uporabo AK zdravil. Če bolnik uporablja močne zaviralce ali induktorje glikoproteina P (P-gp) ali citokroma P450 (CYP3A4) ali druga zdravila, ki povečajo tveganje za krvavitev, smo do uvedbe novih AK zdravil zadržani. Peroralnih antikoagulacijskih zdravil ne uporabljamo v nosečnosti, saj so kumarini teratogeni, za dabigatran, rivaroksaban in apikasaban pa podatkov o varnosti ni.

Vodenje AK zdravljenja poteka izključno v AK ambulantah. Pred uvedbo zdravljenja je nujna ustrezna edukacija bolnika in svojcev, ki omogoči razumevanje AK zdravljenja in je pomembna v preprečevanju zapletov zdravljenja, trombemboličnih dogodkov in krvavitev.

Ukrepi ob posegih pri uporabi novih AK zdravil

Za pravilno ukrepanje ob posegih med zdravljenjem z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom je ključno poznavanje bolnikove ledvične funkcije in farmakokinetike zdravila, predvsem razpolovne dobe in časa največje koncentracije v krvi. Priprava na predvidene posege poteka v AK ambulanti, ki naj jo bolnik obišče vsaj 5 dni pred predvidenim posegom.

Majhni posegi

Majhni posegi (npr. izruvanje zoba, odstranitev manjših kožnih sprememb, operacija katarakte, itd.), zahtevajo le kratko prekinitvev AK zdravljenja. Od zaužitja zadnjega odmerka zdravila do posega naj preteče vsaj 18 ur. Zdravilo lahko ponovno uvedemo 12–24 ur po posegu.

Veliki posegi

Veliki posegi zahtevajo nekajdnevno prekinitev AK zdravljenja. Pri posegih z velikim tveganjem za krvavitev mora v času posega antikoagulacijski učinek povsem izzveneti, zato naj od zadnjega odmerka dabigatrana, rivaroksabana, oziroma apiksabana preteče vsaj 4–5 njihovih razpolovnih dob. Upoštevati moramo, da je pri bolnikih z ledvično odpovedjo razpolovna doba zdravil daljša. Priporočljivo je, da na dan posega določimo posebne koagulacijske teste: trombinski čas s Hemoclotom pri zdravljenju z dabigatranom ali anti-Xa umerjen za rivaroksaban oziroma za apiksaban. Po posegu zdravilo ponovno uvedemo, ko je dosežena dobra hemostaza. Če tveganje za krvavitev ni veliko, lahko že po 24 urah, v primeru zahtevnih posegov z velikim tveganjem za krvavitev pa ponovno uvedbo odložimo za 48 do 96 ur.

Ukrepi ob velikih krvavitvah

Za pravilno ukrepanje ob krvavitvah med zdravljenjem z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom je ključno poznavanje časa zaužitja zadnjega odmerka in farmakokinetike zdravila. Zaradi njihove kratke razpolovne dobe lahko pričakujemo, da bo AK učinek po prekinitvi zdravljenja dokaj hitro izzvenel. Zaenkrat s specifičnimi antidoti novih zdravil še ne razpolagamo, v zadnji fazi preizkušanja pa je idarucizumab, specifični inhibitor dabigatrana, kot tudi andeksanet alfa, antidot za zaviralca aktiviranega faktorja X.

Ob veliki krvavitvi AK zdravljenje vsekakor prekinemo. Poskrbimo za ustrezno hemodinamsko podporo bolniku in ukrepe za zaustavitev krvavitve. Pridobiti moramo anamnestične ali heteroanamnestične podatke o času zaužitja in odmerku AK zdravila in o morebitni uporabi zdravil, ki povečajo plazemsko koncentracijo AK zdravila ali sama po sebi povečajo tveganje za krvavitev. Preverimo ledvično in jetrno funkcijo ter hemogram in določimo koagulacijske teste, specifične za posamezno AK

zdravilo. Po aktivnem oglju posežemo v prvih urah po zaužitju AK zdravila, vendar le, če niso predvidene endoskopske preiskave prebavil. Z uporabo hemodialize ali hemofiltracije lahko odstranimo iz obtoka dabigatran, medtem ko za odstranjevanje rivaroksabana in apiksabana metoda ni učinkovita. Za nadomeščanje faktorjev strjevanja krvi se odločimo samo ob življenje ogrožajoči krvavitvi, saj so pripravki trombogeni. Uporabimo koncentrat protrombinskega kompleksa, aktivirani (Feiba) ali neaktivirani (Octaplex), izjemoma rekombinantni aktivirani faktor VII (NovoSeven).

Do stabilizacije bolnika (72–96 ur po krvavitvi) AK zdravil ne uporabljamo. Kasneje skrbno presodimo glede možnosti nadaljevanja AK zdravljenja. Pri odločitvi upoštevamo bolnikovo stanje, sodelovanje pri zdravljenju, tveganje za ponovno krvavitev ter tveganje za trombembolični dogodek.

Literatura

1. Mavri A. Nova peroralna antikoagulacijska zdravila. In: Mavri A, Vene N, eds. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje trombemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 5-20.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094-106.
3. Liew A, Douketis J. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 477-84.
4. Banović S, Plut S, Mavri A, Štabuc B. Priporočila za endoskopske gastroenterološke posege in ukrepanje ob krvavitvah pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antikoagulacijska zdravila. V: Fras Z, Poredoš P (ur.). Zbornik prispevkov 55. Tavčarjevi dnevi, Porotorož, 7.–9. november 2013. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2013, 51-6.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKA S HIPERTENZIJO IN KORONARNO SRČNO BOLEZNIJO

Marko Gričar

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

Arterijska hipertenzija: obseg problema

Arterijska hipertenzija je kronična bolezen, ki prizadene več kot polovico odrasle populacije ter zaradi svoje večfaktorske etiologije in patogeneze v večini primerov zahteva trajno zdravljenje z več zdravili. Pri redkih bolnikih uspemo krvni tlak urediti le z enim zdravilom (monoterapija). V večini razvitih držav se le polovica bolnikov s hipertenzijo zaveda svoje boleznin in izmed te polovice le polovica jemlje zdravila za zniževanje krvnega tlaka. Kljub napredku medicinske in farmacevtske znanosti in kljub uporabi več zdravil za zniževanje krvnega tlaka ima ustrezno urejen krvni tlak kvečjemu 10 % bolnikov s hipertenzijo in manj kot 40 % koronarnih bolnikov z arterijsko hipertenzijo. Dodatno se zaplete s sladkorno boleznijo: dve tretjini bolnikov z arterijsko hipertenzijo imata moteno presnovo glukoze, praktično tri četrtine sladkornih bolnikov pa ima arterijsko hipertenzijo.¹

Arterijska hipertenzija in okvara tarčnih organov

Arterijska hipertenzija je eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja za razvoj boleznin srca in žilja – neredko jo imenujemo tiha ubijalka. Že več let govorimo o kardiovaskularnem kontinuumu ali srčno-žilnem krogu, ki na razumljiv način prikazuje napredovanje patoloških procesov od dejavnikov tveganja preko subkliničnih okvar organov do odpovedi organov in smrti. Včasih smo srce in žile obravnavali ločeno, sedaj tega ne ločujemo več in govorimo o srčno-žilnih boleznih. Še bolj smo do

nedavnega ločevali srčno-žilne in ledvične bolezni, sedaj pa jih pojasnujemo skupaj s pomočjo t. i. kardiorrenalnega (srčno-ledvičnega) kroga; podobna analogija velja za možgansko-žilni krog. Nenadzorovana arterijska hipertenzija lahko vodi v ledvično popuščanje, ki pospeši proces dvigovanja krvnega tlaka^{2,3} s hudimi posledicami za srce in ostale tarčne organe. Meje med bolezenskimi skupinami in s tem med različnimi medicinskimi strokami se brišejo, kar od slehernega zdravnika sočasno zahteva širše in bolj poglobljeno znanje. Prisotnost neurejene arterijske hipertenzije po miokardnem infarktu poveča verjetnost ponovnega miokardnega infarkta za 80% in nevarnost nenadne srčne smrti za 54%.⁴

Hipertenzija, srce in levice

Dejavniki tveganja za srčno-žilne in ledvične bolezni so enaki (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperlipidemija, kajenje, dednost in drugi), mehanizem razvoja subkliničnih okvar organov pa je soroden: okvara delovanja endotela z razvojem ateroskleroze arterijske stene, kar v ožje pojmovanem srčno-žilnem področju vodi v vnetje in preoblikovanje žilne stene ter hipertrofijo in disfunkcijo levega prekata, pri ledvicah pa v okvaro glomerulov in pojav mikroalbuminurije. Sledi napredovanje do ishemije srčne mišice in makroalbuminurije – obe sta lahko še vedno povsem neopazni, čeravno je bolezen tiho in zahrbtno že precej napredovala. Razvoj bolezni se lahko vsak trenutek naglo pospeši z aterotrombotičnim zapletom na ateroskerotični lehi: posledica je akutna zapora arterije v določenem povirju, kar povzroči infarkt pripadajočega organa. Če gre za trombotično zaporo koronarne arterije in srčni infarkt, lahko pride do nenadne srčne smrti zaradi motnje srčnega ritma ali sistolične disfunkcije srca zaradi okvare dela srčne mišice s posledičnim preoblikovanjem prekata, kar samo po sebi in zaradi aktivacije kompenzacijskih mehanizmov vodi v srčno popuščanje in prezgodnjo smrt. Analogno se v primeru možgansko-žilne prizadetosti lahko pojavijo prehodne motnje

prekrvavitve ali celo možganska kap, kar ima lahko takojšnje posledice v obliki nevroloških izpadov, lahko pa postopno vodi v odpovedovanje organa (osrednjega živčevja) z napredujočo kognitivno disfunkcijo, demenco, ponovno kapjo, invalidnostjo in možgansko-žilno smrtjo. Sorodna analogija se pojavlja pri ledvicah: napredovanje od mikroalbuminurije preko makroalbuminurije do proteinurije ter razvoj naprej do napredovale kronične ledvične bolezni in končne odpovedi ledvičnega delovanja.⁵

Prepoznavna koronarne bolezni pri bolniku s hipertenzijo

Temelj prepoznave je še vedno kakovostna anamneza. V dodatno pomoč so nam klinični pregled, 12-kanalni elektrokardiogram, obremenitveno testiranje na traku ali kolesu, ultrazvočna preiskava srca v mirovanju ali med obremenitvijo, scintigrafija srčne mišice za prikaz viabilnosti in ishemije tkiva, prikaz koronarnih arterij s CT angiografijo ali PET-CT in čedalje hitreje razvijajoča se magnetna resonanca srca s kontrasti ali brez. Sočasna prisotnost hipertenzije je pri koronarni bolezni prej pravilo kot izjema in ne vpliva bistveno na izbiro metode.

Zakaj zdravimo koronarno srčno bolezen

Pri obravnavi bolnika z koronarno srčno boleznijo imamo tri glavne cilje:

- zmanjšati umrljivost oz. podaljšati življenje, kar pomeni izboljšanje napovedi izhoda bolezni
- izboljšati kakovost življenja oziroma odpraviti simptome
- preprečiti zaplete oziroma zmanjšati pogostnost srčno-žilnih in možgansko-žilnih dogodkov (miokardni infarkt, srčno-žilna smrt, možganska kap, nenadna srčna smrt, hospitalizacija, potreba po revaskularizaciji in drugi).

Kako zdravimo koronarno srčno bolezen pri bolniku s hipertenzijo

Zdravljenje koronarne bolezni pri bolniku s hipertenzijo se v osnovi ne razlikuje od zdravljenja pri bolnikih z normalnim krvnim tlakom. Določena zdravila delujejo na obe bolezni, kar je dobro, še zlasti pa iščemo taka zdravila in kombinacije, ki dokazano vplivajo na zmanjšanje umrljivosti zaradi ene ali druge bolezni.

Na voljo imamo tri pristope oziroma strategije zdravljenja:^{6,7}

- prilagoditve življenjskega sloga (zdrava prehrana, opustitev kajenja, redna telesna vadba, znižanje telesne mase, izogibanje stresu in druge)
- zdravljenje z zdravili in
- revaskularizacija miokarda (perkutana ali kirurška).

Zdravila za zdravljenje koronarne srčne bolezni delujejo v dveh smereh:

- nekatera upočasnjujejo napredovanje ateroskleroze (vzročno ali etiološko zdravljenje) in preprečujejo njene zaplete (npr. trombozo, sistolična ali diastolično odpovedovanje levega prekata, srčno popuščanje). Gre za antihipertenzive, hipolipemična zdravila, simpatikolitike, zaviralce sistema RAAS, protitrombotična zdravila, ...
- druga omilijo simptome bolezni (angino pectoris, dušenje, otekanje).

Pri zdravljenju angine pectoris z zdravili uporabljamo več skupin zdravil:

- hemodinamična zdravila, ki izboljšujejo prekrvavitev srčne mišice oziroma izboljšujejo razmerje med dobavo in porabo kisika v srčni mišici (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, selektivni zaviralec kanalčkov I_f ivabradin, nitrati, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov)
- zdravila, ki delujejo na kanalčke v membrani srčnomišične celice (npr. ranolazin)
- metabolična (presnovna) zdravila, ki ob razpoložljivi dobavi kisika izboljšajo ekonomičnost presnovnih poti v celicah srčne mišice (npr. trimetazidin).

Izbor zdravil za zdravljenje hipertenzije

Za zdravljenje arterijske hipertenzije imamo na voljo zdravila, znanje o njih, znanje o koristnosti zdravljenja in ustrezne smernice.⁸ Toda bistveno povečane učinkovitosti zdravljenja ni opaziti niti v Sloveniji niti drugod: med ustrezno vodenimi koronarnimi bolniki jih ima manj kot 40% primerno urejen krvni tlak, med splošno populacijo bolnikov s hipertenzijo pa je takšnih celo manj kot 10%. Sodobne smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije ne postavljajo v ospredje več zniževanja krvnega tlaka, niti zmanjševanja zbolewnosti, pač pa zmanjševanje umrljivosti. Boljša so torej tista zdravila, ki imajo boljši dokazan učinek na zmanjševanje umrljivosti. Že v začetnem obdobju zdravljenja se pri večini bolnikov (razen pri tistih s hipertenzijo prve stopnje in majhno ogroženostjo) priporoča kombinacije zdravil (fiksne ali še raje fleksibilne), ki poleg sinergističnega farmakodinamskega učinka omogočajo tudi rednejše in trajnejše jemanje zdravil s strani bolnika. Med kombinacijami antihipertenzivov so glede na dokaze najbolj priporočane kombinacije zaviralcev angiotenzinske konvertaze z zaviralci kalcijevih kanalčkov in kombinacije zaviralcev angiotenzinske konvertaze z nekaterimi diuretiki. Kombinacijam dveh učinkovin so se v zadnjem obdobju pridružile kombinacije s po tremi učinkovinami, kar poenostavi jemanje in ugodno vpliva na zavzetost bolnikov za zdravljenje.

Zdravila, ki zmanjšujejo ishemijo srčne mišice

Protiishemična zdravila zmanjšujejo ishemijo oziroma pomanjkanje kisika v srčni mišici. Tu večinoma ne gre za zmanjševanje umrljivosti, pač pa za omilitev simptomatike, čeprav postaja vse bolj očitno, da je tudi pogostnost stenokardij povezana s slabšo napovedjo izida bolezni. Zdravila ugodno vplivajo na razmerje med dobavo in porabo kisika: nekatera izboljšujejo dobavo, druga zmanjšujejo porabo kisika, tretja učinkujejo na oba načina.

Dobava kisika srčni mišici je okrnjena zaradi aterosklerotičnih zožitev ali krčev večjih (epikardnih) koronarnih arterij, katere lahko morfološko prikažemo s koronarografijo, računalniško-tomografsko angiografijo ali magnetnoresonančno angiografijo, lahko pa zaradi okvare endotelijske funkcije in nezmožnosti vazodilatacije v koronarni mikrocirkulaciji, katero je skoraj nemogoče morfološko prikazati. Poraba kisika v srčni mišici pa je odvisna od srčnega dela – najpomembnejši dejavnik je srčna frekvenca.

Z zdravili skušamo bodisi izboljšati dobavo kisika ali zmanjšati njegovo porabo, bodisi vplivati na membranske kanalčke ali na celično presnovo – vse z namenom, da bi se tako izognili simptomom (bolečina v prsih, težka sapa). Za izboljšanje dobave uporabljamo hemodinamična zdravila: nitratne preparate in druge vazodilatatorje, ki širijo koronarne arterije, za zmanjšanje porabe kisika pa bradikardizirajoča zdravila, ki upočasnjujejo srčno frekvenco (zaviralci receptorjev beta, ivabradin, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov) in protihipertenzijska zdravila za zmanjšanje poobremenitve. Nitrati širijo tudi kapacitivno vensko žilje pred srcem, kar zmanjša predobremenitev srca (angl. *preload*), in sistemske arterije, kar zmanjša poobremenitev (angl. *afterload*). Oboje prispeva k razbremenitvi srca, zmanjšanju srčnega dela in manjši porabi kisika.

Izbira antihipertenziva niti ni ključna. Mnenja o tem, ali obstajajo zdravila prvega, drugega in tretjega reda izbire, so deljena. Ključno je učinkovito znižati krvni tlak, saj je ta ukrep najpomembnejši za zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti.⁸ Glede na nekatere velike raziskave so že tiazidni ali tiazidnim podobni diuretiki dobra prva izbira (ALLHAT),⁹ po drugi strani skušamo pri koronarni srčni bolezni zlasti v akutni fazi zgodaj uporabiti zaviralce receptorjev beta, nato pa kar najhitreje tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze ali zaviralce angotenzinskih receptorjev.⁸ Nedvomno je pomembno zaviranje reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, pogosto dodamo še zaviralce kalcijevih

kanalov, v primeru uporabe treh protihipertenzijskih zdravil pa naj bi bil med njimi tudi diuretik. Zniževanje krvnega tlaka ima tudi protiishemičen učinek, saj zmanjšuje poobremenitev, ki sicer povečuje porabo kisika v srčni mišici.

V ta namen so se desetletja predpisovali pretežno **zaviralci adrenergičnih receptorjev beta** in manj **nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalov**. Tako prvih kot drugih določeni bolniki ne prenašajo in imajo tako težave kljub terapiji. Selektivni zaviralec kanalčkov f v sinusnem vozlu ivabradin predstavlja nov način dodatnega ali samostojnega zniževanja srčne frekvence tako v mirovanju kot ob naporu in se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi bradikardizirajočimi oziroma protiishemičnimi zdravili, kar ima za posledico zmanjšanje pojavnosti napadov angine pektoris, preprečevanje miokardnega infarkta, izboljšane tolerance za napor ter s tem zmanjšanje simptomov bolezni in izboljšanje kakovosti življenja.

Nitratni preparati, ki so protiishemično zdravilo z najdaljšo tradicijo, pomembno izboljšajo kakovost bolnikovega življenja z zmanjšanjem pogostnosti napadov angine pektoris in s povečanjem tolerance za napore. Uporaba dolgodelujočih transdermalnih obližev omogoča boljšo kontrolo simptomatike, bolj dejavno vlogo oziroma sodelovanje bolnika in manjše odmerke zdravil kot pri peroralnih oblikah. Moškim, ki zaradi erektilne disfunkcije potrebujejo zaviralce fosfodiesteraze-5, namesto nitratov predpišemo druga zdravila, najpogosteje Ranolazin.

Ranolazin prinaša dodaten mehanizem delovanja: je selektivni zaviralec poznih natrijevih tokov v fazi 2 akcijskega potenciala srčno-mišične celice in preprečuje škodljivo kopičenje natrijevih ionov v celici in s tem posledično še bolj škodljivo kopičenje kalcijevih ionov v celici.¹⁰ Ishemija okvari natrijeve kanalčke, ki so posledično predolgo odprti, zato se pozni tokovi natrija v celico povečajo,¹¹ zaradi česar naraste koncentracija

kalcija v celici. Ranolazin z blokado teh tokov zmanjša diastolično napetost in togost srčne mišice (izboljša diastolično relaksacijo), izboljša krčljivost, izboljša pretok v mikrocirkulaciji miokarda, poveča tvorbo in zmanjša porabo energetske bogatih molekul ATP ter zmanjša možnost nastanka nevarnih aritmij. Bolniki imajo tako manj napadov angine pektoris, potrebujejo manj intervencij s kratkodelujočimi protianginoznimi zdravili in so telesno bolj zmogljivi. Protianginozni učinek ranolazina pri stabilni koronarni bolezni se je jasno pokazal v raziskavah MARISA, CARISA in ERICA, zato se uporablja kot dodatek k standardni protianginozni terapiji, če bolnik kljub njej ostane simptomatičen. Pri bolnikih z obremenitveno angino pektoris po akutnem koronarnem sindromu je ranolazin v raziskavi MERLIN v primerjavi s placebom zmanjšal poslabšanje angine pektoris in izboljšal toleranco za napor. Ranolazin zmanjša rigidnost in izboljša prekrvavitev miokarda, ne da bi vplival na srčno frekvenco ali krvni tlak. Gre torej za protianginozno zdravilo, ki ne sodi niti med hemodinamična niti med presnovna zdravila, saj vpliva na kanalčke v membrani srčnomišične celice.

Ivabradin je selektivni in specifični zaviralec kanalčkov f (odgovornih za tok I_f) v sinusnem vozlu in zmanjšuje srčno frekvenco z upočasnjevanjem spontane diastolične depolarizacije. Z upočasnitvijo srčne frekvence zmanjša porabo kisika v srcu, pomembno pa je, da za razliko od zaviralcev receptorjev beta bolj podaljša diastolo kot sistolo, kar je pomembno za prekrvavitev srčne mišice, saj le-ta poteka predvsem v diastoli. Učinek je tako dvojen: zmanjšana poraba in izboljšana dobava kisika. Ivabradin nima negativnega inotropnega učinka kot zaviralci receptorjev beta, zato ohranja kontraktlnost srčne mišice, izboljšuje diastolično polnitev ter ohranja vazodilatacijo drobnih in velikih koronarnih arterij. Ne vpliva na krčljivost in prevodnost v srcu in ne znižuje krvnega tlaka. Samostojno zdravljenje z ivabradinom, ali v kombinaciji z drugimi protiishemičnimi zdravili zmanjša pojavnost napadov angine pektoris in

dvigne prag pojava bolečine, oziroma podaljša čas do nastanka ishemičnih sprememb v obremenitvenem EKG zapisu ter je edino antianginozno zdravilo, ki pri stabilnih koronarnih bolnikih dokazano zmanjšuje pojavnost miokardnega infarkta in potrebo po revaskularizaciji. Pri bolnikih po miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem, kjer zaviralci adrenergičnih receptorjev beta dokazano znižujejo smrtnost, se najraje odločamo za kombinacijo zaviralca beta in ivabradina.¹²⁻¹⁵

Trimetazidin v srčnomišični celici izboljša energetski izkoristek kisika in s tem izkoristek srca. V mitohondrijih srčnomišičnih celic preusmeri presnovo iz oksidacije prostih maščobnih kislin, ki je energetsko potratna, v smer bolj učinkovite in gospodarne oksidacije piruvata, kar izboljša proizvodnjo ATP oziroma energije ob obstoječi dobavi kisika. S tem izboljša sistolično funkcijo levega prekata, podaljša čas do nastopa ishemije, izboljša telesno zmogljivost ter pomembno zmanjša število anginoznih napadov in porabo kratkodelujočih nitratnih vazodilatatorjev.¹⁶

Običajno je koristno in potrebno kombinirati več protiishemičnih zdravil, pri čemer je kombiniranje hemodinamičnih in drugače delujočih zdravil (kanalotropnih in presnovnih) zaradi sinergističnih učinkov bolj smiselno in obetavno od kombinacij zgolj hemodinamičnih zdravil.⁷

Sklep

Najpomembnejši vzrok zbolevanja in umiranja v svetu in pri nas so bolezni srca in žilja, med katerimi koronarna bolezen nosi največji delež žalostnega bremena, arterijske hipertenzija pa je ena glavnih povzročiteljic koronarne bolezni. Koronarna bolezen se lahko pokaže z nenadno srčno smrtjo, miokardnim infarktom ali angino pectoris – slednja je prva pojavna oblika pri približno polovici bolnikov. Za postavitev diagnoze poleg anamneze, ki je najpomembnejša, uporabljamo še preiskavne metode za prikaz koronarnih arterij (koronarna angiografija, CT angiografija, magnetnoresonančna angiografija, znotrajžilni ultrazvok,

metodo FFR) in za prikaz strukture ali funkcije miokarda (mirovna in obremenitvena ehokardiografija, CT srca, magnetna resonanca s kontrastnimi sredstvi, PET-CT, elektrofiziološke metode).

Revaskularizacija miokarda (perkutana ali kirurška) ne reši vseh težav in je smiselna le v določenih okoliščinah,⁷ sicer pa uporabljamo druge strategije zdravljenja.

