

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

**XXIX. STROKOVNI SESTANEK  
ZDRUŽENJA ZA  
ARTERIJSKO HIPERTENZIJO**

**ZBORNİK**

Ljubljana, 17. december 2020



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

**XXIX. STROKOVNI SESTANEK  
ZDRUŽENJA ZA  
ARTERIJSKO HIPERTENZIJO**

**ZBORNİK**

Ljubljana, 17. december 2020



ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO  
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

UPRAVNI ODBOR ZDRUŽENJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Predsednica: Jana Brguljan Hitij  
Podpredsednik: Primož Dolenc  
Tajnik: Andrej Erhartič  
Blagajničarka: Judita Knez  
Člani: Nina Božič Ješe  
Darja Gnezda Mugerli  
Orjana Hrvatin  
Amela Kabaklić  
Vlasta Malnarič Marentič  
Husam Franjo Naji  
Meta Penko  
Igor Praznik  
Barbara Salobir  
Mojca Savnik Iskra  
Cirila Slemenik Pušnik  
Ksenija Tušek Bunc  
Leopold Zonik



<https://hipertenzija.org>

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



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

## ORGANIZACIJSKI IN PROGRAMSKI ODBOR

Jana Brguljan Hitij  
Primož Dolenc  
Andrej Erhartič  
Manuela Gorišek  
Luka Medvešek  
Barbara Salobir

## UREDNIK ZBORNIKA

Primož Dolenc

## SPONZORJI SREČANJA

AstraZeneca  
Bayer, Farmaceutvska družba d.o.o.  
Berlin Chemie AG, Podružnica Ljubljana  
Boehringer Ingelheim Pharma, podružnica Ljubljana  
Diafit d.o.o.  
Krka d.d., Novo mesto  
Lek d.d., član skupine Sandoz  
Medtronic d.o.o.  
Merck d.o.o.  
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji  
Pfizer, podružnica Ljubljana  
Servier Pharma d.o.o.

## ZALOŽILO

Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo,  
Dunajska 162, 1000 Ljubljana  
XXIX. strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo. 17. december  
2020. Zbornik. Ljubljana 2021

Elektronska izdaja

Spletna stran: <https://hipertenzija.org>

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v  
Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani  
COBISS.SI-ID 63440643  
ISBN 978-961-94337-7-5 (PDF)

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

# KAZALO

Program strokovnega sestanka.....	3
Abecedni seznam avtorjev .....	5
Seznam kratic.....	7
Zdravljenje arterijske hipertenzije v času pandemije z novim koronavirusom 19 ( <i>Jana Brguljan Hitij, Teja Oblak</i> ) .....	9
Renalna denervacija – preteklost, sedanjost, prihodnost ( <i>Barbara Salobir, Maruša Selan</i> ) .....	19
Ali so zdravila vse, kar lahko ponudimo bolnikom z neurejeno renovaskularno hipertenzijo? ( <i>Amela Kabaklić, Judita Knez</i> ) .....	27
Pravilne meritve krvnega tlaka – enostavno in zapleteno ( <i>Primož Dolenc, Borut Čegovnik, Aleksandra Vujanić</i> ) .....	33
Vloga katetrške ablacije v obravnavi atrijske fibrilacije pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ( <i>Andrej Pernat</i> ) .....	45
Novosti v antikoagulacijskem zdravljenju ( <i>Nina Vene</i> ) .....	53
Zaviralci SGLT-2 v praksi – kateremu bolniku s hipertenzijo, kdaj in zakaj? ( <i>Draženka Pongrac Barlovič</i> ) .....	57
Mesec meritev maj – kaj nam sporočajo rezultati iz Slovenije? ( <i>Nina Božič Ješe, Judita Knez, Primož Dolenc, Jana Brguljan Hitij</i> ) .....	67
Pomen kombiniranih tablet pri zdravljenju arterijske hipertenzije ( <i>Andrej Erhartič, Nina Filipič Babnik, Andraž Nendl</i> ) .....	73
Zamenjava antihipertenzijskih zdravil – brezšivna skrb in osebna kartica zdravil ( <i>Darja Potočnik Benčič, Stanislav Pišek</i> ) .....	77





# PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

Četrtek, 17. december 2020

*Predsedstvo: Jana Brguljan Hitij, Andrej Erhartič*

- 16.00 *Uvod (Jana Brguljan Hitij, Ljubljana)*
- 16.05 *Zdravljenje arterijske hipertenzije v času pandemije z novim koronavirusom 19 (Jana Brguljan Hitij, Teja Oblak, Ljubljana)*
- 16.20 *Renalna denervacija – preteklost, sedanost, prihodnost (Barbara Salobir, Maruša Selan, Ljubljana)*
- 16.35 *Ali so zdravila vse, kar lahko ponudimo bolnikom z neurejeno renovaskularno hipertenzijo? (Amela Kabaklič, Judita Knez, Ljubljana)*
- 16.50 *Pravilne meritve krvnega tlaka – enostavno in zapleteno (Primož Dolenc, Borut Čegovnik, Aleksandra Vujanić, Ljubljana)*
- 17.05 *Razpravljanje*
- 17.10 *Vloga katetske ablacije v obravnavi atrijske fibrilacije pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo (Andrej Pernat, Ljubljana)*
- 17.25 *Novosti v antikoagulacijskem zdravljenju (Nina Vene, Ljubljana)*
- 17.40 *Zaviralci SGLT-2 v praksi – kateremu bolniku s hipertenzijo, kdaj in zakaj? (Draženka Pongrac Barlovič, Ljubljana)*
- 17.55 *Razpravljanje*
- 18.00 *Mesec meritev maj – kaj nam sporočajo rezultati iz Slovenije? (Nina Božič Ješe, Judita Knez, Primož Dolenc, Jana Brguljan Hitij, Ljubljana)*
- 18.15 *Pomen kombiniranih tablet pri zdravljenju arterijske hipertenzije (Andrej Erhartič, Nina Filipič Babnik, Andraž Nendl, Ljubljana)*
- 18.30 *Zamenjava antihipertenzijskih zdravil – brezšivna skrb in osebna kartica zdravil (Darja Potočnik Benčič, Ljubljana, Stanislav Pišek, Maribor)*
- 18.45 *Razpravljanje in vodeni spletni klepet (Jana Brguljan Hitij, Ljubljana)*  
*Zaključek (Jana Brguljan Hitij, Ljubljana)*



## ABECEDNI SEZNAM AVTORJEV

Nina Božič Ješe, dr. med.<sup>1</sup>  
doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med.<sup>1,2</sup>  
Borut Čegovnik, dr. med.<sup>1</sup>  
mag. Primož Dolenc, dr. med.<sup>1</sup>  
Andrej Erhartič, dr. med.<sup>1</sup>  
Nina Filipič Babnik, dr. med.<sup>1</sup>  
dr. Amela Kabaklić, dr. med.<sup>1</sup>  
dr. Judita Knez, dr. med.<sup>1</sup>  
Andraž Nendl, dr. med.<sup>1</sup>  
Teja Oblak, dr. med.<sup>1</sup>  
prof. dr. Andrej Pernat, dr. med.<sup>2,3</sup>  
Stanislav Pišek, mag. farm.<sup>4</sup>  
doc. dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr. med.<sup>2,5</sup>  
mag. Darja Potočnik Benčič, mag. farm.<sup>6</sup>  
prim. mag. Barbara Salobir, dr. med.<sup>1</sup>  
Maruša Selan, dr. med.<sup>1</sup>  
dr. Nina Vene, dr. med.<sup>7</sup>  
Aleksandra Vujanić, dr. med.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Lekarne Maribor, Minašikova ulica 6, 2000 Maribor

<sup>5</sup>Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup>Lekarniška zbornica Slovenije, Vojkova cesta 48, 1000 Ljubljana

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



# SEZNAM KRATIC

ACE	konvertaza angiotenzina
ACE2	konvertaza angiotenzina 2
ACEi	zaviralec konvertaze angiotenzina
AF	atrijska fibrilacija (migetanje preddvorov)
AH	arterijska hipertenzija
ALT	alanin aminotransferaza
ARB	zaviralec angiotenzinskih receptorjev
ARVH	aterosklerotična renovaskularna hipertenzija
AST	aspartat aminotransferaza
AT1	receptor za angiotenzin II tipa 1
AT2	receptor za angiotenzin II tipa 2
CI	interval zaupanja
covid-19	koronavirusna bolezen 2019
CSKT	celodnevno spremljanje krvnega tlaka
CT	računalniška tomografija
DALY	izgubljena leta zaradi bolezni («disability-adjusted-life-years«)
DDP-4	dipeptidil-peptidaza 4
ESH	Evropsko združenje za hipertenzijo
FDC	fiksna kombinacija («fixed dose combination«)
FTP	farmakoterapijski pregled
gama-GT	gama-glutamilttransferaza
GLP-1	glukagonu podoben peptid 1
HbA1c	glikiran hemoglobin
HDL	lipoprotein velike gostote
HR	razmerje obetov
ISH	Mednarodno združenje za hipertenzijo
ISO	Mednarodna organizacija za standardizacijo
ITM	indeks telesne mase
KO	klinični oddelek
KT	krvni tlak
KTD	krvni tlak doma
LDL	lipoprotein majhne gostote
LP	levi prekat
MMM	Mesec meritev maj
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
oGF	ocenjena glomerulna filtracija
OKZ	osebna kartica zdravil
P2Y <sub>12</sub>	kemoreceptor za adenozin difosfat
PCR	verižna reakcija s polimerazo
PTCA	perkutana transluminalna koronarna angioplastika
PTRA	perkutana transluminalna angioplastika ledvičnih arterij
PUZ	pregled uporabe zdravil
RAAS	sistem renin-angiotenzin-aldosteron
RAS	renin-angiotenzin-aldosteron
RCA	desna koronarna arterija
RDN	renalna denervacija
RVH	renovaskularna hipertenzija
SARS-CoV-2	hudi akutni respiratorni sindrom – koronavirus 2
SB	sladkorna bolezen
SD	standardna deviacija (standardni odklon)
SGLT-2	natrij-glukozni prenašalni sistem 2
SPC	kombinirane tablete («single-pill combination«)

**Seznam kratic (nadaljevanje)**

STEMI	miokardni infarkt z elevacijo ST veznice
TMPRSS2	transmembranska serinska proteaza 2
UZ	ultrazvok
WHL	Svetovna liga za hipertenzijo

# ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE V ČASU PANDEMIJE Z NOVIM KORONAVIRUSOM 19

## Treatment of arterial hypertension during pandemic with the new coronavirus 19

Jana Brguljan Hitij,<sup>1,2</sup> Teja Oblak<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

### Izvleček

V času pandemije z novim koronavirusom 2019 so kronične nenalezljive bolezni izgubile pozornost tako strokovne kot laične javnosti. Arterijska hipertenzija je ena od najpogosteje pridruženih bolezni med bolniki, okuženimi s SARS-CoV-2 in tistimi, ki razvijejo koronavirusno bolezen (covid-19). Glede na izsledke zadnjih raziskav še ne vemo, ali je arterijska hipertenzija neodvisen ali pridružen dejavnik tveganja za težji potek in slabši izhod pri bolnikih s covidom-19. Uporaba antihipertenzijskih zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev II tipa 1 so varna pri bolnikih s covidom-19 in pridruženo arterijsko hipertenzijo, zato jih je treba predpisovati po veljavnih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije. Zaenkrat ni dokazov o ugodnem vplivu teh zdravil na sam potek covid-19. Tudi med pandemijo se priporoča ustrezna urejenost krvnega tlaka, redno jemanje antihipertenzijskih zdravil in ohranjanje zdravega življenjskega sloga. Kljub porastu telefonskih obravnav in razvoju telemedicine je potrebno ohraniti živ stik z bolnikom v ambulanti.