Cilji zdravljenja so, da bolniki ne bi umrli (izboljšanje napovedi izida bolezni), da bi živeli kakovostno (npr. brez stenokardij in dušenja) in da jih ne bi doleteli težko predvidljivi srčno-žilni dogodki (srčni infarkt, možganska kap, nenadna srčna smrt, potreba po revaskularizaciji in podobno). Strategije zdravljenja so tri: prilagoditev življenjskega sloga, zdravljenje z zdravili in revaskularizacija miokarda; praviloma jih kombiniramo. Nekatera zdravila delujejo na osnovno bolezen (aterosklerozo) in izboljšujejo preživetje, druga delujejo simptomatično in izboljšujejo kakovost življenja, le redka pa imajo tako ene kot druge ugodne učinke. Pri zdravljenju angine pektoris je pomembno preprečevanje prsnih bolečin. Anginozna bolečina je zelo subjektivna, omejujoča in neredko povezana z nastankom anksiozno depresivne motnje, zato zahteva individualno obravnavo, če želimo z antianginoznim (protišhemičnim) zdravljenjem, ki je v osnovi simptomatično, izboljšati kakovost bolnikovega življenja.

Vzrok za angino pektoris je nesorazmerje med dobavo in porabo kisika v srčni mišici, pri čemer je srčna frekvenca najpomembnejši dejavnik porabe, motena dobava pa je največkrat posledica žilne in endotelijske okvare zaradi ateroskleroze. Upočasnitev srčne frekvence v mirovanju in ob naporu ter urejanje krvnega tlaka do ciljnih vrednosti sta pomembna načina preprečevanja napadov angine pektoris. Ranolazin blokira patološko odprte natrijeve kanalčke ter deluje protišhemično in protiaritmično, presnovno zdravilo trimetazidin pa s preusmeritvijo

presnove izboljša izkoristek kisika v srčnomišični celici in s tem izkoristek srca. Večina bolnikov potrebuje kombinirano protiishemično zdravljenje: kombiniranje hemodinamičnih in metaboličnih zdravil je videti bolj obetavno od kombinacij zgolj hemodinamičnih zdravil. Vsi bolniki z ishemično boleznijo srca potrebujejo tudi zdravljenje s statini. Še posebej pa je pomembno dosledno zdravljenje arterijske hipertenzije, ki je najpomembnejši dejavnik srčno-žilne ogroženosti in kjer kljub dobrim zdravilom (posamičnim ali v obliki kombinacij) in jasnim smernicam ne dosegamo zastavljenih ciljev niti pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo, kaj šele pri ostali populaciji bolnikov s hipertenzijo. Tudi tu je večinoma potrebno in priporočeno zdravljenje s kombinacijami več antihipertenzivov,⁷ saj z enim zdravilom uredimo krvni tlak le pri približno 20% bolnikov.¹⁷

Dejstvo, da ima bolnik poleg koronarne srčne bolezni tudi arterijsko hipertenzijo, je zelo pogosto in ne vpliva bistveno na odločitve glede prepoznave in zdravljenja koronarne bolezni.

Literatura

1. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1998-2000. *JAMA*. 2003; 290: 199-206.
2. Cohn JN. Arteries, myocardium, blood pressure and cardiovascular risk towards a revised definition of hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16: 2117-24.
3. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Novel approach to examining first cardiovascular events after hypertension onset. *Hypertension* 2005; 45: 39-45.
4. Thune JJ, Signorovitch J, Kober L, Velazquez EJ, McMurray JJV, Califf RM, et al. Effect of antecedent hypertension and follow-up blood pressure on outcomes after high-risk myocardial infarction. *Hypertension* 2008; 51: 48-54.
5. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al., for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
6. Steg PG, Himbert D. Unmet medical needs and therapeutic opportunities in stable angina. *Eur Heart J* 2005; 7 (suppl H): h7-h15.

7. Gersh BJ, Opie LH. Which therapy for which condition? In: Opie LH, Gersh BJ, eds. *Drugs for the heart*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009: 388-458.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013; 31: 1281-357.
9. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 18; 288: 2981-97.
10. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008; 372: 1335-41.
11. Stone P. Ranolazine: new paradigm for management of myocardial ischemia, myocardial dysfunction, and arrhythmias. *Cardiol Clin* 2008; 26: 603-14.
12. Fox K. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL). *Lancet* 2008; 372: 807-16.
13. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337-45.
14. Ferrari R, Campo G, Arcozzi C, Pellegrino L, Pasanisi G, Ceconi C. I_f inhibition: a therapeutic advance for patients with coronary artery disease. *Medicographia* 2006; 28: 201-6.
15. Diaz A, Tardif JC. Heart rate slowing versus other pharmacological antinaginal strategies. In: Camm J, Tendera M, (eds). *Heart rate slowing by I_f current inhibition*. Adv Cardiol. Basel, Karger, 2006, vol. 43, p. 45-53.
16. Marzilli M. Cardioprotective effect of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 661-72.
17. Morgan TO. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 241-7.

PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKIH Z ATRIJSKO FIBRILACIJO IN ISHEMIČNO BOLEZNIJO SRCA

Nina Vene

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

Uvod

Bolniki z atrijsko fibrilacijo (AF) imajo v 30% sočasno koronarno bolezen in so poleg trombomboličnih zapletov ob AF ogroženi tudi zaradi ishemičnih dogodkov ob koronarni bolezni.¹ Kar pri vsakem petem bolniku, ki za preprečevanje trombomboličnih zapletov ob AF prejema antikoagulacijska zdravila, je v času zdravljenja potreben perkutani poseg na arterijah.

Protitrombotično zdravljenje bolnikov z AF in koronarno boleznijo je zahtevno, posebno v zgodnjem obdobju po perkutanem posegu in/ali akutnem koronarnem sindromu, saj je tedaj pri večini bolnikov potrebno trotirno protitrombotično zdravljenje, ki vključuje kombinirano antiagregacijsko zdravljenje in antikoagulacijsko zdravljenje.^{2,3} Tovrstno zdravljenje učinkovito preprečuje trombotične zaplete, vendar sočasno pomembno zveča tveganje za krvavitve. Zato pri odločitvi o trajanju in kombinaciji protitrombotičnih zdravil vselej potrebno upoštevati: tveganje za možgansko kap ob AF, tveganje za srčno žilne zaplete ob koronarni bolezni in tveganje za krvavitev ob intenzivnem protitrombotičnem zdravljenju.

Bolniki s kronično koronarno boleznijo

Pri bolnikih z AF ($CHA_2DS_2VASc \geq 2$), ki v zadnjem letu niso imeli vstavljene žilne opornice v koronarno arterijo in/ali niso utrpeli akutnega koronarnega sindroma, za dolgoročno preprečevanje srčno-žilnih zapletov praviloma zadostuje antikoagulacijsko zdravljenje.⁴⁻⁷ Tovrstno

zdravljenje učinkovito preprečuje miokardni infarkt in druge srčno-žilne zaplete, hkrati pa je bolj varno kot kombinacija antikoagulacijskega zdravljenja z aspirinom ali klopidogetrelom. Izjema so bolniki z velikim tveganjem za ishemične zaplete (po dilataciji leve koronarne arterije, proksimalne LAD, proksimalne bifurkacije, ponavljajoči MI, predhodna tromboza v žilni opornici, difuzna koronarna bolezen, ...) pri katerih se lahko, ob majhnem tveganju za krvavitev, poleg antikoagulacijskega zdravljenja odločimo za trajno dodatno zdravljenje s aspirinom ali klopidogetrelom. Od peroralnih antikoagulacijskih zdravil lahko izbiramo med zaviralci vitamina K ali novimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili.⁴ Nekateri avtorji dopuščajo dodatno zdravljenje z aspirinom, kadar za dolgotrajno zdravljenje bolnika z AF izberemo dabigatran.⁷

Bolniki z akutnim koronarnim sindromom brez vstavljenе žilne opornice

Pri bolnikih z AF in $CHA_2DS_2VASc \geq 2$, ki niso imeli perkutanega posega in vstavljenе žilne opornice, je v prvih 12 mesecih po akutnem koronarnem sindromu potrebno zdravljenje z antikoagulacijskim in vsaj enim antiagregacijskim zdravilom (aspirin ali klopidogetrel), mnogi strokovnjaki pa zaradi velikega tveganja za ponovni ishemični dogodek priporočajo prvih nekaj mesecev celo trotirno zdravljenje. Čas trotirnega zdravljenja prilagodimo tveganju za ponovni ishemični dogodek in tveganju za krvavitev.^{4,7} Bolniki, ki so zaradi možganske kapi ob AF manj ogroženi ($CHA_2DS_2VASc \leq 1$) naj prvih 12 mesecev prejemajo le kombinirano antiagregacijsko zdravljenje (aspirin in klopidogetrel).⁷ Po 12 mesecih zdravljenje nadaljujemo tako kot pri bolnikih s kronično koronarno boleznijo.

Bolniki s perkutanim posegom z vstavitvijo žilne opornice v koronarno arterijo

Bolniki z elektivnim perkutanim posegom

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce vitamina K, prekinitiv zdravljenja pred perkutanim posegom ni potrebna, saj je poseg enako varen in učinkovit ob $INR \geq 2,0$ kot ob prekinitvi zdravljenja in nadomestnem zdravljenju s heparinom.^{8,9} Priporoča se pristop preko radialne arterije.¹⁰ Klasično zdravljenje s prekinitvijo zaviralcev vitamina K tako, da INR pade $<1,5$ je običajno ob pristopu preko femoralne arterije. V času, ko je $INR \leq 2,0$ je potrebno nadomestno zdravljenje s heparinom le pri najbolj ogroženih bolnikih ($CHADS_2 \geq 5$), vsi ostali bolniki pa prejmejo heparin le v času perkutanega posega. V kolikor je poseg opravljen ob neprekinjenem zdravljenju z zaviralci vitamina K ($INR \geq 2,0$) dodatno zdravljenje s heparinom ob posegu s femoralnim pristopom ni potrebno, saj zveča tveganje za zaplete na mestu žilnega pristopa, pri bolnikih z radialnim pristopom pa se priporoča dodaten zmanjšan odmerek heparina (50 E/kg tel. teže).¹¹

Pri bolnikih, ki prejemajo nova antikoagulacijska zdravila, je pred načrtovanim posegom potrebna prekinitiv zdravljenja. Zdravljenje prekinemo ≥ 24 ur pred posegom, le pri bolnikih zdravljenih z dabigatranom, ki imajo zmerno ledvično okvaro (ocenjena glomerulna filtracija 30-50 mL/min) je potrebna prekinitiv ≥ 48 ur pred posegom. Ob posegu bolniki prejmejo običajen odmerek heparina (70–100 E/kg tel. teže).⁷

Po vstavitvi žilne opornice je pri bolnikih z AF potrebno intenzivno protitrombotično zdravljenje. Za preprečevanje tromboze v žilni opornici je potrebna kombinacija aspirina in zaviralca P2Y₁₂ (antikoagulacijsko zdravljenje samo ali v kombinaciji z aspirinom ne zadostuje), hkrati pa večina bolnikov potrebuje antikoagulacijsko zdravljenje, saj

antiagregacijsko zdravljenje ni dovolj učinkovito za preprečevanje tromboemboličnih zapletov ob AF. Trajanje kombiniranega antiagregacijskega zdravljenja je po elektivni vstavitvi žilne opornice odvisno od vrste vstavljenega opornice. Po vstavitvi kovinske žilne opornice (BMS) zadostuje enomesečno zdravljenje. Vse več je podatkov, da po vstavitvi prevlečenih žilnih opornic (DES) nove generacije zadostuje 6-mesečno kombinirano antiagregacijsko zdravljenje, pri nekaterih žilnih opornicah (prevlečenih z everolimusom – EES ali zotarolimusom – ZES) pa celo le 4 do 6 tedensko dvotirno antiagregacijsko zdravljenje.^{4,7,11-14}

Po najnovejših priporočilih nadaljevanje antikoagulacijskega zdravljenja ob sočasnem antiagregacijskem zdravljenju po vstavitvi žilne opornice svetujejo pri vseh bolnikih z AF in $CHA_2DS_2VASc \geq 2$.⁴ Pri njih je priporočeno, da tretirno protitrombotično zdravljenje (peroralno antikoagulacijsko zdravilo ter kombinacijo aspirina in klopidogeta) prejemo 1 mesec po elektivni vstavitvi kovinske žilne opornice in 6 mesecev po vstavitvi prevlečene žilne opornice. Pri bolnikih, ki imajo veliko tveganje za krvavitev ($HASBLED \geq 3$) in so imeli vstavljenjo prevlečeno žilno opornico (posebno EES ali ZES), lahko tretirno zdravljenje skrajšamo na en mesec.⁴ Kadar je ogroženost za krvavitev zelo velika, je ob upoštevanju tveganja za ishemične zaplete dopustno zdravljenje s kombinacijo antikoagulacijskega zdravila in klopidogeta (brez dodatnega aspirina) že takoj po vstavitvi žilne opornice.^{4,15} Pri bolnikih z AF in $CHA_2DS_2VASc \leq 1$ zaradi majhne ogroženosti za možgansko kap antikoagulacijskega zdravljenja v času, ko prejemo kombinirano antiagregacijsko zdravljenje, ne predpisujemo.

Od antikoagulacijskih zdravil lahko po perkutanem posegu uporabimo tako zaviralce vitamina K kot nova peroralna antikoagulacijska zdravila. Največ podatkov v času tretirnega zdravljenja imamo z zaviralci vitamina K, omejeni podatki pa kažejo podobno varnost in učinkovitost zdravljenja

tudi ob dabigatranu. V času ko bolniki prejemajo trotirno zdravljenje zmanjšamo intenziteto zdravljenja z zaviralci vitamina K tako, da je ciljno območje INR 2,0 do 2,5, pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antikoagulacijska zdravila, pa je v času trotirnega zdravljenja priporočljivo izbrati nižji odmerek.^{4,11} Pri bolnikih z elektivno vstavitvijo žilnih opornic nova antiagregacijska zdravila (prasugrel, tikagrelor) niso indicirana, poleg tega zaradi zvečanega tveganja za krvavitev teh zdravil ne dajemo sočasno z antikoagulacijskim zdravljenjem.^{4,16} Vsi bolniki na trotirnem zdravljenju prejemajo zaviralce protonske črpalne za zmanjšanje tveganja za krvavitve iz prebavil.

Ko bolniki zaključijo obdobje trotirnega zdravljenja, opustimo eno antiagregacijsko zdravilo (aspirin ali klopidogetrel, odvisno od tveganja za krvavitev in tveganja za zaplete koronarne bolezni) in nadaljujemo s kombinacijo antikoagulacijskega in enega antiagregacijskega zdravila. Takšno zdravljenje prejemajo do 12 meseca po vstavitvi žilne opornice, nato zdravljenje nadaljujemo po priporočilih za bolnike s kronično koronarno boleznijo.

Bolniki z akutnim koronarnim sindromom in perkutanim posegom

Antikoagulacijsko zdravljenje ne predstavlja zadržka za primarno perkutano intervencijo pri bolnikih z infarktom z elevacijo ST spojnice (STEMI). Da bi zmanjšali tveganje za krvavitev ob polnem antikoagulacijskem zdravljenju, je ob posegu priporočljivo uporabiti zmanjšan odmerek heparina (50 E/kg tel. teže) ali bivalirudin. Tveganje za krvavitev je manjše ob radialnem pristopu.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (NSTEMI ACS), ki imajo perkutani poseg v prvih 24 h, je priporočljivo ob posegu uporabiti zmanjšan odmerek heparina (50 E/kg tel. teže) ali bivalirudin, ob odloženem posegu pa polni odmerek heparina.

Bolniki z akutnim koronarnim sindromom in vstavljeno žilno opornico potrebujejo zaradi velikega tveganja za ponovne ishemične dogodke kombinirano antiagregacijsko zdravljenje vsaj 6 mesecev ne glede na vrsto žilne opornice. Tako bolniki z AF in $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ prejemajo trotirno zdravljenje 6 mesecev.⁴ Od antikoagulacijskih zdravil uporabimo zaviralce vitamina K ali nova peroralna antikoagulacijska zdravila, v kombiniranem antiagregacijskem zdravljenju pa kombinacijo aspirina in klopidogetrela (prasugrela in tikagrelorja v kombinaciji z antikoagulacijskim zdravljenjem ne predpisujemo). Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev in majhnem tveganju za ishemične zaplete lahko trotirno zdravljenje skrajšamo na 1 mesec.⁴ Le izjemoma, ob zelo velikem tveganju za krvavitev, je dopustno, da tudi bolnike z akutnim koronarnim sindromom takoj po perkutanem posegu zdravimo s kombinacijo antikoagulacijskega zdravila in klopidogetrela brez dodatnega aspirina. Pri bolnikih z AF in $CHA_2DS_2VASc = 1$ v času, ko prejemajo kombinirano antiagregacijsko zdravljenje, antikoagulacijskega zdravljenja ne predpisujemo, čeprav najnovejše priporočilo Evropskega kardiološkega združenja po akutnem koronarnem sindromu priporoča antikoagulacijsko zdravljenje tudi pri teh bolnikih.

Ko bolniki zaključijo obdobje trotirnega zdravljenja, opustimo eno antiagregacijsko zdravilo in nadaljujemo s kombinacijo antikoagulacijskega in enega antiagregacijskega zdravila. Takšno zdravljenje prejemajo do 12. meseca, nato zdravljenje nadaljujemo po priporočilih za bolnike s kronično koronarno boleznijo.

Zaključek

Bolniki z AF in koronarno boleznijo pogosto potrebujejo kombinirano protitrombotično zdravljenje. Ob pomanjkanju raziskav o najbolj učinkovitem in hkrati dovolj varnem protitrombotičnem zdravljenju, kombinacijo protitrombotičnih zdravil pri teh bolnikih izbiramo po

priporočilih glede na tveganje za tromboembolijo ob AF, tveganje za trombozo v žilni opornici in ponovne ishemične dogodke ob koronarni bolezni ter tveganja za krvavitve ob kombiniranem protitrombotičnem zdravljenju.

Literatura

1. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16: 6-14.
2. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaitinen MA et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet- warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-32.
3. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
4. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; v tisku.
5. Cairns JA, McMurtry MS. Oral antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with acute or chronic coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2013; 29(7 Suppl): S60-S70.
6. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011;106: 572-84.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Odgren J; et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094-106.
8. Lahtela H, Rubboli A, Schlitt A, Karjalainen PP, Niemelä M, Vikman S et al; AFCAS (Management of patients with Atrial Fibrillation undergoing Coronary Artery Stenting) study group. Heparin bridging vs uninterrupted oral anticoagulation in patients with

Atrial Fibrillation undergoing Coronary Artery Stenting. Results from the AFCAS registry. *Circ J* 2012; 76: 1363-68.

9. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T; et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *Eurointervention* 2014; v tisku.
10. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M et al.; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; Working Group on Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology; Working Group on Thrombosis on the European Society of Cardiology. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eurointervention* 2013; 8: 1242-51.
11. Rubboli A, Faxon DP, Airaksinen KE, Schlitt A, Marín F, Bhatt DL, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost.* 2014, v tisku.
12. Sarafoff N. ISAR-TRIPLE: a prospective, randomized trial of six weeks versus six months of clopidogrel in patients treated with concomitant aspirin and oral anticoagulant therapy following coronary drug-eluting stent implantation. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2014 Meeting*; abstract.
13. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs. Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA* 2013; 310: 2510-22.
14. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M, Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2014, v tisku.
15. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
16. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2060-6.

VLOGA ZAVIRALCEV ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA PRI ZDRAVLJENJU HIPERTENZIJE

Jana Brguljan Hitij

Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika,

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Uvod

Z razvojem sodobne medicine so se spremenili tudi temelji za zdravljenje. Na osnovi dokazov, ki jih pridobimo z opravljenimi raziskavami, načrtujemo zdravljenje našega bolnika. Vendar pa se zdi, da smo zato pričeli zanemarjati naše z leti pridobljene klinične izkušnje. Večina raziskovalcev se predvsem ukvarja z raziskovalnim delom in jim pri tem ne ostane časa za klinično delo, s tem pa izumira zapis kliničnih izkušenj. Ko študent medicine, ali kasneje specializant konča svoje usposabljanje, je poln teoretičnega znanja, ko pa se znajde pred bolnikom, velikokrat ne ve kaj bi storil. Zato je zelo pomembno, da svojih kliničnih izkušenj ne zavržemo, pač jih zapišemo za bodoče rodove in na ta način doprinesemo k boljši urejenosti naših bolnikov s hipertenzijo.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa so tipičen primer, kjer v zadnjih letih nimamo veliko dokazov pridobljenih s kliničnimi študijami, v praksi pa se zdi, da imajo svoje mesto v zdravljenju arterijske hipertenzije. Zato se mi je zdelo smiselno opozoriti na ta problem.

Način delovanja

Vzročna povezanost aktivnosti simpatičnega živčnega sistema v razvoju in vzdrževanju arterijske hipertenzije je vedno bolj priznana in tudi dokazana, zato je tudi smiselna uporaba zdravil, ki znižujejo aktivnost simpatičnega živčnega sistema in blokirajo njegov vpliv na srčnožilni sistem v razvoju hipertenzije.

Noradrenalin, ki se sprošča iz živčnih končičev, učinkuje posinaptično na receptorje alfa, ki so locirani na več mestih v telesu in z vplivom na aktivacijo v žilah povzročajo vazokonstrikcijo, konstrikcijo bronhijev, lipolizo v maščobnih celicah, glikogenolizo v jetrih, inhibicijo sekrecije insulina ter relaksacijo v gastrointestinalnem traktu. Ločimo alfa 1 in alfa 2 receptorje. Alfa 1 receptorji se nahajajo le postsinaptično, alfa 2 pa presinaptično na živčnomišičnem prenosu. Presinaptični receptorji alfa 2 so pomembni za negativno povratno zvezo, ki se sproži, kadar jih zasede noradrenalin, zasedba alfa 1 receptorjev pa povzroča na ožilju vazokonstrikcijo. Z blokado alfa receptorjev bi tako dosegli vazodilatacijo in znižali povišan krvni tlak, vendar pa ravno zaradi malo prej opisane hkratne blokade alfa 2 receptorjev, bi tako lahko povečali sproščanje noradrenalina in posledično povzročali tahikardijo, zato je bilo zelo pomembno, da so se skozi leta razvili v skupini alfa blokatorjev selektivni alfa 1 blokatorji. Najstarejše zdravilo iz te skupine je prazosin, ki so ga uvedli v terapijo hipertenzije v letu 1974. Kasneje je bilo odkritih še več blokatorjev alfa 1 receptorjev, obdržala pa sta se terazosin in doksazosin, ob tem pa je bila razvita tudi oblika doksazosina s podaljšanim sproščanjem. Delno zasedajo receptorje alfa tudi nekateri hibridni beta blokatorji, kot so to karvedilol, labetalol, dilevalol. Kljub vsemu pri teh zdravilih prevladuje blokada beta receptorjev. Urapidil pa ima poleg blokade alfa 1 receptorjev tudi centralni hipotenzivni učinek, verjetno preko centralnih receptorjev alfa.

Doksazosin povzroča dilatacijo arterijskega in venskega sistema. Ob tem se zdi, da alfa 1 blokator tudi nekoliko izboljša lipidni profil in insulinsko rezistenco.

Pregled rezultatov raziskav

Doksazosin in drugi alfa blokatorji niso obdržali svojega mesta v zdravljenju arterijske hipertenzije, verjetno zato, ker niso bili udeleženi v

večjih randomiziranih intervencijskih študijah. K odklonilnemu stališču je najbolj botrovala raziskava ALLHAT, kjer so primerjali zdravljenje arterijske hipertenzije z diuretikom klortalidonom, doksazosinom, amlodipinom in lizinoprilom, vendar pa je bil del raziskave ljudi zdravljenih z doksazosinom predčasno prekinjen, ker je bilo v primerjavi z diuretikom dvakrat več primerov srčne odpovedi, ni pa bilo večje srčnožilne niti splošne umrljivosti. Ob tem je bila tudi v povprečju vrednost krvnega tlaka v skupini z diuretikom nekoliko nižja, metabolični profil pa je bil bolj ugoden v skupini z doksazosinom. Za evropske raziskovalce je omenjena študija sporna, kajti gre za prikrito favoriziranje diuretika v primerjavi z drugimi farmakološkimi skupinami, predvsem verjetno tudi zaradi velikega deleža afroameričanov med udeleženci raziskave in pa samega prepoznavanja srčne odpovedi samo po kliničnih merilih.

A druga večja raziskava, ki je preverjala varnost večjega števila antihipertenzijskih zdravil v monoterapiji, je bila TOMHS. Ugotavljali so razlike med delovanjem klortalidona, acebutolola, amlodipina, doksazosina in enalapрила in ugotavljali, da ni pomembnih razlik v antihipertenzijski učinkovitosti, splošni varnosti in zaščitnem delovanju. Vendar pa so bili v tej študiji vključeni bolniki srednjih let z manjšim tveganjem.

Med zaviralci alfa je izbira majhna. Lahko izbiramo med prazosinom, terazosinom in doksazosinom. Prazosin, ki ga je treba odmerjati dva- do trikrat na dan, zato ne ustreza zahtevam sodobnih smernic za kronično zdravljenje.