*Ključne besede: arterijska hipertenzija, SARS-CoV-2, covid-19, antihipertenzijska zdravila, zaviralci angiotenzinske konvertaze, blokatorji angiotenzinskih receptorjev II tipa 1, ACE, ARB*

### Abstract

During SARS-CoV-2 pandemic, attention of the public was drawn away from chronic non-infectious diseases. Arterial hypertension is one of the

most frequent comorbidities in patients with Covid-19. According to latest research, it is not known if hypertension poses as independent or joint risk factor for severity and outcome of Covid-19. Use of antihypertensive drugs from the ACE inhibitors and ARB group is safe in patients with Covid-19 and hypertension and they should be prescribed according to the guidelines for treatment of hypertension. There is lack of evidence on positive effect of ACE inhibitors/ARB for the severity of the Covid-19 itself. During pandemic, patients with hypertension are advised to have well controlled blood pressure, to regularly take antihypertensive drugs and to maintain healthy lifestyle. Despite the rise of telephone consultations and telemedicine, it is still crucial to maintain live contact with a patient.

*Key words: arterial hypertension, SARS-CoV-2, Covid-19, antihypertensive drugs, angiotensin convertase inhibitors, angiotensin receptor blockers, ACE, ARB*

Bolniki se z obravnavo, zdravljenjem in zapleti nenalezljivih kroničnih bolezni soočajo vse življenje. Ob pojavih nevarnih nalezljivih bolezni, kot je trenutna pandemija z novim koronavirusom (SARS-CoV-2), kronične bolezni stopijo v ozadje tako pri bolnikih kot pri izvajalcih zdravstvenega varstva, razen če so prepoznane kot pomembni dejavniki tveganja v poteku nalezljive bolezni.

V času pandemije s SARS-CoV-2 in koronavirusne bolezni (covid-19) se je pri zdravstveni obravnavi bolnikov s pridruženo arterijsko hipertenzijo pojavilo več vprašanj. Prvič, ali arterijska hipertenzija predstavlja pomemben dejavnik tveganja za okužbo s SARS-CoV-2, hujši potek covid-19 in smrtnost; drugič, kakšen vpliv ima zdravljenje hipertenzije z zdravili iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) in blokatorjev receptorja za angiotenzin II tipa 1 (ARB), in tretjič, kako se je v času pandemije spremenilo odkrivanje in zdravljenje bolnikov z arterijsko hipertenzijo.

### **Arterijska hipertenzija in covid-19**

Arterijska hipertenzija je ena od najpogostejših vzrokov za izgubljena leta bolnikov zaradi bolezni (angl. *disability-adjusted-life-years*, DALY).<sup>1</sup> Visok delež populacije nad 60. letom starosti ima arterijsko hipertenzijo.<sup>2</sup>

Sama starost predstavlja največji izolirani dejavnik tveganja za hujši potek bolezni in smrtnosti zaradi covid-19. Raziskovalci so postavili hipotezo,



da bi bil mehanizem lahko upad in disregulacija imunskega sistema v starosti.<sup>3</sup>

Kako pa je s pridruženo arterijsko hipertenzijo? Na začetku pandemije s SARS-CoV-2 so prve objavljene študije o bolnikih s covidom-19 in hipertenzijo prihajale s Kitajske. Ugotavljali so, da bi lahko imeli bolniki s covidom-19 in pridruženo hipertenzijo dvakrat višje tveganje za smrt kot bolniki brez le-te.<sup>4</sup> Nadaljnje študije so to spoznanje ovrgle.<sup>5</sup> Raziskovalci v študiji SARS-RAS Italijanskega združenja za hipertenzijo<sup>6</sup> so tako ugotavljali, da je pojavnost arterijske hipertenzije pri bolnikih s covidom-19 približno enaka kot v podobno stari primerjalni skupini bolnikov, ki niso bili okuženi s SARS-CoV-2. Pojavnost hipertenzije so primerjali s podatki, ki so jih skozi več let pridobili na Svetovni dan hipertenzije.<sup>6</sup> Z logistično regresijo so ugotavljali, da je sama hipertenzija neznačilno povezana s smrtnostjo zaradi covid-19; med kroničnimi boleznimi je bila povezava značilna za sladkorno bolezen, kronično obstruktivno pljučno bolezen in kronično ledvično bolezen.<sup>7</sup>

Do podobnih zaključkov so prišli tudi angleški raziskovalci v veliki epidemiološki študiji, kjer so analizirali anonimizirane zdravstvene kartoteke 17 milijonov bolnikov s covidom-19. Arterijska hipertenzija ali krvni tlak, enak ali višji od 140/90 mm Hg, nista bila značilno povezana s smrtnostjo zaradi covid-19 (HR 0,95, CI 0,89–1,01).<sup>8</sup>

Druge posamične raziskave so kot pomemben neodvisen ali pridružen dejavnik tveganja za težji potek covid-19 izpostavile sladkorno bolezen, debelost, hiperholesterolemijo in koronarno bolezen.<sup>5</sup>

Pomemben dejavnik v pandemiji SARS-CoV-2 je poslabšanje življenjskega sloga večjega dela populacije, ki je bila manj pogosto telesno dejavna, doživljala duševni stres in uživala visokokalorično hrano, s čimer je prišlo do porasta telesne teže - v najnovejši kitajski študiji se je to zgodilo predvsem pri ljudeh z normalno telesno težo, ki je v povprečju porasla za 0,5-2,8 kg.<sup>9</sup>

Hamer s sodelavci je v študiji na kohortnih podatkih nacionalnega registra hospitalizacij opazil, da so bili ljudje z debelostjo, telesno manj dejavni, kadilci in uživalci alkohola bolj dovzetni za hujši potek covid-19.<sup>10</sup> Možni mehanizem za hujši potek covid-19 pri debelosti je v tem, da adipociti v večji meri izražajo vstopni receptor ACE2 za SARS-CoV-2 kot ostala tkiva in zato maščevje predstavlja možen rezervoar virusa; pri ljudeh z

debelostjo je pogosteje znižana serumska raven vitamina D in zmanjšana telesna zmogljivost, ki sta povezana s hujšim potekom covid-19.<sup>11</sup>

V nadaljnjih kontroliranih prospektivnih študijah bo treba raziskati, ali je hipertenzija neodvisen ali pridružen dejavnik za potek in izhod covid-19.<sup>12</sup>

## **Zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron pri zdravljenju bolnikov s covid-19 in hipertenzijo**

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je eden od ključnih sistemov v delovanju srčno-žilnega sistema in ledvic, vpleten pa je tudi v kompleksno patogenezo okužbe s SARS-CoV-2.

Novi koronavirus namreč vstopi v celico z vezavo na receptor (in obenem encim) ACE2 preko vezave na bodico S1; po aktivaciji TMPRSS2 je virus vnesen v celico. Receptor ACE2 se izraža v pljučih, manj v srcu, črevesju, ledvicah in maščevju.

ACE je "vmesni encim" za nastanek angiotenzina II iz angiotenzina I, ki ga zavirajo zdravila iz skupine ACE zaviralcev.

Medtem je encim ACE2 odgovoren za nastanek angiotenzina-(1-7) iz AT2 in angiotenzina-(1-9) iz AT1, hidrolizira pa še ostale beljakovine. Večinoma je vezan na membranah, le v manjši meri je topen. ACE2 ni odgovoren za nastanek angiotenzina II iz angiotenzina I, prav tako uveljavljena zdravila, zaviralci ACE in ARB, ne zavirajo njegove aktivnosti.

Hipotetično naj bi bolniki s srčno-žilnimi obolenji izražali nizko število ACE2 in bili tako manj dovzetni za SARS-CoV-2. Po podobni logiki naj bi zaviralci sistema RAAS zvišali izražanje ACE2 in tako postali najbolj zaželeni zdravila v pandemiji.<sup>13</sup> Kakorkoli, klinične izkušnje in raziskave tega niso niti potrdile niti ovrgle.

Prve kitajske študije so ponudile izsledke, da naj bi bili bolniki, ki sočasno jemljejo zaviralce RAAS, bolj ogroženi za hujši potek covid-19 in slabši izhod zdravljenja.<sup>14</sup> Nekaj mesecev za tem je sledila objava profesorja Mancie in sodelavcev v New England Journal of Medicine.<sup>15</sup> V Lombardiji so opravili večjo raziskavo, ki je preučevala možne povezave med uporabo antihipertenzijskih zdravil iz skupine zaviralcev RAAS (tako zaviralce ACE kot ARB) in covidom-19. V raziskavo je bilo vključenih 6.272 bolnikov, pri katerih je bila okužba s SARS-CoV-2 potrjena z brisom nosnožrelnega prostora v obdobju med 21. februarjem in 11. marcem 2020. Raziskovalno skupino so primerjali s 30.759 bolniki iste starosti, istega spola in iz iste

občine. V obeh skupinah je bila povprečna starost bolnikov  $68 \pm 13$  let, od tega 37% žensk. Bolniki iz študijske skupine so imeli v osnovi višjo pogostost srčno-žilnih bolezni (arterijska hipertenzija, koronarna srčna bolezen, srčno popuščanje), kronične ledvične bolezni in sladkorne bolezni v primerjavi z bolniki iz kontrolne skupine, prav tako so bili bolniki s covidom-19 v slabšem zdravstvenem stanju v primerjavi s kontrolno skupino. Uporaba zaviralcev RAAS in ostalih zdravil je bila pri teh bolnikih pogostejša. Kljub temu niso dokazali nobene povezave med jemanjem zaviralcev RAAS in okužbo, potekom in izidom covid-19, kar je bilo neodvisno tudi od spola.

Sledila je objava študije Mehte s sodelavci v JAMA Cardiology,<sup>16</sup> ki so preučevali povezavo med okužbo s SARS-CoV-2 in uporabo zaviralcev ACE/ARB ter povezavo med uporabo teh zdravil v podskupini bolnikov s hujšim potekom covid-19 (hospitalizacija, sprejem v enoto intenzivne nege in potreba po mehanski ventilaciji). V študijo je bilo vključenih 18.472 bolnikov, ki so bili testirani na SARS-CoV-2, med katerimi je bilo 7.384 (49%) moških, povprečna starost je bila 49 let. Od 18.472 preiskovancev je v času študije 2.285 (12,4%) prejemalo zaviralce ACE/ARB. Okužba s SARS-CoV-2 je bila potrjena pri 1735 (9,4%) bolnikov; med njimi je bilo 421 bolnikov (24,3%) sprejetih v bolnišnico, 161 bolnikov (9,3%) je bilo zdravljenih v enoti intenzivne terapije in 111 bolnikov (6,4%) je potrebovalo mehansko ventilacijo. Raziskava ni pokazala povezave med uporabo zaviralcev sistema RAAS in povečanim tveganjem za okužbo ali potek covid-19. Klinični podatki omenjene študije podpirajo trenutna priporočila, da pri bolnikih, ki so pozitivni na SARS-CoV-2, nadaljujemo zdravljenje z zaviralci ACE/ARB v skladu s trenutno veljavnimi priporočili, če za to ni drugih kontraindikacij.

V Lancetu so bila objavljena dognanja študije, ki jo je opravil Francisco de Abajo s sodelavci.<sup>17</sup> Gre za farmakoepidemiološko raziskavo 1.139 odraslih bolnikov, ki so bili sprejeti v bolnico v Madridu zaradi covid-19 v marcu 2020; kontrolna skupina 11.390 oseb je bila izbrana iz populacije iz leta 2018. V preiskovani skupini je bilo 444 (39%) žensk, srednja starost 69,1 let (SD  $\pm 15,4$ ). Primarni izhod raziskave je bil sprejem v bolnišnico in potrjen test nosnožrelnega prostora na SARS-CoV-2 s PCR. Primerjali so zaviralce RAAS z drugimi antihipertenzijskimi zdravili. Zaviralci ACE in ARB niso predstavljali večjega tveganja za hospitalizacijo, za sprejem v

enoto intenzivne terapije ali za druge zaplete v sklopu covid-19 ne glede na starost in spol.

V naslednji angleški raziskavi med 8,28 milijoni udeležencev, starih med 20 in 99 let, so preučevali 19.486 bolnikov s covidom-19, od katerih je bilo 1.286 sprejetih v intenzivno enoto. V tej raziskavi so bili zaviralci ACE povezani z zmanjšano možnostjo pojavnosti covid-19 (HR 0,71, 95% CI 0,67–0,74); raziskava ni pokazala povečanega tveganja za obravnavo v intenzivni enoti (adjusted HR 0,89, 95% CI 0,75–1,06). Povezave med blokatorji ARB in covidom-19 niso dokazali.<sup>18</sup>

Tudi izsledki težko pričakovane multicentrične raziskave BRACE-CORONA niso pokazali, da bi zaviralci ACE ali ARB, kakorkoli vplivali na izhod covid-19 pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s temi zdravili še pred okužbo.<sup>12,19</sup>

Na podlagi zgodnjih raziskovalnih izsledkov in na podlagi mnenja evropske in svetovne strokovne srenje sta Združenje za arterijsko hipertenzijo in Združenje kardiologov Slovenije marca 2020 pripravila skupno stališče o zdravljenju bolnikov z zaviralci ACE in ARB:<sup>20</sup>

- pri bolnikih brez okužbe zaenkrat ni utemeljenega razloga za opustitev zdravljenja z zaviralci ACE ali blokatorji ARB in bolniki naj nadaljujejo z zdravljenjem po objavljenih smernicah,
- pri bolnikih, ki so okuženi (pozitivni na SARS-CoV-2), nadaljujemo z zdravljenjem v skladu z veljavnimi priporočili,
- pri bolnikih z vročino in dihalnimi simptomi zaviralce ACE ali blokatorje ARB ukinemo le, če je to klinično indicirano (npr. glede na krvni tlak in delovanje ledvic),
- pri ogroženih posameznikih zaenkrat ni na voljo dokazov, da bi zaviralce ACE ali blokatorje ARB uvajali z namenom preprečevanja pljučne okvare oziroma lajšanja poteka virusne okužbe.<sup>20</sup>

## **Klinični oddelek za hipertenzijo v času pandemije SARS-CoV-2**

Edini od terciarnih kardioloških oddelkov, ki je bil v času pandemije za štiri mesece reorganiziran v oddelek za hospitalno obravnavo bolnikom s covidom-19, je bil Klinični oddelek za hipertenzijo v UKC Ljubljana, Bolnišnica dr. Petra Držaja. Ambulantna dejavnost je bila zaradi epidemioloških razmer močno okrnjena. V "živo" smo lahko obravnavali

izključno bolnike z arterijsko hipertenzijo, ki so prejeli napotnico stopnje nujno ali zelo hitro, bili asimptomatski in imeli negativno epidemiološko anamnezo za SARS-CoV-2. Z vsemi ostalimi ambulantnimi bolniki z arterijsko hipertenzijo smo izvajali telefonske posvete, medtem ko je bil delež e-posvetov minimalen.

Pri večini ambulantnih bolnikov, ki smo jih ambulantno pregledali, je šlo za poslabšanje predhodno urejenega krvnega tlaka, velikokrat zaradi reaktivnih vzrokov (npr. duševni stres v času pandemije), le v manjši meri za nujna hipertenzijska stanja ali pojav zapletov ob arterijski hipertenziji, kot so atrijska fibrilacija, srčno popuščanje, idr. Pri bolnikih, ki so preboleli blago ali zmerno obliko covid-19 in kjer hospitalizacija ni bila potrebna, smo večinoma lahko nadaljevali s antihipertenzijsko terapijo.

Naši bolniki so na začetku pandemije navajali strah pred obiskom ambulante in možnosti okužbe s SARS-CoV-2, po ti."drugem valu" pa opažamo, da želijo zopet priti na dejanski ambulantni pregled in opraviti potrebno diagnostiko, saj jih skrbi nadaljnja urejenost arterijske hipertenzije.

Ključne omejitve pri telefonskih posvetih so bile po naših izkušnjah odsotnost kliničnega pregleda, odsotnost meritve krvnega tlaka v ambulanti (ob prisotnosti in brez prisotnosti osebja) in druge diagnostike (EKG, meritve telesne teže, gleženjskega indeksa, ultrazvok srca, idr.), predvsem pa stik z bolnikom in poglobljena anamneza, ki jo je preko telefona težje izvesti kot v živo.

Na oddelku, kjer smo zdravili bolnike s hudo obliko covid-19, smo opažali, da je bilo pri tistih, ki so se predhodno zdravili zaradi hipertenzije, potrebno prehodno prekiniti antihipertenzijsko zdravljenje zaradi nizkega ali normalnega krvnega tlaka – med vzroki za nižji tlak so bili dehidracija ob vročini in inapetenci, akutna ledvična okvara, akutno srčno popuščanje, idr.

Pri kritično bolnih s covidom-19, ki so potrebovali mehansko ventilacijo, je bilo zaradi pomembno znižanega krvnega tlaka ukinjena antihipertenzijska terapija in uvedena vazoaktivna podpora. Vzrok nižjega krvnega tlaka je bila potreba po večtirnih analgesodaciji, obenem pa hipovolemija in febrilno stanje, pri nekaterih pridružena akutna ledvična okvara, pljučna embolija z obremenitvijo desnih srčnih votlin, v nadaljevanju zdravljenja tudi sekundarne bakterijske ali glivne okužbe. Ob stabilizaciji kliničnega stanja

in med odvajanjem od ventilatorja smo zapažali povišanje krvnega tlaka, ki je bil večkrat reaktivno ob zbujanju in bolečini. Večinoma smo povišan krvni tlak v tej fazi zdravili s krajše delujočimi antihipertenzijskimi zdravili, npr. kalcijevimi antagonisti ali drugimi vzročnimi zdravili (analgetiki, anksiolitiki).

Po ponovni vzpostavitvi Kliničnega oddelka za hipertenzijo pričakujemo, da bomo pridobili izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hipertenzijo, ki imajo ti. "dolgi covid-19", torej zaplete ali kasne posledice covida-19. Pričakujemo tudi povečanje števila novoodkritih bolnikov s hipertenzijo, ki v času pandemije niso imeli dostopa do preventivne ali nenujne zdravstvene obravnave, in bolnikov z razvitimi zapleti ob nezdravljeni ali slabo zdravljeni hipertenziji.

## **Zaključek**

Ključne ugotovitve trenutnih raziskav in stališč evropskih in svetovnih združenj za arterijsko hipertenzijo so sledeče:

- arterijska hipertenzija je ena od najpogostejših pridruženih boleznih pri bolnikih s covidom-19, vendar ni jasno, ali gre za neodvisen ali pridružen dejavnik, ki vpliva na jakost in izhod bolezni,
- vsa antihipertenzijska zdravila, tudi zaviralci ACE in ARB, so varna za uporabo pri bolnikih s covidom-19 in pridruženo arterijsko hipertenzijo,
- Združenje za hipertenzijo in Združenje kardiologov Slovenije izražata enako stališče kot evropske in svetovne organizacije (ESH, ESC, AHA idr.), da je pri bolnikih s hipertenzijo, ki so se predhodno zdravili z zaviralci ACE in ARB, treba s temi zdravili nadaljevati, razen če obstaja drugi klinični razlog za ukinitve le-teh (npr. nizek krvni tlak, akutna ledvična odpoved idr.),
- dokazov o pozitivnih učinkih zdravljenja z zaviralci ACE in ARB na potek in izhod same koronavirusne bolezni ni, zato jih ne priporočamo,
- pomembno je, da je pri bolnikih s hipertenzijo tudi v času pandemije s SARS-CoV-2 krvni tlak dobro urejen, da vzdržujejo zdrav življenjski slog in da ne prenehajo jemati antihipertenzijske terapije,
- sprememba življenjskega sloga in duševni stres pri širši populaciji bosta morda bolj dolgoročno vplivala na urejenost krvnega tlaka in pojavnost srčno-žilnih dogodkov,

- nadaljnje raziskave bodo skušale razjasniti, kako vpliva višina in urejenost krvnega tlaka na izhod covid-19, ali obstajajo razlike med že znano in novoodkrito arterijsko hipertenzijo na sam potek in izhod pri bolnikih s covidom-19. Za varno in kakovostno obravnavo bolnikov s hipertenzijo bo ob telefonskih posvetih in telemedicinski obravnavi potrebno ohraniti tudi živ stik z bolniki.