Ostaneta terazosin in doksazosin, katerih resorpcija iz prebavil je popolna, trajanje učinka pa dovolj dolgo, da večinoma zadošča odmerjanje enkrat na dan. Zdravili se med seboj ne razlikujeta veliko.

Kot piše prim. dr. Dobovišek, je to pokazala tudi primerjalna dvojno slepa s placebom nadzorovana neobjavljena raziskava, ki je sredi devetdesetih

let prejšnjega stoletja potekala na Kliniki za hipertenzijo in Kliniki za kardiologijo v Ljubljani ter Šlezjski medicinski akademiji Zabrze (Poljska), pri kateri so krvni tlak spremljali tudi s 24-urnim merjenjem krvnega tlaka. Odmerke obeh zdravil so titrirali od 1 do 16 mg enkrat na dan. Cilj je bil normalizirati izhodiščni diastolični krvni tlak 95–115 mm Hg. Učinkovitost in varnost obeh zdravil sta bili primerljivi. Z monoterapijo so dosegli normalizacijo diastoličnega krvnega tlaka pri 45,5 % bolnikov, zdravljenih s terazosinom in pri 41,7 %, zdravljenih z doksazosinom, kar je običajen rezultat za monoterapijo. Opažali so, da sta po učinku na krvni tlak ekvivalentna odmerka 4 mg doksazosina in 5 mg terazosina na dan.

Nato so bile izvedene še nekatere manjše primerjalne kontrolirane raziskave, ki so dokazovale, da so blokatorji alfa 1 receptorjev učinkoviti. V evropskih in slovenskih smernicah iz leta 2003 in 2007 so imeli še vedno mesto samostojno mesto v kombinacijskem zdravljenju. V smernicah iz leta 2013 jih sicer omenjamo prav tako v kombinacijskem zdravljenju, vendar so enakovredni ostalim centralno delujočim in drugim redkeje uporabljenim zdravilom, ki jih sicer ne omenjamo v prvem izboru antihipertenzijskih zdravil.

Uporaba

Glede na vse omenjeno menim, da lahko alfa blokatorje uporabljamo v zdravljenju arterijske hipertenzije. V prvi vrsti seveda sodijo v kombinacijsko zdravljenje, vendar pa moramo vedno poudarjati, da želimo k bolniku pristopati individualno. Najpomembnejše je, da dosežemo ciljno vrednost krvnega tlaka pod 140/90 mm Hg za vse bolnike, oziroma 140/85 mm Hg za bolnike z sladkorno boleznijo. Največkrat alfa blokatorje uporabljamo v kombinacijskem zdravljenju, kjer navadno zasedejo 4. ali 5. mesto izbora. Ob tem pa verjetno tudi ni napačno, če ga izberemo kot monoterapijo, predvsem pri ljudeh, ki imajo neželene učinke na ostale vrste zdravil.

Klinični primer

V našo ambulanto je prišel 56-letni moški z neurejenim krvnim tlakom, normalno ledvično funkcijo in brez proteinurije. Najprej smo mu predpisali zaviralec konvertaze, po katerem je pričel kašljati, nato blokator angiotenzinskih receptorjev ob katerem krvni tlak še ni bil dobro urejen. Zato smo v kombinacijo dodali kalcijev antagonist, po katerem pa je kljub zamenjavi za drugo zdravilo v skupini kalcijevih antagonistov močno otekal v noge, ob tem pa opisoval erektilno disfunkcijo. Grozilo je, da bo prenehal jemati zdravila. Zaradi omenjenih težav smo kombinacijo z kalcijevim antagonistom zamenjali in predpisali kombinacijo blokatorja angiotenzinskih receptorjev in hidrokloriazida, vendar pa je tudi ob omenjenem prišlo do pojava erektilne disfunkcije. Odločili smo se za uvedbo monoterapije z alfa blokatorjem, dolgo delujočo obliko doksazosina. Po približno treh mesecih jemanja se je bolnik pohvalil z dobro urejenostjo krvnega tlaka in z ohranjeno erektilno funkcijo. Ko smo že mislili, da bo problem rešen, se je gospod ponovno oglasil s težavami pojava gastroezofagealnega refluksa. Kljub navodilom, da naj bi jemali alfa blokatorje v večernem času, smo se odločili za spremembo jemanja režima, tako da je pričel jemati doksazosin v jutranjih urah. Ob tem težav z gastroezofagealnim refluksom ni imel več. Krvni tlak je bil dobro urejen.

Opozoriti moramo, da je vedno potrebno meriti krvni tlak tudi v stoječem položaju zaradi možnega pojava ortostatizmov in odmerke alfa blokatorjev postopoma zviševati. V kolikor jih uporabljamo pri ženskah, moramo pred tem bolnice povprašati o morebitni urinski inkontinenci, ki bi se lahko z uvedbo alfa blokatorja poslabšala.

Zelo veliko ljudi preneha jemati zdravila zaradi pojava neželenih učinkov. Glede na pretirano zasedenost osebnih zdravnikov je včasih povezava med bolnikom in zdravnikom lahko okrnjena, zato bolniki ne morejo poročati o neželenih učinkih zdravil in zdravila le prenehajo jemati. Zato je

zelo pomembno, da bolnika opozorimo na morebitne neželene učinke zdravil in jih predvsem prepričamo, da nas o njih obvestijo, se z njimi o tem pogovorimo in ustrezno zamenjamo, oz. prilagodimo terapijo ter na ta način dosežemo boljše sodelovanje naših bolnikov.

Zaključne misli

V zaključku lahko rečemo, da so selektivni alfa 1 zaviralci primerni za zdravljenje arterijske hipertenzije, predvsem v kombinacijskem zdravljenju. Odločamo se za dolgo delujoče alfa 1 blokatorje, ob tem moramo opraviti vedno meritev krvnega tlaka tudi v stoječem položaju, predvideno je jemanje alfa blokatorja v večernih urah. V obliki monoterapije si lahko pomagamo pri bolnikih s hipertenzijo in hipertrofijo prostate, oz. z pojavom erektilne disfunkcije ob ostalih skupinah zdravil. Ob tem moramo biti pozorni na morebitne neželene učinke v smislu pojavljanja GERB in pa poslabšanje urinske inkontinence pri ženskah.

Glede na klinične izkušnje bi lahko rekli, da si lahko z alfa 1 blokatorjem kot monoterapijo pomagamo pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo mlajših, oz. srednjih let, ki imajo benigno hipertrofijo prostate in so telesno aktivni, kot kombinacijsko zdravilo pa zasedajo 4. oz. 5. mesto v izboru kombinacij.

Priporočena literatura

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. JAMA 2000; 283: 1967-75.
2. Brown MJ. Blood pressure lowering treatment. Lancet 2001; 357: 715-6.
3. Dobovišek J. Vloga blokatorjev alfa v zdravljenju hipertenzije. 7. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 2005.
4. PA van Zwieten. Antihypertensive drug classes. V: Mancia, Grassi, Kjeldsen (ur). Manual of Hypertension 226-238; 2008
5. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA 1993; 270: 713-24.

KAKO ZDRAVITI SLADKORNO BOLEZEN PRI BOLNIKU S HIPERTENZIJO?

Draženka Pongrac Barlovič

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

Uvod

Bolniki z arterijsko hipertenzijo imajo pogosto pridruženo sladkorno bolezen. Po nekaterih podatkih je prisotna določena motnja v presnovi ogljikovih hidratov (sladkorna bolezen, mejna bazalna glikemija, motena toleranca za glukozo) kar pri dveh tretjinah bolnikov z arterijsko hipertenzijo.¹ Prisotnost obeh motenj pomembno zveča tveganje za srčno-žilne bolezni. Le-te so vsaj 2-krat pogostejše pri bolnikih s pridruženo sladkorno boleznijo kot pri tistih, ki imajo le arterijsko hipertenzijo.²⁻⁴ Zato je zgodnje odkrivanje in zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo še posebej pomembno.

Patogenetski mehanizmi, ki so skupni bolnikom z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo se razlikujejo glede na tip sladkorne bolezni.² Pri sladkorni bolezni tipa 2 je to insulinska rezistenca s hiperinsulinemijo, s povečanjem volumna zunajcelične tekočine in povečano togostjo arterij. Pri sladkorni bolezni tipa 1, še posebej pri suhih bolnikih, pa je zvišanje krvnega tlaka najpogosteje posledica napredovale ledvične okvare.

Sladkorne bolezni ne zdravimo le zaradi preprečevanja simptomatske hiperglikemije in akutnih zapletov, ampak predvsem zaradi preprečevanja kroničnih zapletov, podobno kot to velja za arterijsko hipertenzijo. Podatki velikih raziskav kažejo, da intenzivno zdravljenje hiperglikemije, ocenjeno z nižanjem HbA1c, pomembno zniža tveganje za mikrovaskularne zaplete sladkorne bolezni, po daljšem spremljanju pa so se pokazali tudi ugodni učinki intenzivnega zdravljenja hiperglikemije na makrovaskularne zaplete

Tabela 1. Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 v Sloveniji, razvrščena po skupinah

skupina	način delovanja	aplikacija	na tržišču
bigvanidi	↓ jetrne glukoneogeneze	p.o.	metformin (Glucophage, Aglurab, Metfogamma, Siofor)
sulfonilsečnine	↑ izločanje insulina	p.o.	gliklazid (Diaprel MR, Gliclada), glikvidon (Glurenorm), glipizid (Glucotrol XL), glimepirid (Amaryl), glibenklamid (Daonil)
meglitinidi	↑ izločanje insulina	p.o.	repaglinid (Novonorm, Repaglinid STADA)
inhibitorji alfa-glukozidaze	↓ črevesna absorpcija glukoze	p.o.	akarboza (Glucobay)
DPP-4 inhibitorji	↑ raven GLP-1 in ↑ izločanje insulina	p.o.	sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus), saksagliptin (Onglyza), linagliptin (Trajenta)
GLP-1 agonisti	↑ raven GLP-1 in ↑ izločanje insulina	s.c.	eksenatid (Byetta, Bydureon), liraglutid (Victoza), liksizenatid (Lyxumia)
SGLT-2 inhibitorji	↑ izločanje glukoze v proksimalnem tubulu ledvic	p.o.	dapagliflozin (Forxiga)

sladkorne bolezni, tako tipa 1³ kot tipa 2.⁴ Vendar to ne drži povsem za vsa zdravila, ki znižujejo HbA1c (tabela 1), saj so izkušnje pokazale, da nekatera antihiperглиkemična zdravila povečajo tveganje za srčno-žilne dogodke (npr. PPAR-gama agonisti).⁵ Zato regulatorne oblasti sedaj za vsa nova zdravila za zdravljenje hiperglikemije zahtevajo, da imajo dokazano srčno žilno varnost.

Različna antihiperглиkemična zdravila se med seboj razlikujejo glede na učinke, ki jih imajo tako na krvni tlak kot na druge vidike srčno-žilne varnosti.

Metformin

Metformin je relativno staro zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni iz skupine bigvanidov. Deluje na zmanjšanje insulinske rezistence, predvsem preko znižanja jetrne glukoneogeneze. Učinkovito zniža HbA1c, za približno 1,5–2%.⁶ Kontraindiciran je pri stanjih, ki povečajo tveganje za laktacidozo, kot so oGF pod 60 mL/min/1,73 m², jetrna bolezen, napredovale pljučne bolezni. Priporočen kot terapija izbora za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek zdravemu življenjskemu slogu.⁷

Metformin je edino zdravilo, za katerega je bilo večkrat pokazano, da znižuje srčno žilno obolevnost in umrljivost. V znani raziskavi UKPDS, ki je vključila skupno 4.000 bolnikov z novoodkrito sladkorno boleznijo tipa 2, so bolniki, ki so prejeli metformin, imeli statistično pomembno znižanje srčno-žilne umrljivosti in za 39% nižje tveganje za akutni miokardni infarkt v primerjavi z bolniki, ki so bili le na dieti. Poleg tega več retrospektivnih in epidemioloških raziskav potrjuje, da je bila smrtnost nižja pri bolnikih, ki so prejeli metformin, v primerjavi s tistimi bolniki, ki ga niso prejeli, oz. so prejeli sulfonilsečnino.^{8,9} Pred kratkim so objavili rezultate spremljanja izhodov več tisoč bolnikov v Angliji, ki jim je bilo pričeto zdravljenje v monoterapiji z metforminom ali s katerikoli drugim zdravilom. Ugotovili so, da je bilo preživetje bolnikov daljše pri bolnikih na terapiji z metforminom. Skupina ljudi, ki je prejela metformin, je živila celo dlje kot kontrolna skupina brez sladkorne bolezni.⁹ Ugoden naj bi bil tudi pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem, saj so retrospektivne analize pokazale, da je terapija z metforminom pri teh bolnikih znižala tako hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja kot tudi umrljivost.¹⁰ Natančni mehanizem ugodnega učinka metformina na srčno-žilne izide ni znan, predlagani mehanizmi so znižanje insulinske rezistence, zmanjšanje vnetja, oksidativnega stresa, ugodni učinki na parametre hemostaze.¹⁰

Sulfonilsečnine

So široka skupina zdravil za zdravljenje hiperglikemije, ki se vežejo na ATP-odvisne kalijeve kanalčke beta celice trebušne slinavke, zaradi česar se poveča vdor kalcija v celice, s čimer se poveča izločanje insulina. Sulfonilsečnine znižajo HbA1c za 1-2%.¹¹

Podatki o srčno-žilni varnosti sulfonilsečnin so si nasprotujoči. Več metaanaliz nakazuje, da zdravljenje s sulfonilsečninami povečuje tveganje za srčno-žilne bolezni.¹² Raziskave na živalih so namreč pokazale, da se nekatere sulfonilsečnine vežejo na SUR 1 receptor na beta celicah trebušne slinavke in še na SUR 2A/B receptorje na miokardnih in koronarnih gladkomišičnih celicah, s čimer preprečijo razvoj zaščitnega ishemičnega »prekondicioniranja«. ¹³ Gre za pojav, ko večkratno izpostavljanje blagi do zmerni ishemiji lahko ščiti miokard pred prihodnjimi epizodami hude ishemije. Glibenklamid in glimepirid imata manjšo selektivnost za SUR 1 receptorje in sta povezana s povečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke, vključno z angino pectoris, akutnim miokardnim infarktom in periferno žilno boleznijo.¹⁰ Vendar imajo novejšje sulfonilsečnine, kot so gliklazid in glipizid, nižjo afiniteto za SUR 2 receptor in nimajo neugodnih srčno-žilnih izidov.¹⁴ Tako novejšje velike randomizirane prospektivne klinične raziskave z zdravili, ki vključujejo gliklazid, niso pokazale zvišanega tveganja za srčno žilno zbolewnost ali smrtnost.^{15,16}

Meglitinidi

Meglitinidi so insulinski sekretagogi, ki delujejo na pankreatične beta celice na podoben način kot sulfonilsečnine, a imajo nižjo afiniteto vezave in hitreje disociirajo s SUR 1 vezavnih mest.

V eni raziskavi je bila incidenca resnih srčno-žilnih dogodkov, vključno z ishemijo, nekoliko višja (4%) v primerjavi s sulfonilsečninami (3%).¹⁷ Vendar so imeli bolniki, randomizirani v skupino repaglinida bolj obsežno

koronarno bolezen ob vstopu v raziskavo. Po prilagoditvi na resnost koronarne bolezni ob vstopu v raziskavo incidenca neželenih ishemičnih dogodkov pri repaglinidu ni bila višja po enem letu spremljanja.

Akarboza

Akarboza zmanjšuje hiperglikemijo preko inhibicije alfa-glukozidaze v črevesu, s čimer zmanjša črevesno absorpcijo glukoze. HbA1c v povprečju zniža za 0,8%.¹⁸

V raziskavi STOP-NIDDM pri bolnikih z moteno tolerance za glukozo so ugotovili, da zdravljenje z akarbozo za 34% zniža tveganje za novonastalo arterijsko hipertenzijo in relativno tveganje za akutni miokardni infarkt za 91% po 3,3 letih spremljanja.¹⁹ Podobno je metaanaliza sedmih raziskav pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z akarbozo potrdila ugodne učinke na žilne bolezni. Zdravljenje z akarbozo je za 35% znižalo tveganje za katerikoli srčno-žilni dogodek in za 64% znižalo tveganje za akutni miokardni infarkt.²⁰

PPAR gama agonisti

PPAR gama agonisti so zdravila, ki povečujejo občutljivost na insulin z vezavo na jedrni receptor PPAR v adipocitih.

Zdravljenje z agonisti PPAR gama je bilo povezano z zastojem tekočine, večjim tveganjem za akutni miokardni infarkt, srčno popuščanje in za zlome kosti, zato se več ne tržijo na slovenskem tržišču.²¹

DPP-4 inhibitorji in GLP-1 agonisti

Gre za novejša razreda zdravil iz vrste inkretinskih mimetikov, ki postajata pomembna terapevtska opcija za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Obe skupini zdravil povečujeta koncentracijo GLP-1 (glucagon like peptide-1) peptida v telesu, le-ta pa je znani spodbujevalec izločanja insulina iz beta celice trebušne slinavke. GLP-1 agonisti so v različnih raziskavah znižali HbA1c za 1,1% do 1,6%, DPP-4 inhibitorji pa za 0,6-

1,1%.²² Prva skupina tudi učinkovito znižuje telesno težo, druga skupina pa ima na težo nevtralni učinek.

V raziskavah z DPP-4 inhibitorji so ugotavljali znižanje krvnega tlaka po 6 mesecih zdravljenja s sitagliptinom.²³ Ta učinek je bil neodvisen od ITM ali znižanja krvne glukoze. Znano je, da je žilni endotelij in miokard posejan z receptorji za GLP-1. Ob terapiji s sitagliptinom je prišlo do zvišanja koncentracije GLP-1 in izraženosti GLP-1 receptorjev. Ob tem se je preko izboljšane bio-razpoložljivosti NO izboljšala endotelna funkcija.²⁴ Poleg tega so pri bolnikih s koronarno boleznijo ugotavljali izboljšanje globalne in regionalne krčljivosti levega prekata, z zmanjšanjem postishemične hibernacije miokarda.²⁵ Nova obzorja se odpirajo na polju obnove srčne mišice po miokardnem infarktu. Na mišjem modelu je aplikacija sitagliptina skupaj z granulocitnim kolonije spodbujajočim faktorjem (GCSF) povečala mobilizacijo in vsidranje matičnih celic kostnega mozga v srčni mišici, s čimer se je povečala neovaskularizacija miokarda.²⁶ Na podlagi teh rezultatov je bila zasnovana tudi raziskava na ljudeh.²⁷

Končani sta randomizirani raziskavi o vplivu dveh inhibitorjev DPP-4 (alogliptin in saksagliptin) na srčno-žilno varnost. V obeh raziskavah zdravljenje z DPP-4 inhibitorjem v primerjavi s placebom ni povečalo tveganja za skupek dogodkov – akutni miokardni infarkt, srčno-žilno umrljivost, CVI.^{28,29} V ta primarni izid ni bilo vključeno srčno popuščanje. Izkazalo pa se je, da zdravljenje s saksagliptinom poveča tveganje za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja (za 27%). Naknadna analiza v raziskavi z alogliptinom je tudi pokazala trend k povečanju tveganja za srčno popuščanje. Podobno, v raziskavi z vildagliptinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem NYHA 1-3, sicer ni prišlo do razlik v iztisni frakciji med skupino, zdravljeno z vildagliptinom in placebom, a je bilo numerično več smrti pri bolnikih zdravljenih z vildagliptinom (11 vs. 4).³⁰ Zato DPP-4

zaviralcev trenutno ne priporočamo za zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem.

Tudi za GLP-1 agoniste poročajo o ugodnih učinkih na krvni tlak, ki so posledica diuretičnih in natriuretičnih učinkov in direktnega učinka na endotelno vazodilatacijo.³¹ Na živalskih modelih je GLP-1 znižal hipertenzijo, inducirano s slano dieto, preprečil hipertenzijo, inducirano z angiotenzinom 2 in inhibiral fosforilacijo ERK1/2, ki jo inducira angiotenzin 2.³² Ob znižanju krvnega tlaka pa prihaja do zvišanja srčne frekvence.³³

Zanimivo, Lonborg s sodelavci je opisal zmanjšanje velikosti srčnega infarkta po i.v. aplikaciji GLP-1 agonista pri bolnikih s STEMI, ki so bili podvrženi perkutani intervenciji.³⁴ Raziskave o vplivu dolgoročnega zdravljenja z s.c. aplikacijo GLP-1 agonistov na srčno-žilne bolezni so še v teku.

SGLT2 zaviralci

SGLT2 zaviralci so najnovejša skupina antihiperglikemičnih zdravil, ki preko kompetitivne inhibicije SGLT2 (sodium-glucose transporter 2) kanalčkov preprečujejo reabsorpcijo glukoze v proksimalnem ledvičnem tubulu in povečujejo izločanje glukoze z urinom. Na ta način so znižali HbA1c med 0,6-1,1% v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihiperglikemiki.

Dapagliflozin, prvi predstavnik skupine, ki je na voljo v Sloveniji, je v monoterapiji ali v kombinaciji z metforminom po 6 mesecih terapije znižal krvni tlak.^{35,36} Znižanje tlaka – povprečno sistoličnega za 3–5 mm Hg in diastoličnega za 2 mm Hg – je najverjetneje posledica celokupne izgube natrija. Ob tem ni prišlo do spremembe srčne frekvence ali pojava sinkop. Znižanje krvnega tlaka lahko dodatno pripomore k ugodnim srčno-žilnim izidom, poleg znižanja telesne teže in krvne glukoze,³⁷ a rezultate dolgoročnega vpliva SGLT-2 inhibitorjev na srčno-žilne izide še pričakujemo.

Insulin

Raziskave na živalih so spodbudile vprašanja o pospeševanju aterogeneze ob terapiji z insulinom zaradi njegovih mitogenih lastnosti in povečevanja telesne teže. Problematično je tudi zvečano tveganje za hipoglikemije ob insulinski terapiji. Insulin bi torej kljub zniževanju glikemije teoretično lahko zvišal srčno-žilno zbolewnost in umrljivost. Vendar je dolgoročno spremljanje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 v UKPDS pokazalo, da je intenzivno zdravljenje hiperglikemije, ki je vključevalo tudi insulinsko terapijo, zmanjšalo tveganje za akutni miokardni infarkt in umrljivost.³⁸ Tudi metaanaliza velikih novejših raziskav, ki vključujejo ADVANCE, ACCORD in VADT zaključuje, da je intenzivno zdravljenje hiperglikemije, vključno z režimi, ki vključujejo insulin, varno in lahko celo znižuje tveganje za srčno-žilne dogodke, kot je akutni miokardni infarkt.³⁹ Enoznačnih dokazov, da zdravljenje z insulinom ugodno vpliva na srčno-žilne dogodke torej nimamo. Imamo pa podatke, da zdravljenje z insulinom ne poveča tveganja za srčno-žilne bolezni.

Zaključek

Sladkorna bolezen je pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo še posebej povezana z večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke. Zaradi tega je za zdravljenje sladkorne bolezni pomembno, da uporabljamo varna zdravila, ki znižujejo srčno-žilno tveganje ali ga vsaj ne povečujejo. Metformin je zdravilo, ki ima največ dokazov za srčno-žilno varnost oziroma je danes celo edino zdravilo z dokazi za znižanje srčno-žilne umrljivosti, zato velja za terapijo izbora pri bolniku s sladkorno boleznijo tipa 2. Novejša zdravila (zdravila, ki delujejo na inkretinski sistem in SGLT-2 inhibitorji) imajo ugodne učinke na dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke in umrljivost, a na raziskave, ki bi potrdile njihovo dolgoročno varnost, še čakamo.

Literatura

1. García-Puig J, Ruilope LM, Luque M, et al. AVANT Study Group Investigators: glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med.* 2006; 119: 318-26.
2. Bakris G. Pathogenesis of hypertension in diabetes. *Diabetes Reviews.* 1995; 3: 460-74.
3. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2643-53.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-89.
5. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2457-72.
6. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology and Metab Syndrome.* 2013; 5: 6-16.
7. Inzucchi SE, Bernstein RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012; 35: 1364-79.
8. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J.* 2006; 154: 786-96.
9. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2014; 16: 1165-73.
10. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure. *Circulation.* 2005; 111: 583-90.
11. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care.* 1999; 17: 1100-9.
12. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2013; 30: 1160-71.
13. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, et al. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulphonylurea drugs clinically important? *Heart.* 2004; 90: 9-12.
14. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial

- infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010; 9: 54-5.
15. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
 16. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
 17. Repaglinide [package insert] Princeton, NJ: Novo Nordisk A/S; 2010.
 18. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. α -Glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005; 28: 154-63.
 19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *Jama*. 2003; 290: 486-94.
 20. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004; 25: 10-6.
 21. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100: 1134-46.
 22. Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012; 34: 1247-58.
 23. Yanai H, Adachi H, Hamasaki H, et al. Effects of 6-month sitagliptin treatment on glucose and lipid metabolism, blood pressure, body weight and renal function in type 2 diabetic patients: a chart-based analysis. *J Clin Med Res*. 2012; 4: 251-8.
 24. Liu L, Liu J, Wong WT, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension*. 2012; 60: 833-41.
 25. Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. DPP-4 Inhibition by Sitagliptin Improves the Myocardial Response to Dobutamine Stress and Mitigates Stunning in a Pilot Study of Patients With Coronary Artery Disease / CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3: 195-201.
 26. Thiess HD, Gross L, Vallaster M, et al. Antidiabetic gliptins in combination with G-CSF enhances myocardial function and survival after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 3359-69.
 27. Thiess HD, Brenner C, Engelmann MG, et al. Safety and efficacy of SITAgliptin plus GRanulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from Acute Myocardial Infarction (SITAGRAMI-Trial)--rationale, design and first interim analysis. *Int J Cardiol*. 2010; 145: 282-4.

28. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2013; 369: 1327-35.
29. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1317-26.
30. McMurray JJV et al. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes trial (VIVID). ESC 2013, poster presentation.
31. Crajinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2011; 301: F355-F63.
32. Hirata K, Kume S, Araki S, et al. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. *Biochem Biophys Res Comm*. 2009; 380: 44–9.
33. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014; 64: 731-7.
34. Bernink FJ, Timmers L, Diamant M, et al. Effect of additional treatment with EXenatide in patients with an Acute Myocardial Infarction: the EXAMI study. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 289-90.
35. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 650-7.
36. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2217-24.
37. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8: 330-9.
38. Gore MO, McGuire DK. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res*. 2009; 6: 53-5.
39. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52: 2288-98.

MERJENJE KRVNEGA TLAKA – KOMU IN KDAJ?

Primož Dolenc

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

Uvod

V začetni diagnostiki bolnika s hipertenzijo je potrebno diagnozo hipertenzije potrditi, ugotoviti morebiten sekundarni vzrok hipertenzije, oceniti srčno-žilno tveganje, tarčne organe in spremljajoča klinična stanja. Zato potrebujemo meritve krvnega tlaka (KT), anamnezo, vključno z družinsko zgodovino, pregled bolnika, laboratorijske preiskave in morebitne nadaljnje diagnostične postopke.¹

Merjenje krvnega tlaka v ambulanti

V zadnjih letih se iz vsakdanje klinične rabe vse bolj umikajo živosrebrni sfigmomanometri, ki so dolga leta predstavljali zlati standard in so najnatančnejše naprave za neinvazivno merjenje KT. Namesto živosrebrnih vse bolj uporabljamo avskultacijske ali oscilometrične polavtomatske in avtomatske merilnike. Ti merilniki bi morali biti ocenjeni s standardiziranimi protokoli in njihovo natančnost bi morali preverjati redno s kalibracijami v tehničnih laboratorijih. Hibridni merilniki z elektronskimi pripomočki oponašajo delovanje živosrebrnih merilnikov.

Najustreznejša je meritev KT na nadlahti. Velikost gumijastega dela manšete bi morala biti ustrezna obsegu nadlahti. Navodila za merjenje KT v ambulanti so natančno opisana in omenjena v vseh svetovnih mednarodnih in narodnih smernicah.¹⁻³

Pri preiskovancu, ki je prvič v ambulanti, je treba KT izmeriti na obeh nadlahteh. Pri bolniku s hipertenzijo, ki je dobro urejena, je najdaljši ustrezen presledek in meritev KT v ambulanti eno leto, kar velja tudi za

preiskovance, ki nimajo ugotovljene hipertenzije. Ameriško združenje za srce priporoča spremljanje KT vsaj na vsaki dve leti po 20. letu starosti, če je KT optimalen.⁴ Delovna skupina za preventivne storitve v ZDA (U.S. Preventive Services Task Force) pripravlja raziskovalno nalogo o hipertenziji pri odraslih – njenem odkrivanju in spremljanju doma, ki naj bi odgovorila na nekaj zanimivih vprašanj:⁵

- ali presejanje na zvišan KT zmanjša srčno-žilno obolenost in smrtnost pri odraslih?
- kakšen je najboljši način za odkrivanje zvišanega KT pri odraslih v osnovnem zdravstvu?
- kako je najbolje potrditi hipertenzijo pri odraslih, ki imajo pri začetnem pregledu zvišan KT?
- kakšen je klinično primeren interval za ponoven pregled preiskovancev, ki so sodelovali v presejanju in imeli normalen KT?
- kakšni so neželeni učinki presejanja na zvišan KT pri odraslih?

Pri bolnikih, ki so v diagnostičnih postopkih, so ustrezne meritve ob vsakem pregledu v ambulanti, njihova pogostnost pa je odvisna od zdravnikove klinične presoje - diagnostika hipertenzije pri visokih vrednostih KT poteka hitreje kot pri blago ali le mejno zvišanih vrednostih – v dnevih do nekaj tednih, ali celo mesecih.¹ Pri bolniku, ki smo ga začeli zdraviti zaradi hipertenzije, so smiselne redne mesečne kontrole dokler KT ni urejen.

Spremljanje krvnega tlaka izven ambulante

Poglavitna prednost spremljanja KT izven ambulante je veliko število meritev KT izven zdravstvenega okolja, kar predstavlja zanesljivejšo oceno dejanskega KT v primerjavi z meritvami v ambulanti. KT izven ambulante pogosto ocenjujemo s celodnevним spremljanjem KT (CSKT) ali merjenjem KT doma – običajno s samomeritvami. Indikacije za preiskavi so navedene v tabeli 1.^{1,3}

Tabela 1. Klinične indikacije za merjenje KT izven ambulate v diagnostične namene. KT – krvni tlak

klinične indikacije za merjenje KT doma ali celodnevno spremljanje KT
<ul style="list-style-type: none">• sum na hipertenzijo bele halje<ul style="list-style-type: none">○ hipertenzija stopnje 1 v ambulantni○ visok KT v ambulantni pri preiskovancih brez asimptomatske okvare organov in z nizkim srčnožilnim tveganjem• sum na prikrito hipertenzijo<ul style="list-style-type: none">○ visoko normalen KT v ambulantni○ normalen KT v ambulantni pri preiskovancih z asimptomatsko okvaro organov ali z visokim srčnožilnim tveganjem• ugotavljanje učinka bele halje pri bolnikih s hipertenzijo• precejšnja spremenljivost KT v ambulantni med enim ali pri več obiskih• hipotenzija: avtonomna, posturalna, postprandialna, med popoldanskim počitkom (siesto) ali ob zdravlilih• zvišan KT v ambulantni ali sum na preeklampsijo pri nosečnicah• ugotavljanje prave ali lažne odporne hipertenzije
posebne indikacije za celodnevno spremljanje KT
<ul style="list-style-type: none">• pomembno neujemanje KT v ambulantni in meritev doma• ocena upadanja KT ponoči• sum na hipertenzijo ponoči ali na odsotnost nočnega upadanja KT, npr. pri bolnikih z apnejo med spanjem, pri kronični bolezni ledvic ali sladkorni bolezni• ocena spremenljivosti KT

CSKT in merjenje KT doma lahko prikazujeta različne podatke o bolnikovem KT in srčno-žilnem tveganju, zato bi morali obe metodi imeti za dopolnilni in ne za med seboj konkurenčni ali izključujoči se. Ujemanje med CSKT in merjenjem KT doma je zadovoljivo do zmerno. KT v ambulantni je običajno višji kot pri CSKT ali merjenju KT doma. Razlika se povečuje z naraščanjem KT v ambulantni. Razmejitvene vrednosti KT za definicijo hipertenzije v ambulantni, pri merjenju KT doma in CSKT se razlikujejo (tabela 2).^{1,3}

Tabela 2. Definicija hipertenzije pri merjenju KT v ambulanti in izven nje. KT – krvni tlak

preiskava	sistolični KT (mm Hg)	diastolični KT (mm Hg)
KT v ambulanti	≥ 140	in/ali ≥ 90
celodnevno spremljanje KT		
podnevi (ali zbuženost)	≥ 135	in/ali ≥ 85
ponoči (ali spanje)	≥ 120	in/ali ≥ 70
24 ur	≥ 130	in/ali ≥ 80
merjenje KT doma	≥ 135	in/ali ≥ 85

Merjenje krvnega tlaka doma

Za diagnostično oceno ali ob spremembi zdravljenja priporočamo pred kontrolnim pregledom meritve KT vsak dan vsaj 3–4 dni, po možnosti pa 7 dni zaporedoma zjutraj in zvečer, po 2 zaporedni meritvi. Najmanjše možno število meritev za zanesljivo diagnostično oceno KT je 12, po priporočilu pa 24.^{6,7} Podobno kot pri merjenju KT v ambulanti naj bodo okoliščine meritev ustrezne. KT naj si preiskovanec izmeri v mirnem prostoru, naj bo v sedečem položaju z naslonjenim hrbtom in podprto roko, nogi neprekrizani, s stopali na tleh, po 5 minutah počitka. KT se izmeri 2-krat zaporedoma z 1–2 minutnim presledkom: vrednosti meritev se zabeleži takoj po meritvi v standardizirani dnevnik. Ker vrednosti KT, ki jih zabeleži bolnik, morda niso vedno zanesljive, se lahko dvomom izognemo z merilnikom, ki ima pomnilnik. Vrednost KT doma je povprečje opravljenih meritev, s tem da ne upoštevamo meritev prvega dne.⁶

V primerjavi s KT v ambulanti omogoča merjenje KT doma več meritev v več dnevih, ali celo v daljših obdobjih. Meritve so izmerjene v posameznikovem običajnem okolju. V primerjavi s celodnevnim spremljanjem KT meritve doma zagotavljajo meritve v daljšem časovnem obdobju in oceno spremenljivosti KT med dnevi. Metoda je cenejša, bolj dosegljiva in lažje ponovljiva. Bolniki, ki si redno spremljajo krvni tlak doma, imajo boljše urejeno hipertenzijo in tudi dolgoročno boljše sodelujejo

pri obravnavanju svoje bolezni. Posledica tega je tudi bolje urejen krvni tlak v populaciji.^{6,7}

Pri dobro urejenem krvnem tlaku ni enotnega mnenja, kakšna je najustreznejša pogostnost meritev doma – običajno priporočamo tehnično ustrezni dvojni meritvi enkrat tedensko do mesečno zjutraj in zvečer.^{6,7}

Kontraindikacija za merjenje KT doma z oscilometričnimi merilniki so aritmije (atrijska fibrilacija, številne ekstrasistole in pomembna bradikardija), v teh okoliščinah so ti merilniki lahko nezanesljivi. Novejši merilniki znajo zaznavati aritmije in bolnika nanje opozarjajo. Merjenje KT je nezaželeno pri bolnikih, ki si na osnovi meritev sami prirejajo shemo zdravljenja, ali pri tistih, kjer meritve povzročajo anksioznost ali obsedenost s samomeritvami.^{6,7}

Merjenje KT doma je primerno za dolgotrajno spremljanje KT pri bolnikih s hipertenzijo, med daljšimi obdobji, med kontrolnimi pregledi v ambulanti, posebej pri preiskovancih, ki imajo urejen KT. V primerjavi s CSKT meritve doma ne omogočajo ocene KT med običajnimi vsakodnevnimi dejavnostmi in med spanjem, ali ocene kratkotrajne spremenljivosti KT.⁶⁻⁸

Celodnevno spremljanje krvnega tlaka

CSKT bi v idealnih razmerah navezali vsakemu novo odkritemu bolniku z zvišanim KT v ambulanti,⁹ kar pa v praksi še nikjer ni dosegljivo. Širijo se tudi indikacije za preiskavo, ki pa so v veliki meri odvisne tudi od dostopnosti preiskave. Najpomembnejša indikacija za preiskavo je sum na hipertenzijo bele halje. CSKT je pomembno pri ocenjevanju stopnje hipertenzije v celotnem 24-urnem obdobju, za ugotavljanje hipertenzije ponoči, pri oceni obnašanja KT – neupadanja ponoči in ocene spremenljivosti KT zaradi okvare avtonomnega živčevja, z različnimi izračuni, kot so AASI (ambulatory arterial stiffness index – indeks arterijske togosti), ARV (average real variability – povprečna prava spremenljivost), drugimi metodami spremenljivosti KT. CSKT je posebej

primerna za začetno oceno, ker prikaže standardizirane in nepristranske podatke v 24 urah, brez potrebe po usposabljanju, spretnosti in predanosti preiskovanca, kar je potrebno pri merjenju KT doma.^{8,10}

V kolikor želimo CSKT ponavljati, je pogostnost ponovitev odvisna od kliničnih okoliščin – v 3 do 6 mesecih za potrditev diagnoze hipertenzije bele halje, v primeru pomembnih kliničnih okoliščin pa odvisno od zdravnikove presoje. Na ponavljanje preiskave glede na klinično presojo vplivajo dejavniki, kot so izrazita spremenljivost KT, neustrezne meritve KT v ambulanti, neprimeren odziv na zdravljenje, stopnja srčno-žilnega tveganja in zahteva po dobro urejeni hipertenziji tudi ponoči, npr. pri bolnikih s sladkorno ali ledvično boleznijo, oz. pri hudi srčno-žilni bolezni. Preiskavo najpogosteje ponavljamo pri mejnih izvidih prvega CSKT – za potrditev diagnoze hipertenzije bele halje ali prikrite hipertenzije, za oceno učinkovitosti antihipertenzivnega zdravljenja ali spremembe zdravljenja.^{8,10} CSKT je edina metoda za oceno KT med spanjem.^{1,8,10}

Pri hudi hipertenziji in ugotovljenih spremembah na organih, ko je potrebno KT hitro in učinkovito znižati, ali spreminjati shemo antihipertenzivnih zdravil, bodo morda potrebne pogoste ponovitve preiskave.¹⁰ Stroškovna učinkovitost CSKT se med državami močno razlikuje – je odvisna od zdravstvenega sistema. V nekaterih državah za preiskavo sploh ni povrnitve stroškov.¹⁰ Velika večina bolnikov s hipertenzijo se obravnava v osnovni zdravstveni oskrbi, tako da bi bilo ustrezno, da bi bila preiskava dosegljiva na nivoju splošne medicine, ali preko ustrezno organizirane diagnostike z napotitvami zdravnikov družinske medicine – v nekaterih državah preizkušajo različne načine, da bi bila preiskava čim lažje dosegljiva.

Zaključek

Meritve krvnega tlaka v ambulanti so še vedno osnova za odločanje o nadaljnjih postopkih pri obravnavanju hipertenzije. Z dodatnimi metodami

– meritvami KT doma, CSKT in samodejnimi meritvami KT v ambulanti bolj natančno ocenimo bolnikov krvni tlak in izboljšamo diagnostiko, spremljanje hipertenzije in sodelovanje bolnikov.

Literatura

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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 Hypertension* 2013, 31: 1281-357.
2. Accetto R, Brguljan Hitij J, Salobir B, Dolenc P, v imenu delovne skupine. Slovenske smernice za obravnavanje hipertenzije 2013. *Zdrav Vestn* 2014; 83: (v tisku).
3. Erhartič A, Dolenc P. Diagnostična obravnava bolnika s hipertenzijo. V: Dolenc P, (ur.). Zbornik XXII. strokovnega sestanka Sekcije za hipertenzijo. Ljubljana, 6. decembra 2013. Ljubljana: SZD, Sekcija za hipertenzijo, 2013: 9-17.
4. American Heart Association. Heart health screenings. Dosegljivo 19.11.2014 na: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Heart-Health-Screenings_UCM_428687_Article.jsp.
5. Anon. Draft Research Plan: Hypertension in Adults: Screening and Home Monitoring. U.S. Preventive Services Task Force. October 2014. Dosegljivo 15.11.2014 na: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/ResearchPlanDraft/hypertension-in-adults-screening-and-home-monitoring>.
6. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. 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 Hypertens* 2008; 26: 1505-26.
7. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al., on behalf of ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Human Hypertension* 2010; 24: 779-85.
8. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertension* 2013, 31: 1731-68.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127; 2011. Dosegljivo 15.11.2014 na: www.nice.org.uk/guidance/CG127.
10. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory Blood Pressure Measurement: What Is the International Consensus? *Hypertension* 2013; 62: 988-94.

PASTI PRI TOLMAČENJU STATISTIČNIH ANALIZ

Jaro Lajovic

ro sigma, raziskave in svetovanje, Topniška 45, 1000 Ljubljana

Uvod

Statistično vrednotenje podatkov in izsledkov je med temelji sodobne medicine, od raziskav do dokazno podprtega odločanja v praksi. A čeprav so zdravniki veliko v stiku z njo, marsikomu ostaja nedomača. Deloma zato, ker gradi na zahtevnih matematičnih izhodiščih – deloma pa tudi, ker jo po navadi srečujejo predstavljeno zelo tehnično in v podrobnostih, ob katerih umanjka širša slika.

Namen tega prispevka je osvežiti širšo sliko in opozoriti na nekatere zelo osnovne »pasti«, na katere lahko ob tem naletimo. V stroki se s statistiko srečamo bodisi kot raziskovalci bodisi kot uporabniki podatkov in informacij. Ta prikaz je pripravljen z mislijo na uporabnika in najosnovnejša vprašanja ob tehtanju strokovnih prispevkov (ne nazadnje pa tudi ob informacijah iz drugih medijev).

Zakaj sploh statistika? Odgovor je morda nekoliko presenetljiv: ker smo ljudje kognitivno slabo zmožni (intuitivnega) ocenjevanja verjetnosti in slučajnosti. Zato potrebujemo metode, ki pomagajo razločiti rezultate naključja od tistih, ki niso takšni.

Vzemimo vsem znan in preprost primer: primerjavo novega zdravila z doslej uporabljanim ali, še enostavneje, s placebom. Kako naj se prepričamo, katero je učinkovitejše – če sploh? Intuitivni odgovor je preprost: učinkovitejše je tisto, ki doseže boljši rezultat v skupini bolnikov. A kaj, če je opažena razlika posledica česa drugega? Ne zdravila, temveč naključnega spleta dejavnikov?

Izhodišča: vzorčenje, statistična značilnost, vrednost p

Nekje pri zgornjih vprašanih se v igro vplete statistika. Ta na podlagi določenih predpostavk olajša odločitev o naključnosti ali nenaključnosti rezultata – denimo boljšega antihipertenzivnega učinka novega zdravila. Znana formulacija »ugotovljena razlika je statistično značilna« pravzaprav pomeni, da dobljenih izidov ne kaže pripisati naključju, ampak učinku zdravljenja.

S tem smo se dotaknili statistične značilnosti. Pojdimo in medias res s še dvema pogostima vrednostma: stopnjo tveganja (ki jo označujemo z α) in vrednostjo p.

Stopnja tveganja je tista verjetnost, pod katero se nam dobljeni izid ne zdi več naključen. Njena izbira je arbitrarna, a zelo pogosto uporabljena vrednost α je 0,05. Ta pomeni, da kot nenaključne – in torej statistično značilne – obravnavamo rezultate, ki imajo manj kot 5 odstotno verjetnost, da so se pojavili po naključju.

Kako pa ugotovimo, kolikšna je dejansko ta verjetnost? Izraža jo vrednost p: ta je tista, na katero se opremo pri presoji, ali je dobljeni izid porodilo nekakšno »metanje kocke« ali pa je plod proučevanega dejavnika, v našem primeru zdravila.

Vrnimo se k primerjavi učinkovitosti zdravila in placeba. Denimo, da smo zajeli skupino 100 bolnikov, ki smo jih slučajno – kot z metom kovanca – razvrstili (»randomizirali«): 50 na jemanje prvega in 50 na jemanje drugega. Izhodiščna domneva (t. i. »ničelna hipoteza«) je vedno, da med zdravilom in placebom ni razlike. Vsem bolnikom na začetku in koncu obdobja raziskave izmerimo tlak in nato primerjamo spremembo pri prejemnikih zdravila in prejemnikih placeba.

Za preverjanje izhodiščne domneve, da razlike ni, uporabimo ustrezen statistični test. Z njim dobimo vrednost p. Vzemimo, da je bilo v našem primeru znižanje tlaka z zdravilom večje kot s placebom, vrednost p pa je

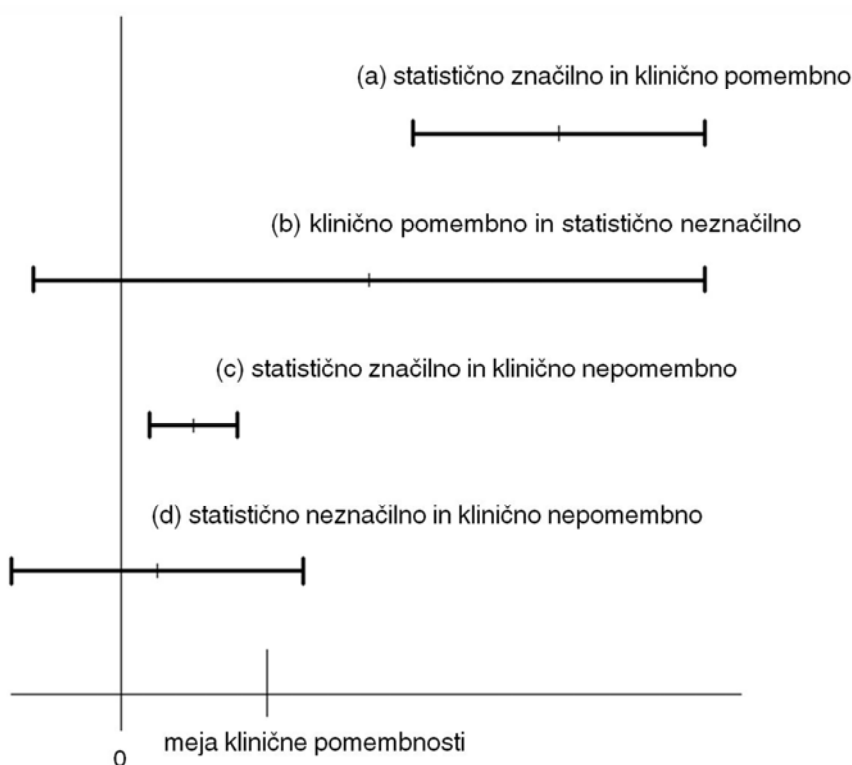
bila 0,01. Ker je to manj od izbrane α 0,05, je rezultat značilen; domnevo, da razlike ni, zavržemo in sklepamo, da je zdravilo učinkovitejše.

Seveda bi bil rezultat nekoliko drugačen, če bi namesto prvotnih 100 bolnikov vključili 100 povsem podobnih drugih. In drugačen, če bi vključili 100 tretjih ... in tako naprej. Stokrat ponovljena raziskava bi dala 100 (nekoliko) različnih rezultatov. Dobra novica je: če so bolniki razvrščeni slučajno, bodo vsi rezultati razmeroma blizu dejanski razliki med vplivom zdravila in placeba. Slučajna izbira pa omogoča posplošitev rezultatov na širok krog bolnikov. Zaradi tega je slučajna izbira tako pomembna: brez nje se lahko ujamemo v past, ki vodi do neutemeljenih ali nepravilnih zaključkov.

Do zdaj smo govorili le o primerjavi spremembe tlaka z zdravilom in placebo. A sprememba je ena sama vrednost (zato jo imenujemo »točkovna ocena«), za katero ne moremo vedeti, kako natančna je. Za oceno natančnosti točkovne ocene si pomagamo z razponom, imenovanim 95-odstotni interval zaupanja (95% IZ). Izračunamo ga iz razpršenosti rezultatov pri vseh bolnikih in števila bolnikov. Natančnost se povečuje s številom bolnikov (vendar ne linearno, temveč sorazmerno kvadratnemu korenu števila bolnikov). 95-odstotni interval zaupanja prikazuje meji, znotraj katerih bi bilo 95% rezultatov, če bi raziskavo izvedli 100-krat.

Praktični vidik teh nekoliko abstraktnih izhodišč je zelo uporabno orodje za vrednotenje rezultatov in izsledkov. Čeprav smo za primer uporabili preprosto razliko, dejstva o stopnji tveganja, vrednosti p , 95% IZ in statistični značilnosti veljajo širše, za celo vrsto pogostih statistik, kot so razmerje tveganj (»risk ratio«), razmerje obetov (»odds ratio«) ali razmerje ogroženosti (»hazard ratio«).

Doslej povedano strnjeno prikazuje slika 1, ki je nekakšen najosnovnejši smerokaz v zvezi z intervali zaupanja, statistično značilnostjo in klinično



Slika 1. Vsaka raziskava se lahko glede statistične značilnosti in klinične pomembnosti izide na enega od načinov, na sliki označenih od (a) do (d). Opomba: oznaka 0 na sliki velja, če opazujemo razliko; v primeru razmerij (razmerje tveganj, razmerje obetov ...) pomeni odsotnost razlik vrednost 1.

pomembnostjo ter prikazuje vse štiri možne izide neke raziskave. Kaže tudi razliko med statistično značilnostjo in klinično pomembnostjo, ki se je je treba zavedati, da bi se izognili zelo nevarni pasti njunega enačenja.