## Literatura

1. Global Burden of Disease 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1659-724.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23.
3. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Aging Res Rev* 2021; 65:101205.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 28;395(10229):1054-1062.
5. Tadic M, Saeed S, Grassi G, Taddei S, Mancia G, Cuspidi C. Hypertension and COVID-19: Ongoing Controversies. *Front Cardiovasc Med* 2021; 17;8:639222.
6. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M; SARS-RAS Investigators. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension* 2020; 76(2):366-372.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 28;323(16):1574-1581.
8. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv preprint* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>.
9. Zhu Q, Li M, Ji Y, Shi Y, Zhou Y, Li Q, et al. "Stay-at-Home" Lifestyle Effect on Weight Gain during the COVID-19 Outbreak Confinement in China. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 12;18(4):1813.
10. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020; 7;142(1):4-6.
11. Lavie CJ, Coursin DB, Long MT. The Obesity Paradox in Infections and Implications for COVID-19 *Mayo Clin Proc* 2021; 96(3):518-520.
12. Mancia G. COVID-19, hypertension, and RAAS blockers: the BRACE-CORONA trial. *Cardiovasc Res* 2020; 1; 116(14): e198–e199.
13. Danser J AH. Covid-19 and RAS blockers. A pharmacological perspective. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter. ESH* 2020; 22 (75).
14. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):e21.
15. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;2-7.

16. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 1;5(9):1020-1026.
17. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* 2020; 395(10238):1705-1714.
18. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; 106(19):1503-1511.
19. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, et al; BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) - The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J* 2020; 226:49-59.
20. Brguljan-Hitij J, Fras Z. COVID-19 in zdravljenje z zaviralci konvertaze angiotenzina (ACE) ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARB). Skupno stališče Združenja kardiologov Slovenije in Združenja za arterijsko hipertenzijo pri Slovenskem zdravniškem društvu. Ljubljana, 2020. Spletni dostop: <https://hipertenzija.org/covid-19/>, zadnji dostop 1.1.2021.



# RENALNA DENERVACIJA – PRETEKLOST, SEDANJOST, PRIHODNOST

## Renal denervation – past, present and the future

Barbara Salobir, Maruša Selan

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

### Izvleček

Renalna denervacija je minimalno invaziven poseg s katerim lahko zaradi zmanjšanja simpatične živčne aktivnosti pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo znižamo krvni tlak. Razvoj renalne denervacije, ki je na kratko orisan v prispevku, je spremljalo več vzponov in padcev. Rezultati zadnjih raziskav, ki so bile opravljene z izboljšano metodologijo in z uporabo katetrov druge generacije, potrjujejo učinkovitost renalne denervacije na znižanje krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo. Ti obetajoči rezultati nakazujejo možnost, da bi renalna denervacija pri zdravljenju hipertenzije poleg zdravljenja z antihipertenzijskimi zdravili in nefarmakološkimi ukrepi v nekaj letih lahko postala del vsakdanje klinične prakse.

*Ključne besede: renalna denervacija, hipertenzija, krvni tlak, simpatični živčni sistem, ledvica*

### Abstract

Renal denervation is a minimally invasive procedure that provides blood pressure reduction in some patients with hypertension by decreasing sympathetic nervous system activity. This paper briefly outlines the evolution of renal denervation, which has experienced ups and downs. The results of recent sham-controlled randomised trials conducted with improved methodology and using new catheters, provided evidence that renal denervation is effective in lowering blood pressure in patients with hypertension. In addition to drug therapy and lifestyle modification these promising results suggest that renal denervation may become part of the routine treatment of patients with hypertension in the coming years.

*Key words: renal denervation, hypertension, blood pressure, sympathetic nervous system, kidney*

## Uvod

Z zdravljenjem primarne (esencialne) arterijske hipertenzije z antihipertenzijskimi zdravili in/ali nefarmakološkimi ukrepi lahko večinoma dosežemo dober nadzor krvnega tlaka. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije pa le slaba petina zdravljenih oseb z arterijsko hipertenzijo dosega ciljne vrednosti. Razlogov za nezadosten nadzor krvnega tlaka, ki vodi v razvoj zapletov, med katere sodijo: ishemična in hemoragična možganska kap, demenca, miokardni infarkt, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, periferna arterijska bolezen ter kronična in končna ledvična odpoved, je več. Med bolnike z nenadzorovanim krvnim tlakom sodijo bolniki z odporno (rezistentno) hipertenzijo, pri katerih zdravljenje ni dovolj učinkovito, bolniki, ki jim zaradi neželenih učinkov ne moremo uvesti optimalne antihipertenzijske terapije in bolniki, ki zaradi nezadostne zavzetosti za zdravljenje (adherence) zdravila opuščajo. Pri nekaterih od navedenih bolnikov bi lahko nadzor krvnega tlaka izboljšali z renalno denervacijo.

## Kaj je renalna denervacija?

Renalna denervacija (RDN) je minimalno invaziven poseg, pri katerem s katetrom, ki ga uvedemo v ledvično arterijo, z uporabo toplotne energije s pomočjo radiofrekvenčnih valov, ultrazvoka ali perivaskularne aplikacije nevrotoksičnih substanc (npr. alkohola) uničimo simpatično živčno nitje, ki poteka vzdolž arterije. Zaradi posledično zmanjšane simpatične aktivnosti se krvni tlak zniža.

## Mehanizem delovanja

Ker vzdolž ledvične arterije poteka tako eferentno kot aferentno simpatično živčno nitje, z RDN vplivamo na zmanjšanje simpatične aktivnosti v ledvicah, hkrati pa tudi na zmanjšanje centralne simpatične aktivnosti. Zmanjšanje simpatične aktivnosti v ledvicah vpliva na manjšo resorpcijo vode in natrija v tubulih, manjše izločanje renina in povečanje pretoka v ledvicah zaradi zmanjšanja žilnega upora. Zmanjšanje aktivnosti aferentnega simpatičnega nitja v ledvici vpliva na zmanjšanje centralne simpatične aktivnosti, kar vpliva na delovanje srca ter ledvic in periferni žilni upor. Vsi ti učinki se odražajo z znižanjem krvnega tlaka.

## Raziskave na področju renalne denervacije

Namen prvih pilotskih raziskav je bil potrditev hipoteze (angl. *proof of concept studies*). RDN so opravili pri bolnikih z odporno hipertenzijo z nenadzorovanim krvnim tlakom s pomočjo radiofrekvenčne oziroma ultrazvočne energije ali aplikacije nevrotoksičnih snovi. Potrdili so, da se krvni tlak po RDN zniža. Opažali so tudi, da je učinek RDN na znižanje krvnega tlaka izrazitejši pri osebah z višjim izhodiščnim krvnim tlakom. Pri raziskavi SYMPPLICITY HTN-1 se je krvni tlak šest mesecev po posegu znižal za 22/11 mm Hg (pri konvencionalnem merjenju v ambulanti), pri SYMPPLICITY HTN-2 pa za 32/12 mm Hg pri merjenju v ambulanti ter za 11/7 mm Hg pri celodnevem merjenju krvnega tlaka. Pri raziskavi DENERHTN, v kateri so bili vključeni bolniki z odporno hipertenzijo z nižjim izhodiščnim krvnim tlakom kot v raziskavi SYMPPLICITY HTN-2, se je dnevni sistolični krvni tlak ob celodnevem spremljanju šest mesecev po RDN znižal le za 5,9 mm Hg.

Pri raziskavi SYMPPLICITY HTN-1 in SYMPPLICITY HTN-2 je bil učinek na znižanje krvnega tlaka prisoten 36 mesecev po RDN.

SYMPPLICITY HTN-3 je prva randomizirana raziskava na področju RDN, pri kateri so v kontrolni skupini opravili navidezen poseg (angl. *sham-controlled study*). Hkrati je tudi največja raziskava – vključenih je bilo kar 535 preiskovancev. S preiskavo pri preiskovancih z odporno hipertenzijo, ki so jim opravili RDN, v primerjavi s kontrolno skupino niso dokazali pomembnejšega znižanja krvnega tlaka.

S kasnejšo podrobno analizo so ugotovili, da je na rezultat, tj. odsotnost pomembnejšega znižanja krvnega tlaka po RDN, vplivalo več dejavnikov. Izkazalo se je, da pri večini bolnikov (N=253) niso opravili cirkumferentne ablacije. Na rezultat je lahko vplivalo tudi stalno spreminjanje antihipertenzijske terapije med raziskavo, nezavzetost za zdravljenje in heterogenost populacije. Zato na osnovi teh rezultatov ni mogoče z zanesljivostjo govoriti o neučinkovitosti RDN.

Opravljenih je bilo še več manjših randomiziranih raziskav s kontrolno skupino, pri kateri so opravili navidezni poseg, s katerim so potrdili, da se po RDN pri bolnikih z odporno hipertenzijo krvni tlak zniža oz. je RDN vsaj tako učinkovita kot intenziviranje antihipertenzijske terapije z dodatkom spironolaktona.

Na osnovi težav pri vrednotenju rezultatov zaradi spreminjanja antihipertenzijske terapije in/ali nerednega jemanja predpisanih zdravil med spremljanjem učinka RDN na znižanje krvnega tlaka ter odsotnosti testa, s katerim bi lahko neposredno ob posegu ocenili učinkovitost denervacije, so bila izdana evropska priporočila za drugo generacijo randomiziranih raziskav s kontrolno skupino z navidezno opravljenim posegom (angl. *The 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension*). Priporočena je uporaba katetrov druge generacije, ki omogočajo ablacijo celotnega oboda ledvične arterije, striktno nadziranje jemanja zdravil in spremljanje oz. preverjanje adherence ter ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja s celodnevnim spremljanjem krvnega tlaka (CSKT).

Dve novejši randomizirani raziskavi s kontrolno skupino z opravljenim navideznim posegom druge generacije: RADIANCE HTN SOLO in SPYRAL HTN-OFF MED sta bili opravljeni pri bolnikih s hipertenzijo, ki štiri tedne pred začetkom raziskave in med raziskavo niso prejeli antihipertenzijskih zdravil. Vključili so bolnike z nizkim srčno-žilnim tveganjem, ocenjeno glomerulno filtracijo (oGF)  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pri RADIANCE HTN SOLO oz.  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pri SPYRAL HTN-OFF MED, ustrezno anatomijo ledvičnih arterij in ambulantno izmerjenim krvnim tlakom  $\geq 140/90$  mm Hg in dnevnim krvnim tlakom ob celodnevnem spremljanju  $\geq 135/85$  mm Hg štiri tedne po opustitvi antihipertenzijskih zdravil.

V raziskavi RADIANCE HTN-TRIO (ki še ni zaključena) in SPYRAL HTN-ON MED so vključeni bolniki z nenadzorovanim krvnim tlakom, ki so prejeli tudi antihipertenzijska zdravila.

V navedenih raziskavah so opazili učinkovito znižanje krvnega tlaka po RDN. V SPYRAL HTN-OFF MED se je po treh mesecih spremljanja v skupini z opravljenim RDN CSKT znižal za -5,5/-4,8 mm Hg, v kontrolni skupini pa za -0,5/-0,4 mm Hg ( $p=0,0528/p=0,0028$ ). V RADIANCE HTN SOLO se je po dveh mesecih spremljanja v skupini z RDN CSKT znižal za -7,0/-4,4 mm Hg, v kontrolni skupini pa za -3,1/-3,0 mm Hg ( $p=0,006/p=0,07$ ). V SPYRAL HTN-ON MED se je CSKT po treh mesecih v skupini z RDN znižal za -4,8/-4,3 mm Hg, po šestih mesecih pa za -9,0/-6,0 mm Hg, v kontrolni skupini pa za -0,2/-0,6 mm Hg po treh in -1,6/-1,9 mm Hg po šestih mesecih ( $p=0,0059/0,0174$ ).

Tabela 1. Prikaz učinka renalne denervacije na znižanje krvnega tlaka v različnih kliničnih raziskavah

Raziskava	Uporabljeni kateter	Sprememba KT (mm Hg)	
		konvencionalno merjenje v ambulantni 6 mes. po RDN	celodnevno spremljanje KT 6 mes. po RDN
<b>Potrditev hipoteze pri bolnikih z odporno hipertenzijo</b>			
SYMPPLICITY HTN-1	Symplicity flex	-22/-11*	-32/-14* (po 36 mes.)
ENLIGHTN I	Enlightn 1. gen.	-26/-10*	-10/-6*
ENLIGHTN III	Enlightn 2. gen.	-25/-7*	-8/-2*
REDUCE HTN	Vessix	-24,7/-10,3*	-8,4/-5,9*
<b>RCT pri bolnikih z odporno hipertenzijo</b>			
SYMPPLICITY HTN-2	Symplicity flex	-32/-12*	-11/-7*
		Δ-33/-11†	Δ-8/-6†
DENERHTN	Symplicity flex		-16,6*
			Δ-7,6†
OSLO RDN	Symplicity flex	-8/-2 <sup>ns</sup>	-10/-7*
		Δ16/12† (učinkovitejše znižanje KT v kontrolni skupini)	Δ9/9† (učinkovitejše znižanje KT v kontrolni skupini)
PRAGUE-15	Symplicity flex	-12,4*	-8,6*
		Δ1,9 <sup>ns</sup>	Δ0,9 <sup>ns</sup>
<b>Randomizirana raziskava z navideznim posegom v kontrolni skupini 1. generacije pri odporni hipertenziji</b>			
SYMPPLICITY HTN-3	Symplicity flex	-14,1*	-6,75*
		Δ-2,4 <sup>ns</sup>	Δ-1,9 <sup>ns</sup>
RESET	Symplicity flex		-18,9/-10,8*
			Δ3,8/2,5 <sup>ns</sup>
<b>Randomizirana raziskava z navideznim posegom v kontrolni skupini 2. generacije</b>			
RADIANCE HTN SOLO	pri blagi – zmerni hipertenziji brez hkratne antihipertenzijske terapije Paradise	-10*	-8,5*
		Δ-8† (po 1 mes.)	Δ-6,3† (po 1 mes.)
SPYRAL HTN OFF-MED	pri blagi – zmerni hipertenziji brez hkratne antihipertenzijske terapije Spyral	-9,2/-5,1*	-4,7/-3,7*
		Δ-6,6/-4,4† (po 3 mes.)	Δ-4,0/-3,1† (po 3 mes.)
SPYRAL HTN ON-MED	pri hipertenziji in standardni največ tretimi antihipertenzijski terapiji Spyral	-9,4/-5,2*	-9/-6*
		Δ-6,8/-3,5†	Δ-7,4/-4,1†

\*statistično značilna razlika v primerjavi z izhodiščnim krvnim tlakom, †statistično značilna razlika v primerjavi s kontrolno skupino, <sup>ns</sup>- statistično neznačilna razlika, Δ - razlika v krvnem tlaku med aktivno in kontrolno skupino, KT – krvni tlak, RCT – randomizirana raziskava s kontrolno skupino, RDN – renalna denervacija

V tabeli 1 so prikazani učinki RDN na krvni tlak.

Raziskav, ki bi odgovorile na vprašanje, kakšen je vpliv znižanja krvnega tlaka doseženega z RDN na srčno-žilno obolevnost in umrljivost ter ledvično prizadetost, še ni na voljo. Po analogiji s primerljivimi učinki antihipertenzijskih pa učinki RDN klinično niso zanemarljivi. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka za 10 mm Hg (meritve v ambulantih) vpliva na 20% manjšo pojavnost srčno-žilnih dogodkov, 13% nižjo celokupno umrljivost, 17% nižjo pojavnost koronarne bolezni, 27% manjšo pojavnost možganskih kapi in 28% manjšo pojavnost srčnega popuščanja.

## **Varnost RDN**

Učinki RDN na znižanje krvnega tlaka niso pri vseh raziskavah enaki. Vse do sedaj opravljene preiskave so potrdile, da je poseg varen. Zapleti med posegom so redki, pogostnost in vrsta zapletov pa primerljiva s pojavnostjo zapletov ob drugih perkutanih posegih na ožilju. Z dosedanjim večletnim spremljanjem niso potrdili večje pojavnosti stenoz ledvičnih arterij (lahko da je spremljano obdobje še prekratko, saj je razvoj hemodinamsko pomembne stenoze dolgoleten proces, spremljanje stanja z ultrazvokom pa ne dovolj občutljivo) ali poslabšanja ledvične funkcije.

## **Izbira bolnika**

Pri katerih bolnikih lahko pričakujemo učinkovito znižanje krvnega tlaka po RDN še ni jasno. Glede na dosedanje rezultate glavni napovedni dejavnik predstavlja izhodiščni krvni tlak. Višji kot je izhodiščni krvni tlak, izrazitejše je znižanje krvnega tlaka po RDN. Pri bolnikih s povečano togostjo arterij, ki se lahko kaže s povečanim pulznim tlakom, izolirano sistolično hipertenzijo ali drugimi znaki, je znižanje krvnega tlaka po RDN manj izrazito. Pri bolnikih, starejših od 60 let z izolirano sistolično hipertenzijo in povečano hitrostjo pulznega vala učinkovitega znižanja krvnega tlaka z RDN ni pričakovati.

Da bi lahko z večjo zanesljivostjo ocenili, katerim bolnikom bi lahko z RDN koristili in katerim ne, potrebujemo še druge klinično uporabne in zanesljive biomarkerje, s katerimi pa trenutno še ne razpolagamo.

Glede na razpoložljive rezultate raziskav je možno, da bo RDN primernejša za bolnike z nenadzorovanim krvnim tlakom brez prisotne težje srčno-žilne ali ledvične prizadetosti kot pa za bolnike s hudo odporno hipertenzijo.

## **Reinervacija po RDN**

Spremljanje bolnikov po uspešni RDN je pokazalo, da učinek na znižanje krvnega tlaka vztraja tri leta. To pomeni, da regeneracija simpatičnega živčnega nitja, ki so jo ugotovili s histološkimi preiskavami, ne vpliva na zvišanje krvnega tlaka. Zavedati pa se moramo, da je opazovano obdobje omejeno na tri leta in da ne razpolagamo z rezultati dolgotrajnejšega opazovanja.

## **Priporočilo evropskih in slovenskih smernic za zdravljenje z RDN iz leta 2018**

Glede na rezultate raziskav o učinkovitosti in varnosti RDN, ki so bili na razpolago pred izdajo zadnjih smernic, kompleksnosti patofizioloških mehanizmov, vpletenih v razvoj hipertenzije, odsotnost klinično uporabnih meril za oceno simpatične aktivnosti, nepoznavanje dejavnikov, ki bi napovedovali dolgotrajno znižanje krvnega tlaka po RDN ter odsotnost zanesljivih znakov, s katerimi bi lahko neposredno ob posegu ugotovili, da smo dosegli učinkovito denervacijo, se uporaba RDN v vsakodnevni klinični praksi ne priporoča.

RDN naj bi opravili le pri skrbno izbranih bolnikih v specializiranih ustanovah z ustrezno usposobljenim kadrom.

## **Zaključek**

Arterijska hipertenzija je posledica medsebojnega delovanja številnih mehanizmov in ne le aktivacije simpatičnega živčnega sistema. Zavedati se moramo, da z RDN arterijske hipertenzije ni mogoče ozdraviti. Rezultati zadnjih raziskav potrjujejo učinkovitost RDN. Učinki RDN so primerljivi z učinki posameznih antihipertenzijskih zdravil. Znižanje krvnega tlaka za 10/5 mm Hg vpliva na pomembno zmanjšanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti.

Nadaljnje raziskave so potrebne, da bomo zanesljivo vedeli, katera od razpoložljivih metod je najbolj učinkovita in hkrati dovolj varna. Potrebujemo tudi odgovor na vprašanje, kdo je idealen bolnik za RDN in kako prepoznati bolnika, pri katerem bo RDN učinkovita. Potrebujemo tudi test, s katerim bi neposredno ob posegu lahko ocenili, da smo z ablacijo dosegli učinkovito denervacijo.

Zmanjšanje simpatične aktivnosti z RDN bi lahko pomembno vplivalo tudi na obvladovanje drugih kliničnih stanj: npr. pri atrijski fibrilaciji, srčnem popuščanju, kronični ledvični odpovedi, obstruktivni apneji v spanju, sladkorni bolezni...

Kljub obetavnim rezultatom nedavnih raziskav še ni mogoče napovedati, kdaj bo RDN našla mesto v vsakdanji klinični praksi.

## Priporočena literatura

1. Krum H, Schleich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-1281.
2. Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension. The Symplicity HTN-2 Trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9.
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al., for the SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-1401.
4. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2335-2345.
5. Kandzari De, Bohm M, Mahfoud F, et al. SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomized trial. *Lancet* 2018; 391: 2346-2355.
6. Böhm M, Kario K, Kandzari E, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1444-1451.
7. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, et al. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur heart j* 2017; 38: 3272-3281.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018; 39 (33): 3021–3104.
9. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review an meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-967.