... in spremljajoče pasti

Pri vrednotenju je pozornost vedno treba najprej nameniti načinu izbire vzorca. Kot smo omenili, je slučajno vzorčenje temelj za ustreznost številnih statističnih testiranj in za možnost posploševanja. Takšno vzorčenje sicer marsikdaj ni mogoče (pogosto je tako npr. v epidemiologiji), zato so razvili načine za zmanjševanje te pomanjkljivosti,

od klasičnega uteževanja do sodobnih metod, kakršno je izračunavanje nagnjenosti (»propensity score«).

V zvezi z vzorčenjem je treba opozoriti še na »utvaro o številu bolnikov«. Velik, večji in še večji vzorec NE MOREJO odpraviti neprimerne izbire vzorca. Če je postopek izbire bolnikov neustrezen (npr. prikladnostno vzorčenje, glej v nadaljevanju), večanje vzorca ne pomaga, temveč le ponovi osnovno nepravilnost v večjem obsegu!¹

Statistična značilnost ni klinična pomembnost

To dejstvo je treba pogledati iz dveh zornih kotov. Prvič: majhne razlike med velikimi skupinami (t. j. vzorci s številnimi bolniki) so lahko statistično značilne, a klinično povsem nepomembne. Primer: dolgoročna raziskava 4.081 moških, ki so jemali gemfibrozil ali placebo,² je po 5 letih med prvimi ugotovila statistično značilno manj srčnih infarktov ($p < 0,02$). Toda vseh infarktov je bilo v skupini z gemfibrozilom le 6 in v kontrolni skupini le 10, tako da je znašalo absolutno zmanjšanje tveganja nepomembnih 0,2%. Primer ustreza zgledu (c) na sliki 1.

Drugič: drži tudi nasprotno – velike razlike med majhnimi skupinami so klinično lahko pomembne, statistično pa neznačilne. Če novo zdravilo uredi krvni tlak 4 od 5 bolnikov, staro pa 1 od 5 bolnikov, je to klinično pomembno, čeprav ni statistično značilno (zgled (b) na sliki 1).

Pomen vrednosti p

Absolutno vrednost p pogosto vrednotijo po načelu »nižja vrednost p – močnejši dokaz«. ³ Razprava o tem presega okvir prispevka. ⁴ Vsekakor pa je pri interpretaciji rezultatov umestno bolj zadržano stališče. To stališče pravi, da z izbrano stopnjo tveganja vnaprej izberemo, katere izide bomo vrednotili kot slučajne ali neslučajne. In če je na primer izbrana stopnja 0,05, mora biti sklep o značilnosti enak, najsi bo dejanski p 0,03, 0,01 ali 0,001. ⁵ Z drugimi besedami: nizke vrednosti p ne smemo enačiti z večjo prepričljivostjo rezultata.

Iz podobnega razloga posameznih vrednosti p ni mogoče primerjati med seboj. Zato ni pravilno izidov ene raziskave na podlagi vrednosti p ocenjevati za bolj ali manj značilne od izidov druge.⁵

Drobna in komaj opazna zanka, povezana z vrednostjo p , je tudi navedba: »... izid z novim zdravilom je številsko boljši kot s primerjalno učinkovino/placebom, a ni statistično značilen ...«. Ker neznačilne izide a priori obravnavamo kot plod naključja, je takšna navedba neumestna: ustreza lahko ali zgledu (b) ali (d) na sliki 1.

Večkratna testiranja

Široko dostopni statistični programi porajajo skušnjava po izvajanju številnih testiranj na kopici zbranih spremenljivk in/ali podskupin. Večkratna testiranja sicer niso problematična sama po sebi; še več, včasih lahko prinesejo nove vpogled v zbrane podatke. Toda na nepozornega pri tem preži velika past, povezana s stopnjo tveganja in vrednostjo p . Tej pasti se je vsekakor treba izogniti. V ta namen se je treba zavedati, da izbrana stopnja tveganja hkrati opredeljuje verjetnost, da bomo izhodiščno domnevo (»ni razlike«) zavrgli, čeprav razlike v resnici ni (in torej izhodiščna domneva drži). Pri $\alpha = 0,05$ obstaja možnost 1:20, da se zmotimo na ta način.

Kolikor več testiranj je narejenih, toliko bolj se ta možnost povečuje; če opravimo 10 testiranj, je pri $\alpha = 0,05$ že osemkrat večja (8:20) kot z enim samim testiranjem. Zato morajo biti v takšnih primerih uporabljeni postopki za korekcijo stopnje tveganja (npr. Bonferronijeva korekcija, ki je najbolj znana med njimi).

Intervali zaupanja

Ključni pomen intervalov zaupanja prikazuje že slika 1. Prikazano lahko ubesedimo tudi takole: Če raziskava prinese interval zaupanja, v katerem so vse vrednosti klinično pomembne, je zdravljenje skoraj zagotovo klinično učinkovito (a). Če ni klinično pomembna nobena vrednost v

intervalu zaupanja, zdravljenje skoraj gotovo ni učinkovito (c). In če je v klinično pomembnem območju le del vrednosti, raziskava najbrž ni vključila dovolj bolnikov (b).⁶

Kot smo omenili, imajo intervale zaupanja tudi druge statistike, ne le razlika sprememb, uporabljena za ilustracijo: imajo jih deleži, razmerja tveganj, razmerja obetov, razmerja ogroženosti in tako naprej. Na splošno velja: če 95% interval zaupanja za ocenjeno razliko ne vključuje 0, je rezultat značilen pri stopnji tveganja 0,05. Podobno velja za razmerja, le da je pri njih rezultat pri $\alpha = 0,05$ značilen, če 95% IZ ne vključuje 1.

Izbira vzorca

Zelo pogosta, a za nepozornega težko opazna past, je povezana z izbiro vzorca. Gre predvsem za t. i. prikladnostno vzorčenje (»convenience sampling«), ki zajema preiskovance iz najbolj dostopne populacije. Takšni vzorci niso reprezentativni, z njimi dobljeni izsledki pa niso posplošljivi. Prikladnostna vzorčenja so tipična v medijih, na primer anketiranje mimoidočih na cesti, toda enako velja za anketiranje bolnikov v ambulantnih čakalnicah z namenom oceniti mnenje vseh bolnikov.

Vsa statistična testiranja, zanesljivost točkovnih ocen in intervalov zaupanja temelji na slučajni izbiri vzorca. To omogoča oceno verjetnosti, ali so dobljeni izidi posledica naključnih dejavnikov ali ne, in navsezadnje, posploševanje ugotovitev. Če vzorčenje ni slučajno, vse to ni mogoče: točkovne ocene (povprečja, količniki ...) so negotove zaradi neocenljive pristranskosti, intervale zaupanja pa nimajo pravega pomena. Tako je izgubljena podlaga za pravilno statistično sklepanje. Če se temu pridruži še majhno število vključenih, pa so tako dobljeni rezultati popolnoma brez pomena. Največja s tem povezana težava pa je, da se lahko brez poznavanja ozadja zdijo celo uporabni.

Literatura

1. Freedman D, Pisani R, Purves R. Statistics. New York: Norton; 1998: 335.

2. Matthews JR, Matthews RW. Successful Scientific Writing. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014: 119-120. Dosegljivo 10.11.2014 s spletne strani: <http://www.ebooks.com/1775855/successful-scientific-writing/matthews-janice-r-matthews-robert-w/>
3. Konishi T. Appropriate Methodology of Statistical Tests According to Prior Probability and Required Objectivity. Dosegljivo 10.11.2014 s spletne strani: <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1104/1104.2424.pdf>
4. Johansson T. Hail the impossible: p-values, evidence, and likelihood. Scand J Psychol. 2011; 52: 113-25.
5. Good PI, Hardin JW. Common Errors in Statistics. Hoboken: Wiley; 2006: 110-2.
6. Lang T. Statistical Errors in Biomedical Research Articles. Croat Med J 2004; 45: 363.

BOLNIK S HIPERTENZIJO V PRAKSI OSEBNEGA ZDRAVNIKA

Davorina Petek

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani,

Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) je zelo razširjena bolezen in predstavlja pomemben dejavnik tveganja za bolezni srca in ožilja (BSO). Prevalenca se razlikuje glede na zajeto populacijo in naj bi bila v odrasli dobi v Severni Ameriki okrog 30%,^{1,2} v Evropi pa 44%.²

Bolniki z arterijsko hipertenzijo med vsemi kroničnimi bolniki najpogosteje obiskujejo svojega zdravnika. Urejenost boleznij je opredeljena v nacionalnih in mednarodnih smernicah in je dosežena z višino krvnega tlaka pod 140/90 mm Hg.^{3,4} Za nadzor nad hipertenzijo je potrebno zdravljenje, ki zajema ustrezne postopke in uspešen neposredni izid, ki predstavlja doseganje ciljnega krvnega tlaka in urejenost ostalih dejavnikov tveganja BSO ob dolgoročnem cilju preprečevanja obolevnosti in umrljivosti s strani BSO. V zadnjih desetletjih je v splošnem zdravljenje bolj uspešno, saj večji delež bolnikov s hipertenzijo dosega ciljne vrednosti kot v preteklosti. Po podatkih angleške raziskave je doseglo ciljni krvni tlak 63% vseh zdravljenih bolnikov, kar je enkrat več kot v začetku opazovanega obdobja pred 17 leti. V celotni populaciji, ki je glede na kriterije raziskave imela hipertenzijo, pa je bil krvni tlak urejen le v 37%.⁵ Torej je imelo velik del zdravljenih bolnikov urejen krvni tlak, še vedno pa določen delež bolnikov s hipertenzijo sploh ni bil zdravljen, oziroma diagnoza hipertenzije ni bila ustrezno postavljena. V ZDA prav tako navajajo porast urejenosti krvnega tlaka pri zdravljenih bolnikih s

hipertenzijo, in sicer s 27,3% na 50,1%.⁶ V tej raziskavi pa je porasel tudi delež bolnikov s hipertenzijo, ki se zdravi, in sicer na 72,5%.⁶

Diagnostika, zdravljenje in cilji zdravljenja so pri hipertenziji jasno postavljeni. Cilja sta zmanjšanje srčno-žilne in ledvične obolevnosti in umrljivosti. Vendar se pri obravnavi nekaterih skupin bolnikov pogosteje srečujemo s težavami. V prispevku bom razpravljala o dveh skupinah bolnikov, kjer se družinski zdravniki srečujemo z nekaterimi dilemami pri obravnavi.

Starostniki in hipertenzija

Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije so starejši ljudje tisti, ki so stari 65 let ali več. Vendar starejša populacija ne predstavlja enotne skupine. Ob podaljšanju življenjske dobe se je pokazalo, da so razlike v tej kategoriji precejšnje in lahko govorimo o starejšem človeku, starem nad 65 let, visoki starosti 76–90 let in zelo visoki nad 90 let. To je arbitrarna delitev, ki ne upošteva razlik v vitalnosti, funkcionalnem in zdravstvenem stanju posameznikov, ki so prav v pozni starosti zelo velike.

Krvni tlak s starostjo narašča, prav tako prevalenca hipertenzije in je ocenjena na 67% v starosti nad 60 let. Pri starejših se zaradi ateroskleroze žil pojavi predvsem izolirana sistolična hipertenzija, medtem ko je diastolični krvni tlak v mejah normale ali celo nizek, kar je značilno za obdobje po 60. letu.

Dejavniki, povezani s povišanim sistoličnim tlakom, so še povečana občutljivost za sol, povečana aktivnost simpatikusa in sočasne bolezni, predvsem bolezni ledvic in debelost. Ob postavljanju diagnoze AH pri starostniku je treba izključiti hipertenzijo bele halje, ki je v starosti pogostejša. Zato so priporočljive domače meritve ali 24-urno merjenje krvnega tlaka.

Znano je, da prenizek krvni tlak pri starostnikih lahko vodi do hipoperfuzije organov in povečane umrljivosti. Več raziskav je dokazalo U ali J krivuljo umrljivosti pri visokih in nizkih vrednostih krvnega tlaka za starostnike. V raziskavah je "idealna" vrednost krvnega tlaka različna, največkrat se pri starostnikih nad 85 ali 80 let omenja sistolični tlak okrog 150 mm Hg⁷ ali 160 mm Hg.^{3,8}

Kljub visoki prevalenci hipertenzije so starostniki le redko vključeni v raziskave. Mnoge odločitve v zvezi z zdravljenjem so individualne in prav pri tej skupini bolnikov največkrat odstopamo od smernic, ki so velikokrat manj ustrezne prav zaradi pomanjkanja dokazov iz raziskav. Ker gre za populacijo, ki je glede zdravja zelo heterogena, se moramo odločiti, ali je pred nami krhki starostnik. Ta izraz temelji na oceni funkcionalnega in zdravstvenega stanja bolnika. Funkcionalna ocena predstavlja: stanje vida in sluha, funkcionalnost rok, zmožnost hoje, prehranjenost, kognitivno ohranjenost, depresijo, zmožnost za dnevne aktivnosti in trdnost/obsežnost socialne mreže. Zdravstvena ocena je odvisna od tega, ali ima naš bolnik številne kronične bolezni in množico zdravil. Glede na to, kakšnega starostnika imamo pred sabo, se lažje odločamo za utemeljen individualni pristop k zdravljenju. Posebne nevarnosti zdravljenja hipertenzije v starosti so:

- poudarjeni neželeni učinki zdravil in njihova nevarnost
- polifarmacija in interakcije
- ortostatska hipotenzija z nevarnostjo padcev in zlomov
- slaba aderenza (spominske motnje).

Priporočila glede življenjskega sloga so smiselna. Tudi starostnikom priporočamo zdravo prehrano, gibanje in omejitev soli. Vendar zdrav življenjski slog omejujejo razne pogoste bolezni, predvsem artroze in težave z gibalni, ki onemogočajo telesno aktivnost. Izbira zdravila je odvisna tudi od sočasnih bolezni, pomembno pa je predvsem znižati krvni tlak.

Glede na dokaze bi lahko zaključili: pri starejših, vendar tistih pod 80 let, je ciljni krvni tlak pod 140 mm Hg, če so dobrega telesnega zdravja. Pri starejših nad 80 let je priporočljiv ciljni tlak 140–150 mm Hg, če so v dobri psihofizični kondiciji. Zdravljenje pa se začne, če je sistolični krvni tlak nad 160 mm Hg. Pri krhkih starostnikih je potreba posebna previdnost pri uvedbi in vodenju zdravljenja, da ne naredimo več škode kot koristi. To posebej velja za tiste, ki do te starosti niso bili zdravljeni za AH.

Raziskava o tem, kako/kdaj se zdravniki primarnega nivoja odločajo za zdravljenje AH je pokazala, da zdravniki uvedejo zdravila pri višjih vrednostih krvnega tlaka kot so priporočene v smernicah, kar velja posebej za starejšo populacijo, kjer se le 25% zdravnikov odloči za zdravljenje, če je sistolični krvni tlak pod 160 mm Hg. Nekoliko prej se odločijo pri mlajših pod 60 let.⁹

Zdravniki družinske medicine se pri zdravljenju starostnikov s hipertenzijo srečujemo z več problemi:

- število starostnikov, ki so multimorbidni in kjer je obravnava tudi časovno zahtevnejša, je v izrednem porastu
- problem številnih sočasnih bolezni in jemanja številnih zdravil
- AH je pogosto le ena bolezen, ki je del celovite obravnave takega starostnika
- kazalniki kakovosti, ki smo jih postavili v referenčnih ambulantah, so določeni tako, da ne upoštevajo starosti. Eden od njih je doseganje ciljne vrednosti krvnega tlaka, pod 140/90 mm Hg
- veliko starostnikov potrebuje antikoagulacijsko terapijo – ali je pri uvedbi problem, če ima starostnik občasne visoke skoke krvnega tlaka?
- ali je priporočljivo napisati ciljni krvni tlak v kartoteko?

Mlajši odrasel/zdrav z arterijsko hipertenzijo

Po podatkih ameriške raziskave je bila urejenost krvnega tlaka v skupini mlajših odraslih v starosti 18 do 39 let slabša kot v skupini srednje starih (40–59 let) in starejših (60 let ali več).⁶ Kljub temu je bilo v raziskavi

opaziti, da je delež zdravljenih bolnikov hipertenzijo in tistih z urejeno hipertenzijo tudi v mlajši skupini v času trajanja raziskave porasel.

Pokazalo se je tudi, da ljudje v tej starostni skupini pogosto niso sprejeli, da imajo hipertenzijo. Nekaterim, posebej mlajšim bolnikom, se je težko sprijazniti, da imajo kronično bolezen, da zdravje ni več popolno in da potrebujejo redno terapijo, kontrole, samomeritve, spremembe v življenju. Ker arterijska hipertenzija največkrat nima znakov, težko verjamejo, da je vse to res potrebno. Imajo druge prioritete v življenju, saj so v obdobju vzpona v poklicu, v obdobju intenzivnega družinskega življenja in izpostavljeni zahtevi po omogočanju socialne varnosti sebi in družini. Prav v tej skupini je pomembna vloga primarnega zdravstva, saj mlajši ljudje le redko hodijo v specialistične ambulante, ampak se zaradi manjših zdravstvenih problemov zdravijo pri osebnem zdravniku.

Verjetnost pravočasne postavitve diagnoze hipertenzije je v mlajših starostnih skupinah nad 18 let manjša kot v starejših. V raziskavi Johnsonove je bila diagnoza hipertenzije pri tistih, ki so zanjo izpolnjevali kriterije, postavljena v mlajši skupini pri 56% preiskovancev, v skupini oseb nad 40 let pa pri 70% preiskovancev. 18–30-letniki so imeli postavljeno diagnozo za 33% počasneje kot odrasli nad 60 let.¹⁰ Zakaj ostane 40% mladih bolnikov s hipertenzijo brez diagnoze/zdravljenja? Za odkrivanje hipertenzije je bilo posebej pomembno dobro in dostopno primarno zdravstvo in sposobnost komunikacije. Izvajalci navajajo kot poglobitve razloge nezadostne postavitve diagnoze pomanjkanje časa in individualni pristop k obravnavi bolnikov. Pri mladih postavljajo višjo mejo krvnega tlaka za diagnozo hipertenzije in zdravljenje.¹⁰ Posebej dolg je čas do začetka zdravljenja pri mladih z občasno normalnim krvnim tlakom. Zato moramo tako variabilnost krvnega tlaka posebej skrbno preveriti z meritvami izven ambulante, bodisi s 24-urnim merjenjem ali pa s samomeritvami.

Cochrane skupina je naredila sistematično analizo raziskav zdravljenja mlajših zdravih bolnikov s hipertenzijo (brez BSO) z blago hipertenzijo 140–159/90–99 mm Hg. Ugotovili so, da umrljivost in število srčno-žilnih dogodkov v nezdravljeni skupini nista bila povečana v primerjavi z zdravljeno skupino. Razen tega je 9% ljudi prenehalo jemati zdravila zaradi neželenih učinkov. V tej populaciji je potrebnih več raziskav, da se ugotovi, če koristi zdravljenja zares presegajo morebitno škodo.¹¹

Izolirana sistolična hipertenzija je znana predvsem v skupini starejših, vendar jo opazamo tudi pri mlajših. Mehanizem nastanka je drugačen kot pri starejših. Povezana je s kajenjem, moškim spolom, nižjo izobrazbo, predvsem pa z debelostjo.¹² Vse to pomeni, da je sprememba življenjskega sloga najpomembnejši ukrep za preprečevanje te vrste hipertenzije in za uspešno zdravljenje.

Po nekaterih raziskavah pa je povišan diastolični krvni tlak bolj povezan s povišano umrljivostjo kot sistolični, s pragom okrog 90 mm Hg. Tudi v ambulantah družinske medicine opazamo izoliran povišan diastolični krvni tlak pri mladih bolnikih s hipertenzijo. Trdnih dokazov, ki bi govorili v prid zdravljenja še ni, vendar pa se zdi zdravljenje z zdravili smiselno, posebej, če so pridruženi tudi drugi dejavniki tveganja.¹³

Problemi pri obravnavi mlajših bolnikov s hipertenzijo:

- ali je res esencialna hipertenzija? Ali potrebujejo diagnostiko pri specialistu za hipertenzijo?
- kako je z intenzivno športno aktivnostjo (tekeli bi mali maraton). Ali ga pred ukvarjanjem s športom napotimo npr. na obremenitveno testiranje?
- kdaj uvesti terapijo?
- kaj storiti, če ima skoke krvnega tlaka
- kaj pa stres?

Literatura

1. Crim MT, Yoon SS, Ortiz E, Wall HK, Schober S, Gillespie C, et al. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 343-51.
2. Wolf-Maier K1, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013; 31: 1281-357.
4. Accetto R, Blinc A, Brguljan Hitij J, Cevc M, Čegovnik B, Dolenc P, et al. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
5. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014; 383:1912-9.
6. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303: 2043-50.
7. Denker MG, Cohen DL. What is an appropriate blood pressure goal for the elderly: review of recent studies and practical recommendations. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 1505-17.
8. Molander L1, Lövheim H, Norman T, Nordström P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1853-9.
9. Hyman DJ, Pavlik VN. Self-reported Hypertension Treatment Practices Among Primary Care Physicians Blood Pressure Thresholds, Drug Choices, and the Role of Guidelines and Evidence-Based Medicine. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2281-6.
10. Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, Schumacher JR, Palta M, Pandhi N, et al. Undiagnosed hypertension among young adults with regular primary care use. *J Hypertens* 2014; 32: 65-74.
11. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD006742.
12. Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, Piskering TG. Prevalence and Determinants of Isolated Systolic Hypertension among Young Adults: the 1999 – 2004 U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Hypertens* 2010; 28: 15-23.
13. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011; 342: d643.473.

NAPOTITVE BOLNIKOV Z ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Marija Petek Šter

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani,

Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana in

Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, 8210 Trebnje

Uvod

Bolniki z arterijsko hipertenzijo predstavljajo najštevilčnejšo skupino bolnikov v ambulantah zdravnika družinske medicine, saj ima vsak peti obiskovalec ambulante družinske medicine arterijsko hipertenzijo.¹ Arterijska hipertenzija pa se ob svoji veliki pogostnosti najpogosteje med vsemi kroničnimi stanji pojavlja sočasno z drugimi kroničnimi boleznimi, pogosto nastopa v kombinaciji z ostalimi dejavniki tveganja za bolezni srca in ožilja, kot so sladkorna bolezen in dislipidemija, v starajoči se populaciji pa se jim pridružijo tudi bolezni gibal, kot posledica obrabe.^{2,3}

Primarni cilj zdravljenja bolnikov z arterijsko hipertenzijo je doseči zmanjšanje srčno-žilne ter ledvično-žilne obolevnosti in umrljivosti z nadzorom krvnega tlaka in ostalih dejavnikov tveganja,^{4,5} da bi preprečili zaplete, kot so:

- srčno-žilne bolezni z ishemično boleznijo srca, možgansko-žilno boleznijo, ledvično-žilno ter periferno arterijsko okluzivno boleznijo,
- hipertenzivno okvaro srca, ki ob dilataciji atrijskih vodov vodi v pojav atrijske fibrilacije ter je najpogostejši vzrok za pojav srčnega popuščanja,
- drugi zapleti povezani z arterijsko hipertenzijo ali njenim zdravljenjem, oziroma zdravljenjem spremljajočih stanj – npr. poslabšanje ledvičnega delovanja ali pojav srčnega popuščanja ob sočasni uporabi nesteroidnih antirevmatikov (NSAR).

V prispevku bo prikazano, kaj naj zdravnik družinske medicine stori v primerih, ko ima pred seboj bolnika z arterijsko hipertenzijo, kjer krvni tlak ni dobro nadzorovan, oziroma ima bolnik zaplete hipertenzije.

Bolnik z nenadzorovanim krvnim tlakom v ambulanti zdravnika družinske medicine

Včasih po uvedbi zdravljenja arterijske hipertenzije, kljub našim prizadevanjem in ukrepanju v skladu s priporočili smernic, bolnikov krvni tlak ostaja visok. Takrat se nam zastavijo naslednja vprašanja:

- ali ima bolnik v resnici slabo nadzorovan krvni tlak ali pa gre zgolj za učinek bele halje?
- ali je razlog za slab nadzor krvnega tlaka bolnikovo nesodelovanje v procesu zdravljenja?
- ali bolnik jemlje dodatna zdravila ali uživa substance, ki dvigujejo krvni tlak?
- ali imamo pred seboj res bolnika z esencialno arterijsko hipertenzijo, ali nismo morebiti spregledali ene od oblik sekundarne arterijske hipertenzije?
- ali ima bolnik z arterijsko hipertenzijo dodatne simptome in/ali znake, ki kažejo na prizadetost tarčnih organov oziroma prisotno srčno-žilno bolezen?

Ali je krvni tlak res slabo nadzorovan?

Meritve krvnega tlaka v ambulanti so le ena izmed oblik merjenja krvnega tlaka, ki imajo zaradi relativno pogosto prisotnega učinka bele halje (pri do 30% bolnikov) omejeno vrednost. Z domačimi meritvami krvnega tlaka, ki so tudi v našem okolju že močno razširjene,⁶ in če je potrebno še z 24-urnim neinvazivnim merjenjem krvnega tlaka, lahko bolj zanesljivo ocenimo dejansko vrednost krvnega tlaka.

Tudi 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka je sedaj mogoče izvesti v mnogih ambulantah družinske medicine, kar je preiskavo močno približalo bolnikom.^{7,8}

Ali bolnik sodeluje v procesu zdravljenja?

Stopnjo adherence pri zdravljenju z nefarmakološkimi ukrepi, kot zdravljenju z zdravili, preverjamo ob vsakem obisku v ambulanti. Pri preverjanju sodelovanja pri zdravljenju si pomagamo na sledeč način: Bolniku z naslednjimi besedami pritrdimo, da redno jemanje zdravil ni enostavno »Mora biti pa težko redno jemati vsa zdravila, ki jih imate predpisana.« ter v naslednjem stavku ne da bi bolnika, ki se mu verjetno kdaj zgodi, da zdravilo pozabi vzeti vprašamo: »Kako pogosto se vam zgodi, da zdravilo pozabite vzeti?«

Dva najpomembnejša razloga za slabo sodelovanje v procesu zdravljenja pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo sta:

- dvom o koristnosti jemanja zdravil
- prisotnost neželenih učinkov zdravil.

Prepoznavna razloga za slabo sodelovanje pri zdravljenju nam pomaga k ustreznem ukrepanju – npr. bolnik potrebuje več znanja o bolezni, ki ga lahko prejme pri diplomirani medicinski sestri v referenčni ambulanti, bolnikovo poročanje o neželenih učinkih zdravil, pa tudi če so le ti malo verjetno povezani z zdravilom, pa morajo zdravniku narekovati, da antihipertenzivno zdravila zamenja.⁹ Bolnika za sodelovanje pri zdravljenju spodbujamo z uporabo tehnik za motivacijo pri zdravljenju.¹⁰

Ali bolnik jemlje dodatna zdravila (substance)?

Prav tako je preverjanje jemanja dodatnih zdravil (npr. nesteroidnih antirevmatikov – NSAR, kortikosteroidov, oralnih kontraceptivov), tudi tistih, ki jih bolniki kupujejo v lekarni ter jemanje substanc (v našem kulturnem okolju gre pogosto za škodljivo pitje alkohola) naloga zdravnika ob vsakem obisku bolnika z arterijsko hipertenzijo v ambulanti.

Na vprašanje o jemanju zdravil brez recepta bodo bolniki verjetno brez zadržkov odgovorili, na vprašanje o uživanju alkohola, pa bolniki, ki tvegano ali škodljivo uživajo alkohol, oziroma so od alkohola odvisni, ne

odgovorijo po pravici. Pri razjasnitvi vprašanja nam pomagata heteroanamneza in laboratorijske preiskave, kot so jetrni testi ter določitev volumna eritrocitov,¹¹ medtem ko samoplačniške preiskave CDT v ambulanti družinske medicine redko uporabljamo za oceno količine zaužitega alkohola, čeprav je specifičnost preiskave zelo visoka.¹²

Ali ima bolnik morebiti sekundarno arterijsko hipertenzijo?

Če smo preverili in izključili zgoraj navedene možnosti za slabo nadzorovan krvni tlak, se vprašamo, če je slabo nadzorovan krvni tlak posledica sekundarne arterijske hipertenzije, ki je med bolniki z odporno hipertenzijo bistveno pogostejša, kot v celotni populaciji bolnikov s hipertenzijo, kjer njen delež ne presega 10%. Vprašanje o možnosti sekundarne arterijske hipertenzije postane umestno predvsem, ko imamo pred seboj bolnika, ki ga zdravimo z kombinacijo treh antihipertenzivnih zdravil v optimalnih odmerkih, med katerimi je eno zdravilo diuretik – ko gre za tako imenovano odporno hipertenzijo.^{4,5}

Možnost sekundarne arterijske hipertenzije preverimo z anamnezo, kliničnim pregledom in nekaterimi v ambulanti družinske medicine izvedljivimi dodatnimi preiskavami. V anamnezi ponovno preverimo:

- družinsko anamnezo (npr. policistična bolezen ledvic v družini)
- prisotnost simptomov ledvične bolezni (vnetja sečil, hematurija, zloraba analgetikov)
- prisotnost napadov znojenja, glavobolov, anksioznosti in palpitacij (feokromocitom)
- obdobja mišične oslabelosti in tetanij (hiperaldosteronizem)
- simptomi ščitnične bolezni (tako hipertiroze, kot hipotiroze).

V kliničnem pregledu odraslega bolnika z arterijsko hipertenzijo ob sumu na morebitno sekundarno arterijsko hipertenzijo smo pozorni predvsem na naslednje znake:

- izgled Cushingovega sindroma
- kožne spremembe nevromatatoze (feokromocitom)
- palpacijo povečane ledvice (policistična ledvica)
- šum nad ledvično arterijo (renovaskularna hipertenzija)

- klinične znake pri hipotirozi ali hipertirozi.

Ob kliničnem sumu na sekundarno arterijsko hipertenzijo lahko določene diagnostične preiskave naredimo že v ambulanti družinske medicine, kot na primer:^{5,13}

- ponovimo laboratorijske preiskave minimalnega diagnostičnega programa ob sumu na ledvični vzrok sekundarne hipertenzije (poslabšanje delovanja ledvične funkcije ocenjena z glomerularno filtracijo (oGF), pregled urina s sedimentom: proteinurija, hematurija, levkociturija) ali prisotnost hiperaldosteronizma: nizke vrednosti kalija, predvsem pri bolnikih, ki ne prejemajo diuretikov (vendar tudi pri tistih, ki jemljejo diuretike)
- določitev TSH ob sumu na bolezen ščitnice
- določitev nivoja kateholaminov v urinu v primeru suma na feokromocitom
- ultrazvok abdomna za oceno stanja ledvic (velike cistično spremenjene ledvice kot del cistične bolezni ledvic, velikost ledvic – razlika v velikosti med levo in desno ledvico, ki je večja kot 1,5 cm nas lahko usmeri k iskanju renovaskularne hipertenzije) in nadledvične žleze (tumor nadledvičnice kot vzrok primarnega hiperaldosteronizma).

Ali ima bolnik simptome in/ali znake, ki kažejo na prizadetost tarčnih organov ali zaplete hipertenzije?

Bolnika z arterijsko hipertenzijo je potrebno ob vsakem kontrolnem pregledu povprašati po morebitnih simptomih, ki govorijo o zapletih hipertenzije:^{5,13}

- ishemična bolezen srca: bolečina v prsih, ki je po karakterju pekoča, tiščoča, vezana na napor in se z položajem telesa ali dihanja ne spreminja
- možgansko-žilna bolezen: simptomi, kot so prehodne ali še prisotne motnje govora, ohromelost mišic obraza in/ali udov
- periferna arterijska okluzivna bolezen: bolečine v mečih ob hoji, ki bolnika ustavijo in mu šele po počitku omogočajo nadaljevanje poti
- srčno popuščanje: pojav dispneje ob manjšem naporu kot običajno ali v mirovanju, otekanje nog, pridobivanje na telesni teži in obsegu pasu, ki ni povezano z pozitivno energetske bilanco

- novo nastala motnja ritma: palpitacije, predvsem, če gre za nereden in hiter srčni utrip, ki bolniku daje občutek hitrejše utrudljivosti ob naporu.

Glede na prisotne simptome, ki bi lahko kazali na zaplete hipertenzije, s kliničnim pregledom ter dodatnimi preiskavami poizkušamo objektivizirati bolnikove pritožbe. V potrjevanju zapletov arterijske hipertenzije si v ambulanti zdravnika družinske medicine lahko pomagamo z naslednjimi preiskavami:¹³

- EKG: za ugotavljanje dilatacije atrijske in hipertrofije levega prekata, ishemije srčne mišice ter motenj ritma. Ugotovljene nenormalnosti predstavljajo indikacijo za nadaljnjo diagnostiko na specialističnem nivoju
- Doppler spodnjih okončin: Za ugotavljanje stanja prekrvavitve spodnjih udov pri bolnikih, kjer perifernih pulzov ne tipljemo. Patološke vrednosti gleženjskega indeksa manj kot 0,90 in za bolnika omejujoče kratka klavdikacijska razdalja predstavljajo indikacijo za nadaljnjo diagnostiko na specialističnem nivoju.¹³

Indikacije za napotitev k specialistu ali v bolnišnico

Napotitve delimo na nujne, v primeru, ko je bolnikovo življenje in zdravje ogroženo ter ne-nujne napotitve, v primerih, ko je potrebna nadaljnja diagnostika in zdravljenje, ki ga v ambulanti družinske medicine ne moremo zagotoviti.¹⁴

Ne-nujne napotitve

V primeru bolnikov z arterijsko hipertenzijo sta glavna vzroka za napotitev:¹³

- **odporna arterijska hipertenzija**, ko bolniku v šestih mesecih zdravljenja z kombinacijo treh zdravil v optimalnih odmerkih ne uspemo normalizirati krvnega tlaka, saj obstaja možnost spregledane sekundarne arterijske hipertenzije. Pred opredelitvijo hipertenzije kot »odporne« je potrebno v ambulanti družinske medicine izključiti morebiten učinek bele halje, preveriti sodelovanje pri zdravljenju ter opraviti preiskave, ki so nam na voljo za opredelitev hipertenzije in njenega vzroka (kot je opisano zgoraj). Bolnika je smiselno napotiti k

specialistu za hipertenzijo oziroma specialistu specialnosti, na področju katerega ugotavljamo odstopanja (npr. tirologu v primeru patološkega delovanja ščitnice, endokrinologu v primeru utemeljenega suma na feokromocitom)

- **ugotovljeni zapleti arterijske hipertenzije, oziroma podan sum na zaplete arterijske hipertenzije ali prizadetosti organov v sklopu hipertenzije.**

K specialistu (oziroma na nadaljnje diagnostične preiskave, ki se izvajajo na specialističnem nivoju, kar je odvisno tudi od organizacije dela v lokalnem okolju ter od veščin zdravnika družinske medicine za vodenje bolnika z zapleti hipertenzije) je potrebno napotiti tudi bolnike, kjer smo z anamnezo, kliničnim pregledom in družinskemu zdravniku dostopnimi preiskavami ugotovili ali postavili utemeljen sum na zaplete hipertenzije.

Nekaj primerov smiselnih napotitev so:

- h kardiologu ali na obremenitveno testiranje ob sumu na ishemično bolezen srca¹⁵
- h kardiologu ali na ultrazvok srca ob srčnem popuščanju, novoodkriti atrijski fibrilaciji, ali v EKG ugotovljeni hipertrofiji levega prekata¹⁶
- v antikoagulacijsko ambulantno (večinoma dostopna na primarnem nivoju) v primeru kronične ali paroksizmalne atrijske fibrilacije
- k nefrologu v primeru hitrega nepojasnjene slabšanja delovanja ledvic, nepojasnjene proteinurije, večje kot 1 g/dan pri bolniku z arterijsko hipertenzijo brez sladkorne bolezni, proteinurije in/ali eritrociturije, ki ni urološkega vzroka, ob sumu na stenozo ledvične arterije ali postopnem slabšanju delovanja ledvic z ledvično okvaro in kronično ledvično boleznijo IV. stopnje (oGF 15-29 mL/min/1,73 m²)^{17,18}
- k angiologu (žilnemu kirurgu) v primeru simptomatike periferne žilne bolezni ali prizadetosti velikih arterij¹⁹
- k nevrologu ob ugotovljeni nevrološki simptomatiki ali anamnezi, ki bi lahko nakazovala prehodno nevrološko simptomatiko
- k okulistu pri bolnikih z hudo arterijsko hipertenzijo, kjer obstaja možnost maligne arterijske hipertenzije^{4,5}

Nujne napotitve

Nujna in zelo nujna stanja pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, ki zahtevajo prepoznavo in takojšnje ukrepanje in nujno napotitev so naslednja:^{4,5,13}

- maligna arterijska hipertenzija (ki jo opredeljujejo maligne spremembe na očesnem ozadju)
- možganskožilni vzroki: hipertenzivna encefalopatija, akutna možganska kap, subarahnoidalna ali znotrajmožganska krvavitev
- kardialni vzroki: disekcija aorte, pljučni edem, akutni koronarni sindrom
- ledvični vzroki: akutni glomerulonefritis, druge vrste akutne ledvične odpovedi, zapleti po presaditvi ledvice
- stanja, povezana s prebitkom kateholaminov: feokromocitom, interakcije zdravil z zaviralci inhibitorjev mono-amino oksidaze, odtegnitvena hipertenzija.

Zaključek

Večino bolnikov z arterijsko hipertenzijo lahko uspešno zdravimo zdravniki družinske medicine, upoštevajoč mednarodne in nacionalne smernice za obravnavo bolnikov z arterijsko hipertenzijo.²⁰ Dolgotrajen odnos z bolnikom nam omogoča lažje prepoznavanje in ukrepanje ob slabem sodelovanju pri zdravljenju z zdravili in nezdravem življenjskem slogu, vse večja dostopnost metod za merjenje krvnega tlaka izven ambulate (domače meritve krvnega tlaka, 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka), pa tudi omogoča, da je naša ocena dejanskih vrednosti krvnega tlaka zanesljiva. V primerih, ko pa z osnovnimi in na nivoju zdravnika družinske medicine izvedljivimi preiskavami ne moremo oceniti, ali ni morebiti v ozadju neurejenega krvnega tlaka sekundarna arterijska hipertenzija, ali ko se srečujemo z bolnikom, ki potrebuje nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje zapletov hipertenzije, pa je v zagotavljanju kakovostne obravnave bolnikov nujno sodelovanje s kliničnimi specialisti. Z dobrim timskim delom, v katerega se ob bolniku in zdravniku družinske medicine vključuje diplomirana medicinska sestra v referenčni ambulanti, in če je potrebno različni klinični specialisti in ostali sodelavci, lahko v

prihodnje pričakujemo nadaljnje zmanjševanje posledic bolezni srca in ožilja v populaciji bolnikov z arterijsko hipertenzijo.

Literatura

1. Švab I, Petek Šter M, Kersnik J, Živčec Kalan G, Car J. Presečna študija o delu zdravnikov splošne medicine v Sloveniji. *Zdrav Var* 2005; 44: 183-92.
2. Kadam UT, Uttley J, Jones PW. Chronic disease multimorbidity transitions across healthcare interface and associated costs: a clinical-linkage database study. *BMJ Open* 2013; 3:e003109. doi:10.1136/bmjopen-2013-003109.
3. Islami MM, Valdera JM, Yen L, Dawda P, Jowsy T, McRea IS. Multimorbidity and Comorbidity of Chronic Diseases among the Senior Australians: Prevalence and Patterns. *PLOS one*; 2014; 9: e83783.
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. 2013 ESH/ECS 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 (ECS). *Eur Heart J* 2013. Doi: 10.1093/eurheartj/eh151.
6. Petek Šter M, Švab I, Klančič D. Proportion and characteristics of patients who measure their blood pressure at home: nationwide survey in Slovenia. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2009; 137: 52-7.
7. Petek Šter M. 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka v ambulanti družinske medicine. V: Petek D, Kopčavar Guček N, ur. *Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini: (nevrologija, interna medicina, psihiatrija, delavnice)*. Zbornik predavanj: 34. srečanje delovnih skupin, Ljubljana, 23.-24.5.2008. *Družinska medicina, Suppl*, 2008, 6, 2). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine: Zavod za razvoj družinske medicine, 2008; 6 (suppl. 2): 11-6.
8. Petek Šter M, Kersnik J. Vpliv 24-urnega neinvazivnega merjenja krvnega tlaka na obravnavo bolnikov z arterijsko hipertenzijo v družinski medicini. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 295-301.
9. Petek Šter M. Vodenje in motivacija bolnikov s hipertenzijo. V: Dolenc P, ur. *Zbornik*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za hipertenzijo, 2013, 57-65.
10. Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ* 2010; 340: 1242-5.
11. Mundle G, Ackermann K, Munkes J, Steinle D, Mann K. Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume. *Alcohol Alcohol* 1999; 34(5):760-6.

12. Madhubala V, Subhashree AR, Shanthi B. Serum carbohydrate deficient transferrin as a sensitive marker in diagnosing alcohol abuse: a case - control study. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 197-200.
13. Petek Šter M, Bulc M, Accetto R, Petek D, Salobir B, Žontar T, Škorič S, Jovanovič E. Protokol vodenja arterijske hipertenzije v ambulanti družinske medicine. V: Dolenc P, ur. Zbornik XIX. strokovnega sestanka Sekcije za arterijsko hipertenzijo, Portorož, 2. in 3. december 2011. Ljubljana, SZD - Sekcija za arterijsko hipertenzijo, 2011: 63-80.
14. Petek Šter M. Obravnava bolnika z arterijsko hipertenzijo in hipertenzivno boleznijo srca v ambulanti družinskega zdravnika. Posvet o kronični bolezni srca z mednarodno udeležbo (8; 2013 ; Novo mesto) Arterijska hipertenzija in srce : celovit pristop k zdravljenju hipertenzivne bolezni srca : izbrana poglavja / 8. posvet o kronični bolezni srca z mednarodno udeležbo, Novo mesto, 20. april 2013 ; Matjaž Bunc, Iztok Gradecki (ur.) - Novo mesto: Društvo za izobraževanje in raziskovanje v medicini, 2013: 16-22.
15. Fras Z, Vodopivec Jamšek V. Vodenje bolnika z ishemično-koronarno boleznijo srca in ukrepanje ob njenih zapletih/poslabšanjih. Dosegljivo na: <http://www.referenca-ambulanta.si/>.
16. Task force members. ECS guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Failure* 2012; 14: 803–69.
17. Lindič J, Hojs R. Zgodnje prepoznavanje kronične ledvične bolezni. Ljubljana, Roche d.o.o. 2010.
18. Paige N, Ngami GT. The Top 10 Things Nephrologist Wish Every Primary care Physicians Knew. *Mayo Clinic Proc* 2009; 84: 180-6.
19. Blinc A, Šurlan M, Ključevšek T, Klokočovnik T, Kanič V, Lobnik A, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni. *Zdrav Vestn* 2004; 73; 673-80.
20. Shuval K, Linn S, Brezis M, Shadami E, Green ML, Reis S. Association between primary care physician's evidence-based medicine knowledge and quality of care. *Int J Qual Health Care* 2010; 22: 16-23.

KDAJ POSUMITI NA FEOKROMOCITOM ALI PRIMARNI ALDOSTERONIZEM?

Tomaž Kocjan

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

Uvod

Če zdravnik prepozna endokrino bolezen kot sekundarni vzrok povišanega krvnega tlaka, ima edinstveno priložnost, da bolnika z operacijo dokončno ozdravi ali pa mu vsaj omogoči usmerjeno in zelo učinkovito zdravljenje z zdravili. Ogleдали si bomo, kdaj in kako iskati feokromocitom in primarni aldosteronizem, z vidika arterijske hipertenzije vsekakor najpomembnejši endokrinopatiji, kjer je povišan krvni tlak v ospredju klinične slike.

Feokromocitom

Feokromocitom sintetizira, shranjuje, presnavlja in izloča kateholamine (adrenalin, noradrenalin), ki so odgovorni za tipično klinično sliko. Gre za redek tumor z letno incidenco 2 do 8 primerov na milijon prebivalcev in ocenjeno prevalenco približno 0,1%. Verjetno ga ima 0,2% do 0,6% bolnikov s hipertenzijo. Običajno zraste iz celic sredice nadledvične žleze (85%), pa tudi iz celic simpatičnega živčevja, oz. ganglijev (15%, paragangliom ali ekstraadrenalni feokromocitom). Večinoma je sporadičen (<80%), lahko v sklopu različnih dednih sindromov (>20%), kot so multipla endokrina neoplazija (MEN) tip 2A ali 2B, neurofibromatoza tip 1, sindrom von Hippel-Lindau, različni familiarni sindromi z mutacijami gena za sukcinatno dehidrogenazo. V različnih raziskavah so ugotovili, da je okrog 10% feokromocitomov malignih.

Pri dobri polovici bolnikov s feokromocitomom se zaradi nekontroliranega izločanja kateholaminov iz tumorja pojavljajo nenadni napadi zelo zvišanega krvnega tlaka (hipertenzivne krize). Klasično sliko takšnega napada si lahko zapomnimo po pravilu 5 P: »Pressure« – krvni tlak, »Pain« – glavobol, »Palpitations« – palpitacije, »Perspiration« – znojenje in »Pallor« – bledica. Pri večini ostalih bolnikov je krvni tlak stalno povišan in težko obvladljiv. Značilna sta tudi ortostatska hipotenzija in izmenjevanje epizod zvišanega in nizkega krvnega tlaka. Glavobol se pojavlja pri 90% bolnikov in je lahko podoben tenzijskemu. Prekomerno znojenje (60–70% bolnikov) je prisotno predvsem na trupu. Bledica (25%) je bistveno pogostejša od rdečice (10%). Tahiaritmije so prisotne pri dobri tretjini bolnikov in sestavljajo skupaj z glavobolom in znojenjem tipični klinični trias, ki mora pri bolniku s hipertenzijo takoj vzpodbuditi sum na feokromocitom. Hude epizode anksioznosti, nerveze in panike se pojavljajo pri tretjini bolnikov, še pogosteje pa ti hujšajo, imajo težave z vidom in utrujenostjo (40–50%). Manj specifični simptomi so: tresenje, povišana telesna temperatura, sladkorna bolezen, zaprtje in srčno popuščanje. Tipični feokromocitomski napadi lahko trajajo od nekaj sekund do nekaj ur, pojavljajo pa se v različnih intervalih, včasih tudi le vsakih nekaj mesecev. Sprožijo jih lahko diagnostični postopki (endoskopije, kateterizacije), indukcija anestezije, razna zdravila (metoklopramid, fenotiazini, triciklični antidepresivi) in zaužitje alkohola ali določene hrane, ki vsebuje tiramin (npr. čokolada, sir). Zaradi razmaha morfološke diagnostike slabo polovico feokromocitomov v zadnjih letih odkrijemo pri bolnikih z incidentalomom nadledvičnice.¹

Kdaj in kako iščemo feokromocitom?

Feokromocitom iščemo pri:

- vseh simptomatskih bolnikov (P-simptomi, rezistentna ali labilna hipertenzija, mladi bolniki s hipertenzijo, nenadni porasti krvnega tlaka

ali motnje ritma med indukcijo anestezije, kirurškimi in diagnostičnimi postopki)

- bolnikov z incidentalomom nadledvičnice
- bolnikov, ki so družinsko obremenjeni s feokromocitomom ali imajo katerega od dednih sindromov, za katerega je feokromocitom značilen (glej prejšnjo stran).

Diagnozo lahko postavimo z ugotovitvijo povišanih kateholaminov (adrenalina, noradrenalina) v 24-urnem seču in njihovih presnovkov (metanefrini, normetanefrini) v 24-urnem seču. Pri bolnikih z velikim kliničnim sumom na feokromocitom določimo še bolj senzitivne, a slabše specifične metanefrine in normetanefrine v plazmi.

Preiskovanci v času zbiranja seča, oz. 12 ur pred odvzemom krvi ne smejo kaditi, uživati prave kave, čaja, alkohola, banan in čokolade. Lažno pozitivne vrednosti lahko izmerimo tudi zaradi jemanja tramadola, paracetamola, tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov, fenoksi-benzamina, simpatikomimetikov, teofilina, levodope in kokaina.

Vse bolnike s pozitivnimi izvidi kateholaminov in/ali presnovkov napotimo k endokrinologu.