# ALI SO ZDRAVILA VSE, KAR LAHKO PONUDIMO BOLNIKOM Z NEUREJENO RENOVASKULARNO HIPERTENZIJO?

## Are medications all we can offer to patients with uncontrolled renovascular hypertension?

Amela Kabaklić, Judita Knez

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

### Izveček

Med bolniki z arterijsko hipertenzijo jih ima 5-10% sekundarno obliko bolezni, delež le-te pa je pomembno višji med bolniki z odporno arterijsko hipertenzijo. Renovaskularna hipertenzija je eden od pogostejših vzrokov sekundarne hipertenzije. Navadno je posledica aterosklerotičnih zožitev ene ali obeh renalnih arterij oziroma njunih vej. Posledična slabša prekrvljenost ledvic vodi v razvoj ishemične nefropatije, težko vodljive hipertenzije ter v akutne srčno-žilne in možganskožilne dogodke. Zdravljenje prve izbire bolnikov z aterosklerotično renovaskularno hipertenzijo je medikamentozno in vključuje antihipertenzive, acetilsalicilno kislino ter statin. Kadar bolezni ni mogoče nadzorovati z zdravili, je treba premisliti o zdravljenju s perkutano transluminalno angioplastiko ledvičnih arterij.

*Ključne besede: renovaskularna hipertenzija, odporna hipertenzija, perkutana transluminalna angioplastika ledvičnih arterij*

### Abstract

Among patients with arterial hypertension, 5-10% have secondary hypertension. The prevalence of secondary hypertension is significantly higher among patients with resistant hypertension. Renovascular hypertension is one of the most common causes of secondary hypertension. It is usually caused by atherosclerotic narrowing of one or both renal arteries or their branches. Poor renal perfusion leads to the development of ischemic nephropathy, resistant hypertension, and acute cardio- and cerebrovascular events. The therapy of choice for patients with atherosclerotic renovascular hypertension includes antihypertensives,

acetylsalicylic acid, and statin. If disease cannot be controlled with medications, percutaneous transluminal renal artery angioplasty should be considered.

*Keywords: renovascular hypertension, resistant hypertension, percutaneous transluminal renal artery angioplasty*

## **Renovaskularna hipertenzija**

Renovaskularna hipertenzija (RVH) je najpogosteje posledica aterosklerotične zožitve ene ali obeh renalnih arterij oziroma njenih vej. Med značilno redkejšimi vzroki zožitve so fibromuskularna displazija, anevrizma ledvične arterije, embolija v ledvično arterijo, ateroembolična bolezen in zunanja kompresija ledvične arterije.

Aterosklerotična zožitev ledvične arterije je običajno odraz generalizirane ateroskleroze. Pogostost bolezni narašča s starostjo, pogostejša je pri bolnikih s sladkorno boleznijo, hiperlipidemijo, pri kadilcih in pri bolnikih, ki imajo kronično ledvično bolezen drugega vzroka, ishemično bolezen srca ali periferno arterijsko okluzivno bolezen.

Zožitev lumna ledvične arterije za vsaj 60–75% privede do zmanjšanja pretoka skozi prizadeto ledvico, kar ima za posledico aktivacijo renin–angiotenzin–aldosteronskega sistema. Renin je encim, ki pretvarja angiotenzinogen v angiotenzin I, ta pa se s pomočjo angiotenzinske konvertaze pretvori v angiotenzin II. Glavna učinka angiotenzina II sta sistemska vazokonstrikcija, ki zviša krvni tlak in poveča pretok krvi skozi ledvici, in retenca oz. zadrževanje natrija in vode. Retenco natrija in vode angiotenzin II povzroči neposredno z učinkovanjem na proksimalne tubule in posredno preko spodbujanja tvorbe aldosterona, ki zveča reabsorbcijo natrija v kortikalnih zbiralcih. V primeru enostranske zožitve ledvične arterije zdrava ledvica izloči presežek natrija in vode, slaba prekrvljenost prizadete ledvice pa vzdržuje izločanje renina. Arterijska hipertenzija (AH) je tako posledica vazokonstrikcije zaradi delovanja angiotenzina II, kar spremlja sekundarni hiperaldosteronizem. Pri obojestranski zožitvi (ali pri zožitvi ledvične arterije solitarne ledvice) zadrževanje natrija in vode povzroči hipervolemijo, izločanje renina se zmanjša. V tem primeru je AH volumsko pogojena.

RVH se običajno kaže kot labilna, težko vodljiva AH. Nanjo posumimo pri mlajših bolnikih (fibromuskularna displazija) in starejših (aterosklerotična renovaskularna hipertenzija – ARVH), pri katerih se vodljivost hipertenzije

in ledvično delovanje slabšata. Na RVH posumimo tudi, če med zdravljenjem z zaviralci konvertaze angiotenzina (ACEi) ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev (ARB) pride do poslabšanja ledvičnega delovanja in pri bolnikih z nepojasnjeno srčnim popuščanjem, pljučnimi edemi, enostransko zmanjšano ledvico, nepojasnjeno hipokaliemijo, hipertenzivno retinopatijo višje stopnje ali sistolično-diaholičnim šumom v trebuhu.

V diagnostiki RVH je ključna ultrazvočna in doplerska preiskava ledvic, ki poleg prikaza anatomskih značilnosti ledvic in ledvičnih arterij omogoča opredelitev hemodinamskih parametrov, ključnih za odločanje o smiselnosti invazivnega posega. Ultrazvočno preiskavo po potrebi dopolnimo še s sekvenčno scintigrafijo ledvic, magnetnoresonančno angiografijo, CT angiografijo ali redkeje digitalno subtraksijsko angiografijo. Izbira diagnostičnega postopanja zavisi predvsem od lastnosti bolnika; zožitve natančno morfološko in funkcijsko opredelimo, če je bolnik kandidat za invazivno zdravljenje.

Zdravljenje prve izbire bolnikov z ARVH je medikamentozno in vključuje antihipertenzive, acetilsalicilno kislino ter statin. Kadar boleznini ni moč nadzorovati z zdravili (neuspešnost večtirne antihipertenzijske terapije, hitro slabšanje ledvičnega delovanja, ponavljajoči se pljučni edemi, intrakranialne krvavitve...), je treba premisliti o invazivnem zdravljenju. Invazivno zdravljenje vključuje perkutano transluminalno angioplastiko ledvičnih arterij (PTRA) in kirurško revaskularizacijo. Pri odločanju o PTRA se moramo poleg koristi zavedati morebitnih zapletov posega, kot so disekcija in tromboza ledvične arterije, kontrastna okvara ledvic, krvavitev, holesterolni embolizmi in reperfuzijska okvara. PTRA je skoraj v celoti nadomestila kirurško zdravljenje, ki je še vedno indicirano v redkih primerih, kot je npr. pri zožitvah, ki so posledica pritiska od zunaj, pri alergijah na kontrastno sredstvo, pri potrebi po sočasni rekonstrukciji drugih žil in podobno.

V skladu z navedenim sta potrebna tehten premislek in individualiziran pristop k zdravljenju vsakega posameznega bolnika z RVH.

### **Klinični primer**

71-letna bolnica z neurejeno AH je bila premeščena na Klinični oddelek (KO) za hipertenzijo iz Nevrološke klinike, kamor je bila sprejeta zaradi

akutne znotrajmožganske krvavitve ob visokem krvnem tlaku. Hipertenzija kljub pettirni medikamentozni terapiji ni bila urejena.

Bolnici so RVH potrdili 5 let pred tokratnim sprejemom, ko je bila hospitalizirana zaradi hipertenzijske krize z encefalopatijo, retinopatijo in akutno ledvično odpovedjo. Takrat so ultrazvočno ugotovili kronično spremenjeno, zmanjšano desno ledvico in normalno morfologijo leve ledvice. CT angiografija je pokazala subtotalno stenozo aorte z gracilnima, a prehodnima renalnima arterijama, kar je potrdila tudi doplerska preiskava ledvičnih arterij. Kljub večtirni antihipertenzijski terapiji je bil ob kontrolnih pregledih krvni tlak vztrajno previsok in leta 2017 je bolnica prvič utrpela manjšo znotrajmožgansko krvavitev.

Ob sprejemu na KO za hipertenzijo je bil kljub pettirni antihipertenzijski terapiji krvni tlak (KT) 182/84 mm Hg, nivo serumskega kreatinina ob tem 250  $\mu\text{mol/L}$ . Dodatno smo zvišali odmerke zdravil in dodali nitroglicerinski obliž. Povprečna vrednost KT ob celodnevnem spremljanju je znašala 160/67 mm Hg (podnevi 159/66 mm Hg, ponoči 163/68 mm Hg). UZ trebuha je pokazal še ohranjen parenhim leve ledvice, doplerska preiskava pa zaradi slabe preglednosti ni bila povedna. CT angiografija je tokrat ob že znani zožitvi abdominalne aorte pokazala še subtotalno zožitev leve in popolno okluzijo desne ledvične arterije. Zaradi izčrpanih možnosti medikamentoznega zdravljenja in resnih zapletov odporne AH je bila z aksilarnim pristopom opravljena PTRRA leve ledvične arterije z vstavitvijo stent-grafta. V dneh po posegu se je pričelo delovanje ledvic izboljševati, odmerke antihipertenzijskih zdravil smo postopno nižali.

Dva meseca po opravljeni PTRRA je bila vrednost kreatinina 133  $\mu\text{mol/L}$ , celodnevno spremljanje KT je pokazalo blago zvišan sistolični krvni tlak brez upadanja ponoči s povprečjem 135/75 mm Hg (podnevi 133/75 mm Hg, ponoči 136/76 mm Hg).

## **Zaključek**

V primeru neuspešnosti medikamentoznega zdravljenja ARVH s ponavljajočimi se pljučnimi edemi, možganskimi krvavitvami ali hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja je potrebna presoja o zdravljenju s PTRRA, ki lahko pomembno prispeva k ureditvi KT in preprečevanju zapletov neurejene hipertenzije.

## Literatura

1. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who and how to screen? *Eur Heart J* 2014; 35: 1245-54.
2. Bavishi C, de Leeuw PW, Messerli FH. Atherosclerotic renal artery stenosis and hypertension: pragmatism, pitfalls and perspectives. *Am J Med* 2016; 129: 635.e5-635.e14.
3. Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberne A. Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 323-33.



# **PRAVILNE MERITVE KRVNEGA TLAKA – ENOSTAVNO IN ZAPLETENO**

## **Accurate blood pressure measurements – simple and complicated**

Primož Dolenc, Borut Čegovnik, Aleksandra Vujanić

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

### **Izvleček**

Visok krvni tlak je vodilni dejavnik tveganja za obolevnost in umrljivost po vsem svetu. Osnova za diagnosticiranje in obvladovanje hipertenzije je merjenje krvnega tlaka. Poglavje o merjenju krvnega tlaka je sestavni del vseh mednarodnih in nacionalnih smernic o obravnavanju hipertenzije. Merjenje krvnega tlaka v ambulantah je pogosto neustrezno zaradi različnih razlogov. Zaradi nenatančnosti merjenja lahko krvni tlak v ambulanti precenimo ali podcenimo pri pomembnem delu preiskovancev.