Endokrinolog bo feokromocitom dokončno potrdil, vse bolnike napotil na CT ali MR trebuha in na scintigrafijo telesa z ¹²³I meta-jod-benzil-gvanidinom (MIBG). V dvomljivih primerih sledi oktreosken ali pozitronska emisijska tomografija s ¹⁸F fluorodeoksiglukozo (FDG-PET), nato pa dodatne slikovne preiskave. V izbranih primerih je potrebno tudi genetsko testiranje, vedno pa določitev kateholaminov in presnovkov v 24-urnem urinu pri bolnikovih sorodnikih v prvem kolenu.²

Zdravljenje prve izbire je adrenalektomija po vsaj dvotedenski predoperativni pripravi z zdravili, ki zavirajo delovanje kateholaminov. To je predvsem fenoksibenzamin, ki je dolgodelujoči blokator receptorjev alfa. Kasneje po potrebi dodamo še enega od blokatorjev receptorjev beta. Če je blokator receptorjev beta prvo zdravilo, ki ga dobi bolnik s

feokromocitomom, se poveča vazokonstrikcija in dodatno poraste krvni tlak, zato je tak postopek kontraindiciran. Pomagamo si tudi s kalcijevimi antagonisti, predvsem z nikardipinom v obliki s podaljšanim sproščanjem. Morebitno akutno hipertenzivno krizo, ki se lahko pojavi pred ali med operacijo, uspešno obvladamo z nitroprusidom. Zdravljenje blažjih porastov krvnega tlaka je običajno s peroralnimi hitro delujočimi antihipertenzivi. Pooperativna hipotenzija terja obilno nadomeščanje tekočine, hipoglikemijo po posegu (do 15%) pa preprečimo z 10% glukozo v infuziji.³

Večini bolnikov se po operaciji krvni tlak normalizira v nekaj dneh, če le stanje ni trajalo predolgo, ali ni pridružena esencialna arterijska hipertenzija. Pri nekaterih bolnikih (15%) se tumor lahko ponovi. V vsakem primeru je potrebno dolgoletno spremljanje. V glavnem priporočamo biokemične presejalne preiskave enkrat letno. Petletno preživetje bolnikov z malignim feokromocitomom je pod 50%.²

Primarni aldosteronizem

Primarni aldosteronizem (PA) je skupina bolezni z avtonomnim izločanjem aldosterona, ki ga ni moč zavreti z obremenitvijo s soljo. To vodi do okvare srčno-žilnega sistema, zavore izločanja renina, povišanja krvnega tlaka, zadrževanja Na⁺ in izgubljanja K⁺, kar lahko sčasoma pripelje do hipokaliemije. PA je pogosto posledica adenoma ali enostranske oziroma obojestranske hiperplazije nadledvičnic, redke so dedne oblike. Raziskave kažejo, da je PA verjetno najpogostejša oblika sekundarne arterijske hipertenzije, ki jo ima 5 do 10% bolnikov s hipertenzijo. Le manjši del (9 do 37%) teh bolnikov ima tudi hipokaliemijo. PA ni pomemben le zaradi visoke prevalence, pač pa tudi zaradi tega, ker imajo ti bolniki višjo obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni ter hitrejši razvoj ledvične okvare kot njihovi vrstniki z enako hudo esencialno arterijsko hipertenzijo, na voljo pa je usmerjeno zdravljenje.^{2,4}

Kdaj in kako iščemo primarni aldosteronizem?

Najbolj zanesljiva presejalna metoda za iskanje bolnikov s PA je določanje razmerja med plazemskim aldosteronom (nmol/L) in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA, $\mu\text{g/L/h}$) pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, ki imajo relativno visoko prevalenco PA (navedena v oklepaju):

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

Razmerje aldosteron/PRA (angl.: aldosterone to renin ratio; ARR) je le začetni test in ga vedno, kadar smo v dvomih, ponovimo. Pred odvzemom krvi moramo korigirati morebitno hipokaliemijo. Bolniki vsaj štiri tedne pred tem ne smejo jemati antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev (AMR) spironolaktona in eplerenona. Vnosa soli jim ne omejujemo. Odvzem vzorcev krvi opravimo pri bolniku, ki je bil pred tem že vsaj dve uri pokonci, torej običajno okrog 10. ure dopoldan po 10-minutnem počitku v sedečem položaju. Če uporabljamo naše enote, na PA posumimo, ko znaša ARR več kot 1. Bolj sumljivo za PA je, če je sočasno povišana tudi koncentracija plazemskega aldosterona (v našem laboratoriju $>0,44$ nmol/L), opisani pa so tudi številni primeri PA že z vrednostmi aldosterona več kot 0,25 nmol/L. Bolnika s pozitivnim presejalnim testom na PA napotimo k endokrinologu. Do zaključene diagnostike AMR ne uvajamo.⁴

Endokrinolog bo z dodatnim testiranjem potrdil avtonomnost izločanja aldosterona, vse bolnike z dokazanim PA napotil na CT ali MR nadledvičnic, kandidate za operativno zdravljenje pa še na selektivno

kateterizacijo nadledvičnih ven za dokaz enostranskega avtonomnega izločanja aldosterona. Če gre za enostransko bolezen, svetujemo enostransko laparoskopsko adrenalektomijo, ki pomeni normotenzijo v 30 do 60%, vedno pa izboljša urejenost krvnega tlaka. Dolgoročno je operacija cenejša možnost kot doživljenjsko zdravljenje z zdravili. Kadar bolnik operacije ne želi, ali gre za obojestransko hiperplazijo nadledvičnic, ga zdravimo z AMR, ki so učinkovita zdravila za znižanje krvnega tlaka pri teh bolnikih, poleg tega pa jim nudijo še dodatno, od višine krvnega tlaka neodvisno zaščito tarčnih organov. Cilja zdravljenja sta normokaliemija in normotenzija.^{2,4}

Zaključek

Endokrini vzroki arterijske hipertenzije so med redkimi ozdravljivimi razlogi za zvišan krvni tlak, zato jih je pomembno čim prej prepoznati in ustrezno zdraviti.

Literatura

1. Sever MJ, Pfeifer M, Sedmak B, Popović P, Volčanšek Š, Kocjan T. Current management of patients with pheochromocytoma. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 419–30.
2. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 309-20.
3. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069-79.
4. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, 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.

HIPERTENZIVNA KRIZA – MIT ALI RESNIČNOST?

Andrej Erhartič

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

Uvod

Krvni tlak (KT) je v populaciji porazdeljen zvezno. Samo pri majhnem deležu bolnikov s hipertenzijo pravimo, da gre za hudo hipertenzijo (po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije govorimo o hipertenziji stopnje 3, kadar je sistolični KT višji kot 180 mm Hg, oz. diastolični KT višji kot 110 mm Hg). Srčno-žilno tveganje narašča z višino KT, tako da so ti bolniki tudi najbolj ogroženi. V prispevku je navedena razdelitev hipertenzivnih nujnih stanj ter način in čas, v katerem je potrebno ukrepati.

Definicije

O hipertenzivni krizi govorimo ob pomembnem porastu KT (praviloma je višji kot 180/120 mm Hg), ki ga lahko spremlja sočasna prizadetost življenjsko pomembnih organov. Največkrat delimo hipertenzivna nujna stanja na izjemno nujna (angl. hypertensive emergencies), pri katerih je potrebno znižati krvni tlak že v nekaj minutah oziroma urah, in nujna stanja (angl. hypertensive urgencies), pri katerih ga znižujemo postopno – v nekaj urah in v akutnem obdobju nikoli do normalnih vrednosti. Meja med omenjenimi stanji ni ostra, ključna za razlikovanje je prizadetost življenjsko pomembnih organov.¹

V tabeli 1 so predstavljena hipertenzivna nujna stanja. Nujnost obravnave izhaja predvsem iz klinične slike.

Tabela 1. Hipertenzivna nujna in zelo nujna stanja (povzeto po ¹).

pospešena/maligna hipertenzija
možganskožilne bolezni
<ul style="list-style-type: none">• hipertenzivna encefalopatija• ishemični možganski infarkt s hudo hipertenzijo• znotrajmožganska krvavitev• subarahnoidna krvavitev
poškodbe glave
<ul style="list-style-type: none">• bolezni srca in žil• akutna disekcija aorte• akutno levostransko srčno popuščanje• akutni ali grozeči miokardni infarkt• huda hipertenzija po koronarni premostitveni operaciji
ledvične bolezni
<ul style="list-style-type: none">• akutni glomerulonefritis• renovaskularna hipertenzija• ledvična kriza pri vezivnotkivnih boleznih• huda hipertenzija po presaditvi ledvice
presežek kateholaminov v krvnem obtoku
<ul style="list-style-type: none">• feokromocitomska kriza• interakcija hrane ali zdravil pri zdravljenju z zaviralci monoaminooksidaze• simpatikomimetična zdravila (kokain)• odtegnitvena hipertenzija po ukinitvi antihipertenzivnih zdravil• avtomatska hiperrefleksija po poškodbi hrbtenjače
eklampsija
kirurška stanja
<ul style="list-style-type: none">• huda hipertenzija pri bolnikih, predvidenih za takojšnjo operacijo• pooperacijska hipertenzija• postoperativne krvavitve iz operativnih ran• hude telesne opekline• huda epistaksa

Hipertenzivna zelo nujna stanja

Kljub pomanjkanju ustreznih randomiziranih raziskav ni dvoma, da so zaradi visokega KT neposredno ogroženi življenjsko pomembni organi in življenje samo. Hipertenzivna zelo nujna stanja lahko nastopijo pri bolnikih s predhodno znano hipertenzijo ali tistih brez nje. Arbitrarna kritična vrednost diastoličnega KT je 120 mm Hg, a jo je vedno potrebno presojati individualno. Tako se lahko pri predhodno normotenzivnih posameznikih simptomi pojavijo že pri nižjem KT (npr. eklampsija/preeklampsija pri

nosečnicah, ali nenaden porast KT pri glomerulonefritisu), bolniki z dolgotrajno neurejeno hipertenzijo pa so tudi ob bistveno višjem KT lahko asimptomatski.

Vzorčni primer hipertenzivnega zelo nujnega stanja je hipertenzivna encefalopatija. Le-ta je posledica možganskega edema zaradi prekomerne prekrvitve možganov ob hudem ali nenadnem zvišanju KT. Avtoregulacija možganskega krvnega obtoka, ki jo uravnava simpatično živčevje, omogoča vzdrževanje razmeroma enakomernega možganskega krvnega pretoka ob spremembah krvnega tlaka. Ob zvišanju krvnega tlaka se možganske krvne žile zožijo, ob znižanju pa razširijo. Če srednji arterijski tlak doseže kritično vrednost, se prej zožene žile postopno razširijo, čemur sledi hiperemija možganov, tekočina prestopi v obžilni prostor, pojavita se možganski edem in klinična slika encefalopatije. Če se krvni tlak ne zniža, se možganski edem slabša in poveča se volumen ishemične možganovine, ki lahko povzroči akutno herniacijo ali postopno kompresijo normalne možganovine. Pri normotenzivnih ljudeh je stalen možganski krvni pretok zagotovljen pri srednjem arterijskem tlaku med 60 in 120 mm Hg, pri tistih s kronično zvišanim krvnim tlakom pa se zaradi zadebelitve žilne stene pojavi čezmerna možganska prekrvitev pri srednjem arterijskem tlaku okoli 180 mm Hg. Zaradi tega lahko nastane pri prej normotenzivnih ljudeh hipertenzivna encefalopatija že pri ne zelo visokih vrednostih krvnega tlaka, če se le-ta nenadoma zviša (otroci z akutnim glomerulonefritsom, nosečnice z eklampsijo), pri kroničnem bolniku s hipertenzijo pa šele pri zelo visokem krvnem tlaku.²

Klinična slika hipertenzivne encefalopatije je neznačilna. Lahko gre za kvantitativno motnjo zavesti (npr. somnolenca), zmedenost, bruhanje, pogosto je prisoten glavobol, lahko tudi krči ali pa fokalni nevrološki izpadi (kot pri možganski kapi). Značilno je, da simptomatika ob znižanju KT izzveni. Cilj zdravljenja je znižati srednji arterijski tlak za 10–20% v prvi uri,

oz. za 25% v prvem dnevu. Prehitro znižanje KT lahko vodi do ishemije vitalnih organov (srce, možgani, ledvice).

Izjemo predstavlja akutna ishemična možganska kap, kjer KT praviloma ne znižujemo, dokler ne preseže 185/110 mm Hg pri tistih bolnikih, ki so kandidati za trombolitično zdravljenje oz. 220/120 mm Hg pri tistih, ki niso. Pogosto se hipertenzija spontano izboljša v prvih 48 urah. Pretehtati je treba koristnost zniževanja krvnega tlaka in nevarnost poslabšanja stanja zaradi poslabšanja možganske ishemije med zdravljenjem. Pri znotrajmožganski krvavitvi začnemo KT zniževati, če sistolični presega 170 mm Hg, ciljni sistolični KT po smernicah AHA/ASA je 140 mm Hg.³ Odločitev o antihipertenzivnem zdravljenju pri subarahnoidni krvavitvi je odvisna od bolnikovega stanja: če se slabša z naraščanjem krvnega tlaka, je tega treba znižati, in obratno – če se bolnikovo stanje slabša ob zniževanju krvnega tlaka, je treba zniževanje ustaviti.

Kadar zvišan KT spremlja akutno disekcijo aorte in akutno levostransko srčno popuščanje (pljučni edem), gre prav tako za hipertenzivno zelo nujno stanje. KT je potrebno čim hitreje znižati do take mere, da je še zagotovljena zadostna prekrvavitev organov. Pri disekciji aorte uporabimo kombinacijo nitroprusida in zaviralca adrenergičnih receptorjev beta (esmolol) ali receptorjev alfa in beta (labetalol). Pri pljučnem edemu za znižanje KT priporočamo nitroprusid, nitroglicerol, enalapril, furosemid. Pri izolirani diastolični disfunkciji levega prekata so primerni tudi labetalol in blokatorji kalcijevih kanalov, vendar v primeru nujnih stanj pogosto nimamo na voljo dovolj kliničnih podatkov.

Za hitro (in kontrolirano) zniževanje KT uporabljamo parenteralna zdravila. Seznam pri nas največkrat uporabljanih in dostopnih zdravil je v tabeli 2.

Hipertenzivna nujna stanja

Hipertenzivna nujna stanja so veliko pogostejša kot zelo nujna stanja. Tipična klinična slika je bolnik s hudo hipertenzijo in glavobolom, a brez

Tabela 2. Parenteralna zdravila za zdravljenje hipertenzivnih zelo nujnih stanj. HZNS – hipertenzivna zelo nujna stanja. Povzeto in prirejeno po ^{1,2}.

zdravilo	odmerek	pričetek delovanja	trajanje delovanja	neželjeni učinki	opombe
vazodilatatorji					
nitroprusid	0,25-10 µg/kg/min	takojšen	1-2 min	slabost, bruhanje, mišični krči, cianidna toksičnost	vse manj v uporabi zaradi toksičnosti
nitroglicerín	5-100 µg/min	2-5 min	5-10 min	glavobol, bruhanje, toleranca (neučinkovitost po daljši uporabi)	koristen pri ishemiiji miokarda
klevidipín	1-2 mg, hitro titriranje do maks 16 mg	2-4 min	5-15 min		večina HZNS
hidralazin	10-20 mg i.v. 10-50 mg i.m.	10-20 min 20-30 min	3-8 h	tahikardija, rdečica, glavobol, bruhanje, poslabšanje angine pektoris	eklampsija
enalaprilat	1,25-5 mg i.v. na 6h	15-30 min	6 h	preveliko znižanje krvnega tlaka pri hiperreninemičnih stanjih; različen učinek	akutno levostransko srčno popuščanje; previdnost pri MI
nitroprusid	0,25-10 µg/kg/min	takojšen	1-2 min	slabost, bruhanje, mišični krči, cianidna toksičnost	vse manj v uporabi zaradi toksičnosti
adrenergični zaviralci					
fentolamin	5-15 mg i.v.	1-2 min	3-10 min	tahikardija, rdečica, glavobol	presežek kateholaminov
esmolol (Brevibloc®)	250-500 µg/kg/min 4 min, nato 50-300 µg/kg/min i.v.	1-2 min	10-20 min	hipotenzija, navzea	disekcija aorte
labetalol (Trandate®)	20-80 mg i.v. bolus vsakih 10 min	5-10 min	3-6 h	bruhanje, pekoč občutek v žrelu, omotica, navzea, srčni blok, jetrna okvara	večina HZNS, razen srčnega popuščanja
diuretik					
furosemid	20-80 mg i.v.	15-30 min	4-6 h	hipokalemija	kongestija

Tabela 3. Peroralna zdravila za zdravljenje hipertenzijskih nujnih stanj. Povzeto in prirejeno po ^{1,2}. CCB - zaviralec kalcijevih kanalov

zdravilo	terapevtska skupina	odmerek	pričetek delovanja	trajanje delovanja	opombe, neželeni učinki
kaptopril	zaviralec konvertaze	6,5-50 mg	15 min	4-6 h	možna hipotenzija
furosemid	diuretik zanke	20-40-80 mg	30-60 min	6-8 h	
labetalol	α in β blokator	100-200 mg	30-120 min	8-12 h	cave srčno popuščanje, bronhospazem
nifedipin	CCB	5-10 mg	5-15 min	3-5 h	možna hipotenzija
propranolol	β blokator	20-40 mg	15-30 min	3-6 h	bronhospazem

znakov akutne odpovedi vitalnih organov. V angleški literaturi to stanje pogosto opišejo kot hudo asimptomatsko hipertenzijo. Pogosto je posledica slabe adherence oz. opustitve zdravil, ali neupoštevanja omejitve vnosa soli pri tistih, ki so na sol občutljivi.

Včasih so priporočali hitro zniževanje KT s hitro delujočimi zdravili (npr. klonidin, nifedipin ali kaptopril sublingvalno). Hitro delujoča peroralna ali sublingvalna zdravila so zbrana v tabeli 3. Korist takšnega ukrepanja pri asimptomatskem bolniku brez okvare tarčnih organov ni bila nikoli potrjena. Nasprotno, pri agresivnem znižanju KT se lahko pojavijo ishemični zapleti, npr. možganska kap ali miokardni infarkt, če se krvni tlak zniža pod raven, ki je potrebna za vzdrževanje zadostne tkivne prekrvavitve. To velja predvsem za sublingvalno uporabo nifedipina. Kadar visok krvni tlak ne povzroča simptomov, je treba bolnika predvsem pomiriti, prehodno lahko tudi s pomirjevalom. Če je mogoče, ga namestimo v miren prostor. Potrebno je zastaviti diagnostiko in začeti dolgotrajen nadzor bolezni z izboljšanjem življenjskega sloga in

ustreznimi, predvidoma dolgodelujočimi zdravili. Nekoliko hitrejšo zniževanje krvnega tlaka je le redko potrebno, če krvni tlak vztraja pri vrednostih 180/110–115 mm Hg (zgornja meja za trombolitično zdravljenje pri akutni ishemični možganski kapi) ali več. V takšnem primeru lahko uporabimo furosemid, če ima bolnik po klinični oceni hipervolemijo, lahko pa tudi srednje hitro delujoči kalcijev antagonist (pri nas na voljo retardna oblika nifedipina) ali hitreje delujoči zaviralec konvertaze (kaptopril, enalapril). Pri bolniku z znano in tudi zdravljeno hipertenzijo in iztirjenim krvnim tlakom ukrepamo nekoliko drugače. Pri njem je treba ugotoviti razlog za iztirjenje krvnega tlaka ter prilagoditi odmerek zdravil ali jih zamenjati.⁴

Zaključek

Hipertenzivna nujna stanja zahtevajo takojšnje, a previdno zniževanje krvnega tlaka. Pretirano znižanje je nevarno zaradi možnih ishemičnih zapletov. Z zdravljenjem praviloma pričnemo na urgentnih oddelkih, nadaljujemo pa na intenzivnem (oz. »polintenzivnem«) oddelku. Odločitev o načinu zdravljenja je odvisna od nujnosti in bolnikovega splošnega stanja. Stopnja zniževanja krvnega tlaka je odvisna od samega hipertenzijskega nujnega stanja in vsakega bolnika posebej. Izbira parenteralnega zdravila je odvisna od kliničnih znakov in drugih bolezenskih posebnosti. Asimptomatski bolnik s hudo hipertenzijo ne potrebuje parenteralnih zdravil. Obravnava je individualna, največkrat je treba povišati odmerke dotedanjih zdravil ali jih zamenjati. Asimptomatski bolniki in tisti brez akutnih težav ponavadi ne potrebujejo takojšnjega zdravljenja. Zdravila, ki nekontrolirano znižajo krvni tlak (npr. nifedipin sublingvalno, diuretik pri hipovolemičnem bolniku), so nezaželena. Ko se bolnikovo stanje stabilizira, je treba ugotoviti vzrok hipertenzivne krize. Vsako čezmerno zvišanje KT še ne pomeni hipertenzivne krize.

Literatura

1. Kaplan NM, Victor RG. Hypertensive crises. V: Kaplan's Clinical Hypertension. 10th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2010; 274-87.
2. Bucić B, Čegovnik B. Izjemno nujna in nujna stanja arterijske hipertenzije. V: Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija (e-knjiga), 6. izd., Ljubljana 2013. Dosegljivo na: <http://vademekum.lek.si/e-hipertenzija/>.
3. New AHA/ASA Guidelines on Management of Intracerebral Hemorrhage. Dosegljivo na: <http://www.medscape.com/viewarticle/726066>
4. Varon J, Elliott JW. Management of severe asymptomatic hypertension (hypertensive urgencies) in adults. Dosegljivo na www.uptodate.com.

ZVIŠAN KRVNI TLAK OB KONTROLNIH PREGLEDIH – KAKO UKREPATI?

Barbara Salobir

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

Bolniki in zdravniki se nagibamo k temu, da nenadzorovan krvni tlak ob kontrolnem pregledu pripisujemo različnim dejavnikom, ki vplivajo na prehodno zvišanje krvnega tlaka, kar lahko privede do podcenjevanja kliničnega pomena zvišanega krvnega tlaka. Temu se moramo izogibati. Ugotovitev povišanih vrednosti krvnega tlaka, ki mora temeljiti na zanesljivih meritvah, mora vedno voditi k iskanju možnih vzrokov zanj.

Vzrokov za slabo nadzorovan krvni tlak je več. Med najpogostejše sodijo neupoštevanje navodil zdravljenja (neadherenca), učinek bele halje, uživanje snovi in/ali zdravil, ki višajo krvni tlak ali zmanjšujejo učinek antihipertenzijskih zdravil, kar lahko ugotovimo s pogovorom z bolnikom in/ali njegovimi svojci ter dodatnimi meritvami krvnega tlaka. Če je visok krvni tlak posledica neučinkovitega ali nezadostnega antihipertenzijskega zdravljenja, moramo zdravljenje nemudoma ustrezno prilagoditi in se tako izogniti inerciji zdravnikov, ki sodi med pomembne vzroke slabega nadzora krvnega tlaka.

Najpomembnejši in hkrati najpogostejši vzrok slabega nadzora krvnega tlaka je nezavzetost bolnikov za zdravljenje ali neadherenca, ki je lahko posledica nerednega jemanja zdravil ali opustitve zdravljenja. V prvem primeru bolnikom lahko pomagamo tako, da skušamo jemanje zdravil integrirati z drugimi rutinskimi opravili. Če je vzrok neadherence tendenca k opustitvi ali opustitev zdravljenja, moramo bolnika ponovno motivirati, da nadaljuje oz. prične z zdravljenjem. Poučiti ga moramo o pomenu in ciljih zdravljenja.

Prepoznavanje nezadostne zavzetosti za zdravljenje v vsakodnevni klinični praksi ni enostavno. Znano je, da je neadherenca pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi zelo pogosta. Glede na razpoložljive podatke, kar 50% bolnikov z nezapleteno arterijsko hipertenzijo že v prvem letu opusti zdravljenje. Razlogov za nezavzetost za zdravljenje je več. Ustrezno adherenco je težje doseči pri mlajših osebah, pri osebah z asimptomatsko in/ali kronično boleznijo, pri zapletenem režimu zdravljenja, neželenih učinkih, idr.

Nezdrav življenjski slog in na splošno negativen odnos do zdravil nakazujeta na možno nezadostno zavzetost za zdravljenje. Kadar obstaja velika verjetnost, da je neurejen krvni tlak posledica nezadostne adherence, je smiselno razmisliti o ukinitvi vseh predpisanih antihipertenzijskih zdravil in znova uvesti kar se da enostaven režim zdravljenja ter pooprčiti nadzor, saj je znano da bolniki bolj upoštevajo navodila zdravljenja tik pred in tik po pregledu pri zdravniku. Hospitalno zdravljenje arterijske hipertenzije večinoma ni potrebno. Pri bolnikih z nevodljivim krvnim tlakom pa pogosto predstavlja edini način, da lahko pod nadzorom preverimo učinkovitost antihipertenzijskih zdravil.

Učinek bele halje lahko pri posameznikih perzistira. Pri takih bolnikih moramo učinkovitost zdravljenja nadzirati s samomeritvami krvnega tlaka, vsaj enkrat letno pa tudi s 24-urnim spremljanjem krvnega tlaka.

Bolniki zaradi drugih pridruženih bolezni občasno ali trajno potrebujejo zdravila, ki lahko vplivajo na urejenost krvnega tlaka zaradi neposrednega učinka na krvni tlak in/ali zmanjšanja učinka uvedenih antihipertenzijskih zdravil. Največkrat so to nesteroidni antirevmatiki in selektivni COX-2 inhibitorji, zatem oralna hormonska kontracepcijska sredstva, lahko pa tudi kortikosteroidi, simpatikomimetiki, stimulansi, ciklosporin, eritropoetin, VEGF, antidepresivi (inhibitorji MAO) in druga zdravila. Če je mogoče, ta zdravila ukinemo in jih nadomestimo z drugimi ustreznimi zdravili. Če to ni

možno, jih predpisujemo v najnižjih možnih odmerkih in prilagodimo antihipertenzijsko zdravljenje.

Nedoseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka je velikokrat posledica prekomernega uživanja soli, alkohola pa tudi drugih snovi (npr. efedra, lakric, ...).

Visok krvni tlak je lahko posledica inercije ali zadržanosti zdravnika, da pojača antihipertenzijsko zdravljenje pri bolniku, ki ne dosega ciljnega tlaka. Povsem na mestu je, da se zdravnik pred takim ukrepom, v kolikor ne gre za urgentno stanje, z dodatnimi meritvami krvnega tlaka prepriča, da je intenziviranje zdravljenja in/ali dodatna diagnostika res potrebna. Izbiro antihipertenzijskega zdravljenja in določitev ciljne vrednosti krvnega tlaka, pa moramo z upoštevanjem rezultatov z dokazi podprtih raziskav in priporočil, individualno prilagoditi vsakemu bolniku.