Natančnost meritev in njihovo napovedno vrednost v ambulanti lahko izboljšamo z upoštevanjem smernic za merjenje krvnega tlaka, v ambulanti pa dodatno izboljšamo natančnost z metodo samodejnega merjenja krvnega tlaka brez prisotnosti opazovalca. V diagnostiki hipertenzije in pri spremljanju bolnikov s hipertenzijo so nam v pomoč meritve krvnega tlaka izven ambulante – celodnevno spremljanje krvnega tlaka in merjenje krvnega tlaka doma. Pri pravilni uporabi različnih vrst meritev in ob ustrezni diagnostiki ugotavljamo normotenzijo, hipertenzijo in odkrivamo hipertenzijo bele halje ter prikrito hipertenzijo. Tudi pri merjenju krvnega tlaka doma mora preiskovanec upoštevati tehnične okoliščine meritev in zapisovati meritve po dogovorjenem razporedu.

*Ključne besede: hipertenzija, smernice, določanje krvnega tlaka, merilnik za krvni tlak, celodnevno spremljanje krvnega tlaka, merjenje krvnega tlaka doma*

### **Abstract**

High blood pressure is a leading risk factor for morbidity and mortality worldwide. The basis for diagnosing and managing hypertension is the measurement of blood pressure. The chapter on blood pressure measurements is an integral part of all international and national

guidelines on hypertension management. Measuring blood pressure in the office is often inadequate for a variety of reasons. Due to inaccuracy of measurement, blood pressure in the office can be overestimated or underestimated in a significant number of subjects. Accuracy of measurements and their predictive value in the office can be improved by following the guidelines for blood pressure measurements, and accuracy can be further improved with the automated blood pressure measurements without the presence of an observer. For diagnosing hypertension and in treatment of patients with hypertension, measurements outside the office are used – ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure monitoring. With the correct use of various types of measurements and with appropriate diagnostics, we confirm normotension or hypertension and detect white coat hypertension and masked hypertension. Patients should be asked to record their home blood pressure monitoring readings on a form according to the recommended monitoring schedule.

*Key words: hypertension, guidelines, blood pressure determination, blood pressure monitor, ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring*

## **Uvod**

Visok krvni tlak (KT) je vodilni dejavnik tveganja za obolevnost in umrljivost po vsem svetu. Osnova za diagnosticiranje in obvladovanje hipertenzije je merjenje KT, kar se rutinsko uporablja za uvajanje ali izključitev dragih preiskav in dolgoročnih terapevtskih posegov. Neustrezna metodologija merjenja ali uporaba nenatančnih merilnikov krvnega tlaka lahko privede do neustrezne postavitve diagnoze hipertenzije in nepotrebnega zdravljenja ali do spregledane hipertenzije in izpostavljenosti srčno-žilnim zapletom, ki bi jih bilo možno preprečiti.

Poglavje o merjenju KT je sestavni del vseh mednarodnih in nacionalnih smernic o obravnavanju hipertenzije.<sup>1-5</sup> Merjenje KT je najpogostejši postopek v klinični medicini. KT se meri v ambulantah splošne medicine, v urgentnih ambulantah, različnih specialističnih bolnišničnih ambulantah, reševalnih vozilih, v pisarnah na delovnem mestu, lekarnah, doma, v skupnosti. Izsledki meritev lahko vplivajo na zavarovanje, pokojnino in zaposlitev. Zdravi preiskovanci vse bolj uporabljajo meritve krvnega tlaka doma (KTD) (večinoma samomeritve) kot pokazatelj dobrega počutja in



telesne pripravljenosti, osebe s hipertenzijo pa kot sredstvo za oceno izboljševanja, odziva na zdravljenje in ustreznosti nadzora nad hipertenzijo. Pogosto menimo, da je natančno merjenje KT samoumevno, a tudi v znanstveni literaturi je metodologija merjenja KT pogosto neustrezno opisana ali pa ni niti podrobneje omenjena.<sup>6,7</sup> Na svetu je več kot milijarda bolnikov s hipertenzijo, zato lahko upravičeno domnevamo, da so morda meritve nenatančne in zavajajoče. V kolikor se bo prag za diagnozo hipertenzije še zniževal, kar se je že zgodilo v ZDA, se bodo milijoni »zdravih« ljudi prelevili v »bolnike s hipertenzijo«.<sup>3</sup> Natančnost pri oceni KT bo tako še pomembnejša, predvsem da preprečimo precenjevanje KT in pretirano zdravljenje.<sup>7,8</sup> Zato je potrebno ocenjevanje metodologije merjenja KT in opozarjanje tistih, ki merijo KT (zdravstveni delavci), javnosti in bolnikov s hipertenzijo, da je KT zelo spremenljiv fiziološki pojav.<sup>1</sup>

## **Zanesljivi merilniki za krvni tlak**

Zanesljivi merilniki so bistvenega pomena za pravilno merjenje krvnega tlaka. Če se uporablja nenatančne naprave, so lahko meritve zavajajoče. Samodejne elektronske naprave se zdaj uporabljajo skoraj izključno za merjenje KTD in celodnevno spremljanje krvnega tlaka (CSKT), vse pogosteje pa tudi za merjenje KT v ambulanti. Za klinično potrditev elektronskih merilnikov KT je bilo v preteklosti uporabljenih več protokolov, ki so jih razvile znanstvene organizacije. Leta 2018 so Ameriško združenje za napredek medicinskih naprav, Evropsko združenje za hipertenzijo in Mednarodna organizacija za standardizacijo (AAMI / ESH / ISO) razvili univerzalni standard za globalno uporabo.<sup>9</sup> Uporabljati je treba le merilnike KT, ki so bili uspešno preverjeni z uveljavljenim protokolom (tabela 1).<sup>1</sup> Na žalost večina naprav, ki so na voljo na trgu, ni bila neodvisno ocenjenih s pomočjo uveljavljenih protokolov. Elektronski merilniki, ki so bili uspešno preverjeni pri odraslih, morda ne bodo natančni pri drugih posebnih populacijah, vključno z otroki, nosečnicami, osebami z zelo velikimi obsegi nadlahti (obseg >42 cm) in bolnikih z aritmijami (zlasti atrijska fibrilacija). V teh populacijah je treba izpeljati posebna preverjanja.<sup>1,9</sup>

Sezname neodvisno ocenjenih in potrjenih merilnikov je možno preveriti na več različnih spletnih mestih (tabela 1). Trenutno je med več kot 4000 napravami, ki so na voljo na trgu po vsem svetu, manj kot 10% opravilo

Tabela 1. Znanstvene organizacije, ki objavljajo neodvisne ocene merilnikov za KT. Spletni strani [www.dablededucational.org](http://www.dablededucational.org) in [www.medaval.ie](http://www.medaval.ie) nista povezani z znanstvenimi združenji.

Organizacija	Znanstveno združenje	Spletna stran
Stride BP	ESH/ISH/WHL*	<a href="http://www.stridebp.org">www.stridebp.org</a>
BIHS	Britansko in Irsko združenje za hipertenzijo	<a href="http://www.bihsoc.org/bp-monitors">www.bihsoc.org/bp-monitors</a>
VDL	Ameriško zdravniško združenje	<a href="http://www.validatebp.org">www.validatebp.org</a>
Hypertension Canada	Hipertenzija Kanada	<a href="http://www.hypertension.ca/bpdevices">www.hypertension.ca/bpdevices</a>
Deutsche Hochdruckliga	Nemška liga za visok krvni tlak	<a href="https://www.hochdruckliga.de/betroffene/blutdruckmessgeraete-mit-pruefsiegel">https://www.hochdruckliga.de/betroffene/blutdruckmessgeraete-mit-pruefsiegel</a>
JSH	Japonsko združenje za hipertenzijo	<a href="https://www.jpnsnsh.jp/com_ac_wg1.html">https://www.jpnsnsh.jp/com_ac_wg1.html</a>

\*Evropsko združenje za hipertenzijo, Mednarodno združenje za hipertenzijo, Svetovna liga za hipertenzijo

ustrezna neodvisna ocenjevanja. Merilnike KT z dodatnimi diagnostičnimi možnostmi (npr. merjenje hitrosti pulznega vala ali centralnega KT, zaznavanje atrijske fibrilacije, aktigrafija) je treba klinično preveriti tudi za te dodatne funkcije.<sup>1</sup>

## Manšeta za merjenje krvnega tlaka

Samodejni merilniki imajo običajno lastne manšete, ki jih ni mogoče zamenjati z drugimi, pogosto to velja tudi za merilnike iste znamke. Izbira ustrezne velikosti manšete je ključnega pomena za natančno merjenje KT in je odvisna od obsega rok vsakega posameznika. Premajhna manšeta preceni KT, pretirano velika pa ga podceni. Ena sama manšeta ne ustreza velikosti rok pri vseh odraslih.<sup>1</sup>

Pri avskultacijskih merilnikih uporabimo manšeto z napihljivim mehurjem z dolžino, ki obsega 75–100% srednjega obsega nadlakti in širine 37–50% dolžine nadlahti posameznika.<sup>1</sup>

Pri samodejnih merilnikih izberemo velikost manšete v skladu z navodili naprave. Nekateri merilniki imajo manšete s širokim obsegom, ki ustrezajo večini odraslih, vendar jih je treba ustrezno potrditi. Pri ljudeh z velikimi rokami (obseg sredine nadlahti >42 cm) bi bila najustreznejša manšeta stožčaste oblike, saj lahko pravokotna manšeta preceni KT. Če KT ni

Tabela 2. Diagnoza in obravnavanje hipertenzije bele halje in prikrite hipertenzije – pri zdravljenih in nezdravljenih preiskovancih

Diagnoza	Hipertenzija bele halje	Prikrita hipertenzija
Izmerjen krvni tlak	zvišan KT v ambulanti, ne pri CSKT in/ali KTD	zvišan KT pri CSKT ali KTD, ne v ambulanti
Obravnavanje	spremembe življenjskega sloga in kontrola 1-krat letno razmislek o zdravlilih pri bolnikih z visokim ali zelo visokim srčno-žilnim tveganjem	spremembe življenjskega sloga in razmislek o zdravlilih

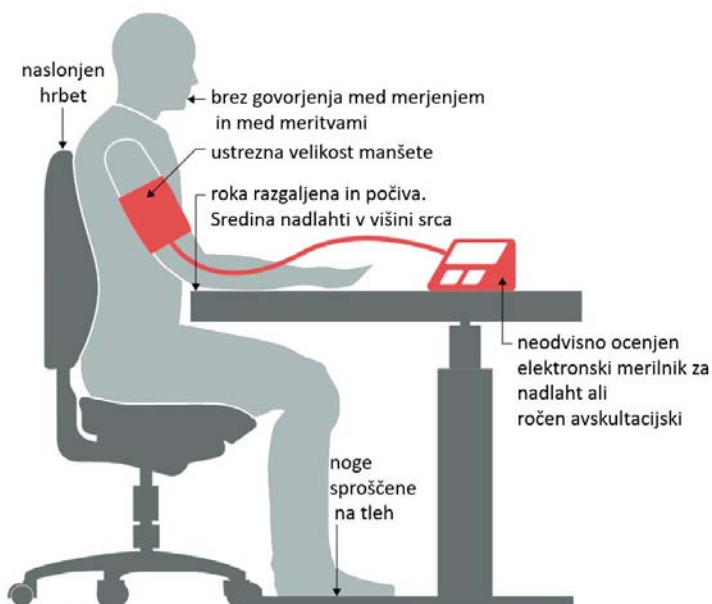
CSKT – celodnevno spremljanje krvnega tlaka, KTD – krvni tlak doma

možno izmeriti z manšeto za nadlaket, se lahko uporabi ustrezno preverjen merilnik na podlakti.<sup>1</sup>