Visok krvni tlak je lahko posledica številnih drugih vzrokov. Lahko gre za reaktiven porast krvnega tlaka npr. ob izpostavljenosti stresu, lahko je vzrok pridružena akutna bolezen ali poslabšanje kronične bolezni, povečanje telesne teže, idr. Zato prilagoditev antihipertenzijske terapije ni vedno umesten, pa tudi ne učinkovit ukrep za obvladovanje krvnega tlaka. Saj bomo povišan krvni tlak najbolje in najhitreje obvladali z odpravljanjem vzroka.

Za uspešen nadzor krvnega tlaka je zelo pomembno ustrezno spremljanje bolnikov. Po uvedbi antihipertenzijskih zdravil bolnika naročamo na pregled na 2 do 4 tedne dokler ne dosežemo ciljnega krvnega tlaka. Ob vsakem pregledu ocenimo učinkovitost zdravljenja, pozorni pa moramo biti tudi na pojav možnih neželenih učinkov. Učinek antihipertenzijskih zdravil lahko nastopi že v nekaj dneh ali tednih, dokončen učinek pa se lahko izrazi šele po dveh mesecih. Ko dosežemo ciljni krvni tlak, lahko bolnika naročamo na pregled na 3 do 6 mesecev, teže vodljive bolnike pa

pogosteje. Urejenost krvnega tlaka lahko nadzira tudi ustrezno usposobljena diplomirana medicinska sestra.

Spremljanje krvnega tlaka v domačem okolju s samomeritvami lahko pomembno izboljša zavzetosti za zdravljenje in s tem vpliva na učinkovitejši nadzor krvnega tlaka.

Učinkovitosti zdravljenja arterijske hipertenzije ne spremljamo le s spremljanjem krvnega tlaka. Po priporočilih naj bi vsaj vsaki 2 leti ocenili prisotnost drugih dejavnikov tveganja in prizadetost tarčnih organov. Spremljanje prizadetosti tarčnih organov omogoča oceno regresije ali napredovanja posledic arterijske hipertenzije pa tudi ugotavljanje novih zapletov.

Zdravljenje lahko povzroči regresijo sprememb na tarčnih organih, kar se odraža z zmanjšanjem usodnih in neusodnih srčno-žilnih dogodkov. Zato je spremljanje prizadetosti tarčnih organov tekom zdravljenja pomembno za oceno učinkovitosti uvedenega zdravljenja. To velja zlasti za regresijo hipertrofije levega prekata in velikosti levega preddvora ter zmanjšanje proteinurije. Kako se na zmanjšanje srčno-žilnega tveganja odraža zmanjšanje mikroalbuminurije, regresija debeline intime-medije karotid in prizadetost drugih tarčnih organov, še ni dorečeno.

Zavedati se moramo, da spremenljivost krvnega tlaka ob posameznih pregledih (visit-to-visit blood pressure variability) lahko vpliva na srčno-žilno ogroženost in da so manj ogroženi bolniki z dosledno urejenim krvnim tlakom.

Priporočena literatura

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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 Hypertension* 2013; 31: 1281-357.

VPLIV VARČEVALNIH UKREPOV NA UREJENOST KRVNEGA TLAKA V SLOVENIJI

Rok Accetto

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

Uvod

Arterijska hipertenzija predstavlja enega glavnih dejavnikov tveganja za srčno-žilno zbolewnost in umrljivost. Klinične raziskave kažejo, da je zdravljenje hipertenzije, pa čeprav je v veliki večini primerov simptomatsko, učinkovito. Z znižanjem sistoličnega krvnega tlaka za 2 mm Hg se tveganje za smrt zaradi možganske kapi zmanjša za 10%, tveganje za smrt zaradi koronarne bolezni pa za 7%.¹

Kljub temu jasnemu sporočilu se zdi skoraj neverjetno, da je le okrog 32% bolnikov s hipertenzijo v Sloveniji, ki se zdravijo zaradi hipertenzije, dobro zdravljenih in imajo torej normalni krvni tlak. Odstotek dobro zdravljenih bolnikov s hipertenzijo pa tudi v drugih razvitih državah ni višji.²

Razlogov za relativno slabo zdravljenje hipertenzije so številni. V veliki meri gre za nezavzetost bolnikov za zdravljenje. Bolniki se navadno ne zavedajo možnih posledic hipertenzije, oziroma menijo, da posledice ne bi mogle ogroziti njihovega življenja. Pogosto so asimptomatski, takojšne posledice povišanega krvnega tlaka niso vidne in zato so zelo slabo motivirani za zdravljenje. Pri mnogih je povišan krvni tlak odkrit v poznih 30. oziroma 40. letih, ko je zavedanje o pomembnosti zdravja oziroma minljivosti še majhno. Včasih se ljudje sramujejo diagnoze, ali se bojijo izgube službe, zavarovanja. Druga skupina vzrokov je povezana s terapijo; gre za kompleksnost zdravljenja z velikim številom zdravil in/ali odmerkov, pojavljajo se neželeni učinki. Tretja skupina vzrokov pa je na stani zdravnikov, ki jih pesti pomanjkanje časa za posameznega bolnika,

pomanjkanje komunikacije med zdravnikom in bolnikom, kar je povezano tudi z dolgim čakanjem v čakalnici.³ Zavzetost za zdravljenje je torej ključnega pomena. Ta pa je po uvedbi terapevtskih skupin zdravil (TSZ) slabša. Kolegi s Fakultete za farmacijo Ljubljanske univerze so ugotovili, da ima le 50% bolnikov s hipertenzijo dober rezultat glede adherence za zdravljenje glede na metodologijo MMAS-8, starejši in tisti, ki morajo jemati manj zdravil, so se izkazali bolje.⁴

Zakon za uravnoteženje javnih financ je v 3. in 4. členu z dopolnitvijo Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju uvedel najvišje priznane vrednosti (NPV) za TSZ. TSZ za zaviralce konvertaze je bila uvedeno 6.1.2014.

V eno terapevtsko skupino je mogoče vključiti več različnih zdravil (učinkovin), ki imajo enako terapevtsko indikacijo. TSZ določa ZZZS na lastno pobudo. V TSZ se lahko določi referenčno učinkovino, ali pa je referenčna vedno najcenejša učinkovina. Ramipril je določen kot referenčna učinkovina v TSZ inhibitorjev konvertaze.

Namen

Namen naše raziskave (ankete), ki smo jo opravili s pomočjo farmacevtske firme Servier Pharma d.o.o. je bil ugotoviti, ali se je z uvedbo TSZ spremenilo zdravljenje hipertenzije in ali se to odraža na doseganju ciljnih vrednosti krvnega tlaka. Zavedamo se, da je za morebitne vplive TSZ na zbolewnost in umrljivost seveda še prezgodaj govoriti.

Metoda

V ta namen smo prosili 26 zdravnikov družinske medicine, da pri 15 zaporednih bolnikih s hipertenzijo, ki pridejo v ambulanto, izpolnijo vprašalnik. Zanimalo nas je, kakšen krvni tlak je imel bolnik in katera zdravila je jemal v decembru 2013, ko še ni vstopil v veljavo odlok TSZ za

Tabela 1. Spol preiskovancev

spol	N	%
moški	152	47,1
ženske	171	52,9
skupaj	323	100,0

Tabela 2. Starost preiskovancev. SD – standardni odklon

spol	število	min.	maks.	povp.	SD
moški	152	34	90	63,6	11,2
ženske	171	36	90	66,7	11,8
skupaj	323	34	90	65,2	11,5

Tabela 3. Bolniki, ki so bili zdravljeni z zaviralci konvertaze (ACEi)

spol	N	%
moški	74	46,5
ženske	85	53,5
skupaj	159	100,0

inhibitorje konvertaze ter do kakšnih sprememb je prišlo pri predpisovanju in jemanju zdravil ter kakšen je bil krvni tlak teh istih bolnikov čez približno pol leta.

Rezultati

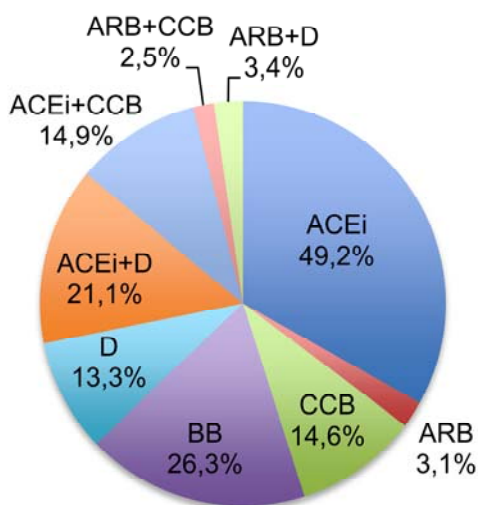
V raziskavo je bilo v zajetih skupaj 357 bolnikov, od tega 174 moških (M) in 183 žensk (Ž).

V končno obdelavo smo jih vključili nekoliko manj, ker so bili nekateri bolniki vključeni v opazovanje v februarju do aprila 2014, ko je že veljala TSZ. Te bolnike smo izključili.

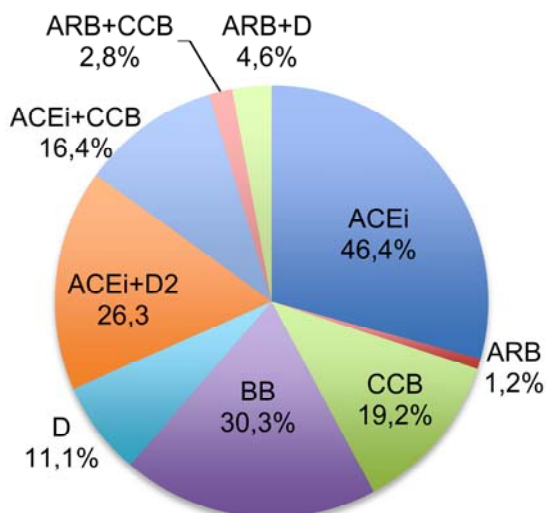
Značilnosti preiskovancev so prikazane v tabelah 1 in 2.

Med vključenimi bolniki je ob vključitvi prejelo zaviralec konvertaze (ACEi) 159 bolnikov. Udeležba po spolu je prikazana v tabeli 3.

Bolniki so pred uveljavitvijo TSZ jemali različna antihipertenzijska zdravila, kot prikazuje slika 1.



Slika 1. Zdravila, ki so jih jemali bolniki. Pomen kratic je razložen v tabeli 4



Slika 2. Zdravila, ki so jih jemali bolniki pol leta po uveljavitvi TSZ

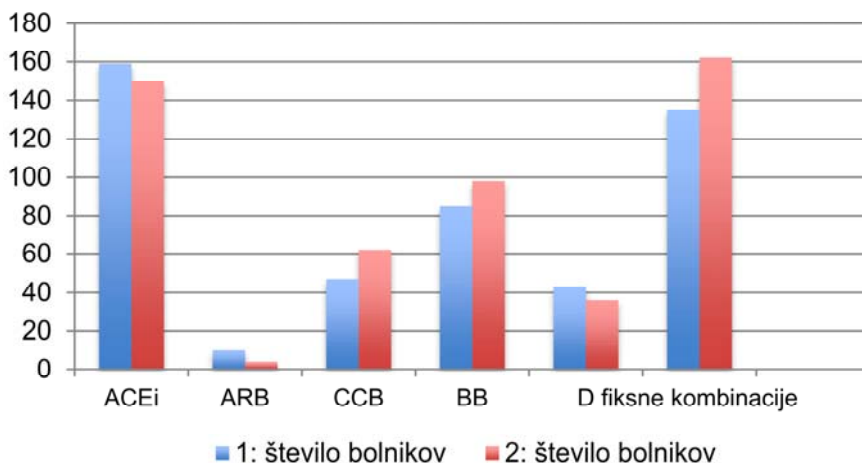
Pol leta po uveljavitvi TSZ se je razmerje med posameznimi zdravili spremenilo (slika 2).

Število bolnikov, ki so prejeli ACEi se je zmanjšal, povečalo pa se je število bolnikov, ki so prejeli zaviralce kalcijevih kanalov (CCB), zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (BB) ter kombinacije (proste in

Tabela 4. Tabela prikazuje spremembe antihipertenzivne terapije v opazovani populaciji pred uvedbo TSZ in pol leta po uvedbi TSZ

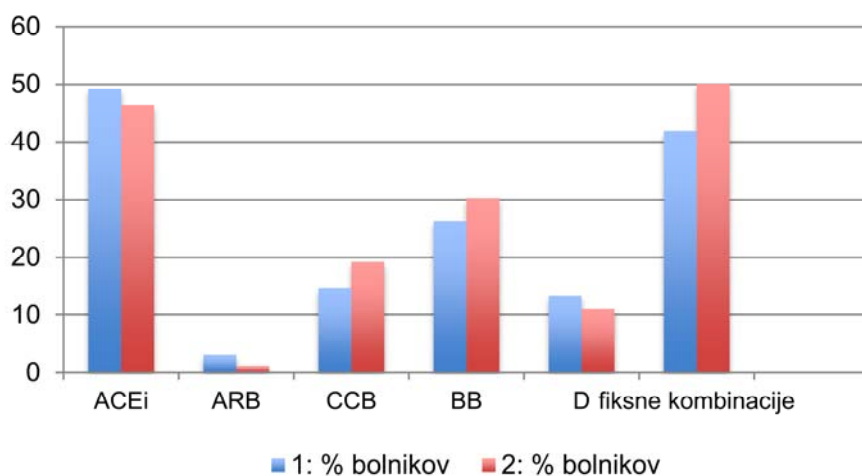
zdravilo	pred TSZ		po TSZ	
	število	%	število	%
ACEi	159	49,2	150	46,4
ARB	10	3,1	4	1,2
CCB	47	14,6	62	19,2
BB	85	26,3	98	30,3
D	43	13,3	36	11,1
fiksne kombinacije	135	41,9	162	50,1
ACEi+D	68	21,1	85	26,3
ACEi+CCB	48	14,9	53	16,4
ARB+CCB	8	2,5	9	2,8
ARB+D	11	3,4	15	4,6

ACEi – zaviralci konvertaze, ARB - zaviralci angiotenzinskih receptorjev, CCB - zaviralci kalcijevih kanalov, BB - zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, D - diuretiki

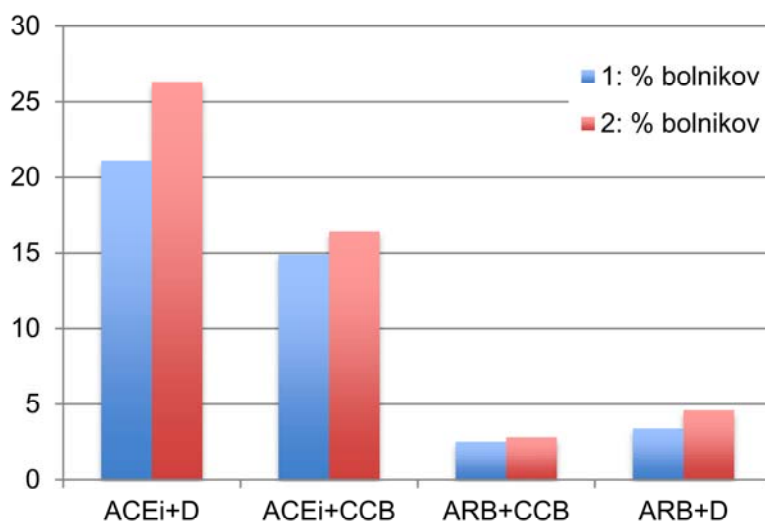


Slika 3. Število bolnikov, ki so prejeli zdravila različnih skupin zdravil (1: pred uvedbo TSZ, 2: po uvedbi TSZ)

fiksne) (tabela 4, slike 3–5). KT se je od prvega pregleda, pa do kontrolnega pregleda (vsaj 6 mesecev) spremenil, kot prikazujeta tabeli 5 in 6.



Slika 4. Odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravila različnih skupina zdravil (1: pred uveljavitvijo TSZ, 2: po uveljavitvi TSZ)



Slika 5. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kombinacijo dveh antihipertenzivnih zdravil (ACEi oz. ARB z diuretikom oz. CCB) . 1 – pred uveljavitvijo TSZ, 2 – po uveljavitvi TSZ

Pri tistih, ki so pred uveljavitvijo TSZ prejeli ACEi, pa je bila sprememba krvnega tlaka taka, kot prikazuje slika 6.

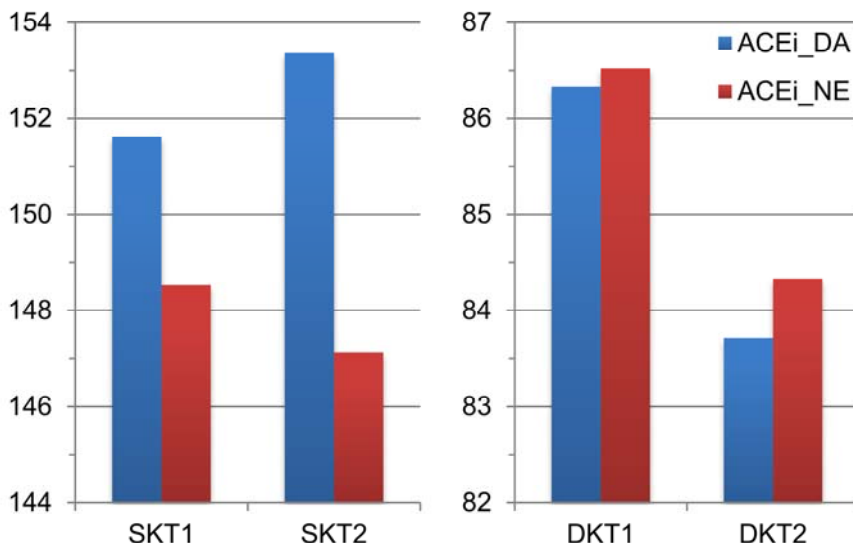
Pri 41 bolnikih je bil po uvedbi TSZ ACEi ukinjen in/ali zamenjan z drugim zdravilom. Sistolični krvni tlak se je v povprečju znižal za 13,6 mm Hg in je

Tabela 5. Sprememba sistoličnega (SKT) in diastoličnega (DKT) krvnega tlaka (mm Hg) ter srčne frekvenca (FR, min⁻¹) po uveljavitvi TSZ (vsaj 6 mesecev) pri vseh pregledanih bolnikih

	N	pred TSZ		po TSZ		t	p
		povp.	SD	povp.	SD		
SKT	311	150,1	18,1	147,0	18,0	2,58	0,010
DKT	312	86,4	10,6	84,0	10,8	3,54	0,000
FR	295	73,5	11,2	71,1	10,7	3,50	0,001

Tabela 6. Sprememba sistoličnega (SKT, mm Hg) in diastoličnega (DKT, mm Hg) krvnega tlaka ter srčne frekvenca (FR, min⁻¹) po uveljavitvi TSZ (vsaj 6 mesecev) pri bolnikih, ki niso jemali ACEi

	N	pred TSZ		po TSZ		t	p
		povp.	SD	povp.	SD		
SKT	157	148,5	18,7	147,1	17,5	0,861	NS
DKT	157	86,5	10,5	84,3	11,2	2,212	0,028
FR	147	73,6	10,7	71,9	10,4	2,033	0,044



Slika 6. Sprememba KT pri bolnikih, ki so (ACEi_DA; N=159) oz. niso (ACEi_NE; N=157) ob prvem pregledu prejeli ACEi

razlika statistično značilna ($p=0,004$), diastolični za 6,2 mm Hg, razlika ni statistično značilna.

Spremembe krvnega tlaka ob spremembah terapije z ACEi so statistično nedokazane, verjetno zaradi premajhnega števila primerov. Pri bolnikih, ki so jim na novo predpisali ACEi se je krvni tlak znižal od 154,1/90,8 mm Hg na 147,8/86,2 mm Hg ($p=NS$), pri bolnikih, kjer je bil zamenjano generično zdravilo za drugega, ni bilo spremembe sistoličnega krvnega tlaka (od 145,0 mm Hg na 144,7 mm Hg), prav tako ni bilo značilne spremembe krvnega tlaka ob zamenjavi generičnega ACEi za original (pri 7 bolnikih).

Urejenost krvnega tlaka (manj kot 140/90 mm Hg) pri tistih, ki so prejeli ACEi (skupaj 33 od 159 bolnikov) je 20,8% in pri drugih bolnikih (skupaj 43 od 164 bolnikov) je 26,2%. Ob kontrolnem pregledu pa je bilo dobro zdravljenih bolnikov v skupini z začetnim zdravljenjem z ACEi 30,2% in v drugi skupini 29,3% bolnikov.

Prav zaradi kompleksnosti zdravljenja je stalnost terapije izrednega pomena. TSZ "ponujajo" stalno spreminjanje zdravila in zato je zavzetost za zdravljenje manjša. Bolniki pogosto ne razumejo, zakaj prihaja do zamenjave zdravil.

Raziskava razumevanja in odnosa pacientov do sistema terapevtskih skupin zdravil, ki so jo opravili na Fakulteti za farmacijo v sodelovanju s Slovenskim farmacevtskim društvom in je bila predstavljena na novinarski konferenci 21.10.2014 v Ljubljani.⁵

Ključna sporočila te raziskave so strnjena v štirih točkah:

- razumevanje: pacienti razumejo osnovno značilnost sistema terapevtskih skupin zdravil, da je zdravilo potrebno doplačati, ko njegova cena presega ceno referenčnega zdravila. Bistveno manj razumejo ostale pravice in dolžnosti pacientov v okviru sistema
- odnos: pacienti nehomogeno ocenjujejo nujnost in koristi uvedbe sistema v našo prakso. Pacienti v sistemu vidijo nepotrebno breme in razlog za zmanjševanje zaupanja v slovenski zdravstveni sistem
- doplačila za zdravila: niso izjema, ampak so v praksi že precej pogosta (zdravila: generična + sistem terapevtskih skupin). Ocena dejanskega doplačila za zdravila iz sistema terapevtskih skupin znaša 6,92 EUR.

Povprečni najvišji znesek doplačila, ki so ga pacienti pripravljene doplačati za trimesečno zdravljenje z zdravilom znaša 10,4 EUR

- poseben izziv: starejši pacienti, ki so slabše izobraženi, s slabšim zdravstvenim stanjem, nižjim neto mesečnim dohodkom, slabšim razumevanjem sistema terapevtskih skupin zdravil, s sočasno predpisanimi več zdravili.

Več informacij lahko dobite pri prof dr. Mitji Kosu, mag. farm. in asist. Nika Mardetku, mag. farm. (mitja.kos@ffa.uni-lj.si).

Rezultati naše raziskave potrjujejo sporočilo raziskave farmacevtov. Krvni tlak se je po uvedbi TSZ in zamenjavi ACEi očitno spremenil. Škodljive učinke TSZ v smislu spremembe zbolewnosti in umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni pa bomo lahko zaznali v nekaj letih.

Zaključek

Naša raziskava kaže, da so bolniki po uvedbi TSZ v velikem odstotku zamenjali zdravila, ne le za referenčno zdravilo ACEi, temveč za zdravilo iz druge skupine antihipertenzivnih zdravil. Nakazuje se, da je krvni tlak slabše urejen, statistično razlika ni značilna, število opazovanih bolnikov pa je majhno. Ker Smernice jasno in argumentirano navajajo, kakšni so individualni (strokovni) kriteriji za izbiro antihipertenzivnega zdravila, nas skrbi, da bo v daljšem obdobju izkazana večja zbolewnost in umrljivost bolnikov. Ne gre namreč le za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka. Zdravljenje bolnika s hipertenzijo je celostno. V bojazni, da se bo v daljšem obdobju zdravljenje bolnikov še poslabšalo, nas podpira tudi Raziskava razumevanja in odnosa pacientov do sistema terapevtskih skupin zdravil.

Literatura

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 2002;360:1903-1913
2. Accetto R, Accetto R, Salobir B. Epidemiološka raziskava hipertenzije v Sloveniji – delno poročilo. V: Dolenc P, ur. XVIII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko

hipertenzijo. Zbornik. Portorož, 26.-27. november 2009. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, 2009: 9-18.

3. Accetto R (ed). Arterijska hipertenzija. 6 razširjena in dopolnjena izdaja. Ljubljana, Sekcija za hipertenzijo, SZD, 2013
4. Janežič A, Dolenc M, Locatelli I, Kos M. Patient adherence to antihypertensive medicine in Slovenia (poster). PCNE Working Symposium 2014 - Sliema, Malta
5. Novinarska konferenca Slovenskega farmacevtskega društva. Terapevtske skupine zdravil z vidika pacientov ter magistrov farmacije v zunanjih lekarnah. Ljubljana, 21. 10. 2014. Vidik pacientov: Raziskava razumevanja in odnosa pacientov do sistema terapevtskih skupin zdravil.