### Merjenje krvnega tlaka v ambulanti

Merjenje KT v ambulanti bo verjetno še lep čas ostala najpogostejša metoda merjenja KT v splošni uporabi. V preteklosti smo jo uporabljali za uvajanje zdravljenja in intenzivnosti odmerjanja terapije. Merjenje KT v ambulanti postaja le presejalna metoda, medtem ko bomo za diagnostične in terapevtske odločitve potrebovali meritve KT izven ambulante.<sup>1-5</sup> V preteklosti je termin »konvencionalna meritev KT v ambulanti« pogosto pomenil nestandardizirano merjenje. Poleg neuspešne standardizacije meritev je bila ta metoda podvržena tudi pomembnim vplivom okolja, kar je imelo za posledico odstopanje od dejanskega KT preiskovanca – učinek bele halje (zvišan KT v ambulanti ter normotenziven zunaj nje) in prikrito hipertenzijo (normalen KT v ambulanti in zvišan zunaj nje) (tabela 2). Te okoliščine so slabo vplivale tudi na rezultate raziskav o hipertenziji.<sup>7</sup>

V zadnjih letih je prišlo do temeljne spremembe v metodologiji merjenja KT v ambulanti iz tradicionalne avskultacijske tehnike, ki običajno zahteva živosrebrni sfigmomanometer ali aneroid in stetoskop ter usposobljenega opazovalca, na samodejno oscilometrično merjenje. Uporabljamo samodejne neodvisno ocenjene merilnike, ki zmorejo več zaporednih meritev – običajno tri – izpis in/ali možnost prenosa meritev, samodejni pomnilnik za shranjevanje podatkov. Opazovalca je potrebno manj usposabljati kot prej.<sup>1</sup>



Slika 1. Pravilno merjenje krvnega tlaka.

Zaradi samodejnih merilnikov lahko izmerimo KT v ambulanti z metodo samodejnega merjenja KT. Na ta način se učinek bele halja zmanjša. Dobljene meritve so podobne povprečnemu KT podnevi, izmerjenem pri celodnevem spremljanju krvnega tlaka ali pri merjenju KTD. Samodejno merjenje KT v ambulanti se lahko izvaja s prisotnostjo zdravnika (ali medicinske sestre oz. tehnika) v prostoru ali pa je preiskovanec sam.<sup>1,2</sup>

Slabost samodejnega merjenja KT v ambulanti brez prisotnosti opazovalca je, da je ta metoda bolj zahtevna – potrebujemo ločen prostor za merjenje in več časa za postopek, medtem ko metodo s prisotnostjo opazovalca uporabljamo v običajni splošni ambulanti ali v bolnišničnem okolju. Metoda samodejnega merjenja KT v ambulanti z ali brez prisotnosti osebja je bolj standardizirana in je primerna za prihodnost meritev KT v ambulanti. Običajna priporočila za natančno merjenje KT so enaka kot pri drugih metodah meritev. Uporabljamo samo neodvisno preverjene merilnike z manšeto na nadlakti, preiskovanec, ki sedi mirnem okolju z neprekrizanimi nogami, stopali udobno na tleh, s podprtim hrbtom in ustrezno velikostjo manšete (slika 1).<sup>1</sup>

## **Potrjevanje diagnoze hipertenzije glede na krvni tlak v ambulanti**

Za oceno KT v ambulanti so običajno potrebni vsaj 2-3 obiski ambulante v 1–4-tedenskih intervalih, odvisno od višine KT in tveganja za srčno-žilne bolezni. Diagnoze se ne sme postaviti pri samo enem pregledu, razen če ni KT zelo visok (npr.  $\geq 180/110$  mm Hg) in če obstajajo dokazi o posledicah hipertenzije na organih ali srčno-žilna bolezen. V večini primerov je treba diagnozo hipertenzije potrditi z merjenjem KTD ali s CSKT. Zlasti pri nezdravljenih ali zdravljenih osebah s KT v območju hipertenzije 1. stopnje (140–159/90–99 mm Hg) je zaradi večje verjetnosti hipertenzije bele halje (15–25%) zelo zaželeno spremljanje KTD ali CSKT; prav tako velja to za preiskovance z visoko normalno vrednostjo KT (130–139/85–89 mm Hg), saj imajo povečano verjetnost za prikrito hipertenzijo (10–20%) (tabela 2). Brez meritev KT izven ambulante potrjujemo diagnozo hipertenzije z več meritvami KT v ambulanti pri ponavljajočih se obiskih (tabela 2).<sup>1,2</sup>

Ob prvem obisku izmerimo KT na obeh nadlahteh – nekateri profesionalni merilniki lahko istočasno izmerijo KT na obeh nadlahteh. Razliko KT med nadlahtema  $>10$  mm Hg je treba potrditi s ponavljajočimi se meritvami. Upoštevamo KT na nadlahti z višjim KT. Pri stalni razliki sistoličnega KT med nadlahtema  $>20$  mm Hg je potrebna nadaljnja diagnostika arterijske bolezni.<sup>1</sup>

V ambulanti je treba pri bolnikih z zdravljeno hipertenzijo poleg KT sede izmeriti KT tudi stoje ko obstajajo simptomi, ki nakazujejo posturalno hipotenzijo, zlasti pri starejših in pri bolnikih z nevrodegenerativno boleznijo (npr. Parkinsonova bolezen, demenca) ali sladkorno boleznijo. KT izmerimo stoje po 1 minuti in po 3 minutah. Ortostatska hipotenzija je potrjena, če pride do znižanja sistoličnega KT za 20 mm Hg po 3 minutah stoje.<sup>1,2</sup>

## **Merjenje krvnega tlaka izven ambulante**

Pri bolnikih s sumom na hipertenzijo večina sodobnih mednarodnih smernic priporoča najprej merjenje krvnega tlaka izven ambulante pred dokončno potrditvijo diagnoze hipertenzije in odločanjem o zdravljenju (tabela 2). Metodi za merjenje krvnega tlaka izven ambulante sta CSKT in merjenje KTD.<sup>1,2</sup> Razmejitvene vrednosti za diagnozo hipertenzije so za vsako metodo merjenja krvnega tlaka različne (tabela 3).<sup>1,2,5</sup>

Tabela 3. Definicija hipertenzije pri meritvi KT v ambulanti, pri celodnevem spremljanju KT in pri meritvah KT doma.

Način merjenja KT	Sistolični KT (mm Hg)		Diastolični KT (mm Hg)
KT v ambulanti <sup>1</sup>	≥140	in / ali	≥90
celodnevno spremljanje KT			
24-urno povprečje	≥130	in / ali	≥80
podnevi (ali zbujenost)	≥135	in / ali	≥85
ponoči (ali spanje)	≥120	in / ali	≥70
KT doma – povprečje	≥135	in / ali	≥85

KT – krvni tlak, <sup>1</sup>nanaša se na konvencionalne meritve KT v ambulanti, ne na KT v ambulanti brez prisotnosti opazovalca

### **Celodnevno spremljanje krvnega tlaka**

CSKT je priporočljiva kot najnatančnejša metoda (zlati standard) za merjenje KT izven ambulante.<sup>1,2</sup> CSKT omogoča razpoznavanje hipertenzije bele halje in prikrite hipertenzije, omogoča merjenje KT med spanjem (ki je verjetno najbolj občutljivejši napovednik srčno-žilnega tveganja) in vzorce obnašanja KT ponoči (normalno upadanje, blago upadanje, neupadanje oz. poraščanje, pretirano upadanje, jutranji porast), ugotavlja neželene dnevne vzorce, kot so hipotenzija (idiopatska ali zaradi pretiranega zdravljenja, upadanja zaradi popoldanskega počitka – sieste ali upadanja po obrokih), lahko pa tudi pomembne klinične informacije, povezane z drugimi hemodinamičnimi parametri, kot so srčni utrip, spremenljivost KT (standardni odklon, koeficient variacije in drugi indeksi), togost arterij (izračun hitrosti pulznega vala) in pulzni tlak. Nekateri vzorci, na primer hipertenzija ponoči, so lahko povezani z drugimi boleznimi, kot je apneja v spanju.<sup>10</sup>

Kako lahko zagovarjamo soglasna priporočila o CSKT kot najboljši metodi za merjenje KT? Tehnika mora biti zlahka dostopna in široko uporabljena v klinični praksi, kar je mogoče najbolje doseči z dosegljivostjo preiskave in povračilom stroškov iz zdravstvenih sistemov in zavarovalnic. Povečane kratkoročne stroške bodo izravnale dolgoročne koristi zaradi veliko boljšega nadzora KT. Vendar ima ta pristop tudi pomanjkljivosti. Na Irskem so na primer izdali izdatno povračilo za zdravnike splošne medicine (60 EUR na preiskavo brez kakršnih koli predpogojev) in čeprav je povračilo nedvomno povečalo razpoložljivost preiskave, je povzročilo veliko

povpraševanje in nakupe merilnikov za CSKT, od katerih pa so mnogi brez neodvisno opravljenih ocen o natančnosti.<sup>10</sup> Te okoliščine so znova opomin za zagotavljanje rednih verodostojnih podatkov o natančnosti in zmogljivosti merilnikov za KT (tabela 1).<sup>1</sup>

### ***Merjenje krvnega tlaka doma***

Merjenje KTD uporabljajo v mnogih državah.<sup>11</sup> Merjenje KTD omogoča številne meritve izven ambulate v običajnem okolju, ki ga je preiskovanec varen. Preiskava omogoča razpoznavanje hipertenzije bele halje in prikrite hipertenzije. Je najprimernejša metoda za dolgoročno spremljanje bolnikov s hipertenzijo (tabela 2).<sup>1,11</sup>

Za merjenje KT so primerni samodejni (oscilometrični) merilniki za KT z manšeto za nadlaket z neodvisno preverjeno natančnostjo (tabela 1). Prednost imajo naprave s samodejnim shranjevanjem in izračunom povprečja več odčitkov ali s povezljivostjo na mobilni telefon, osebni računalnik ali s spletno povezavo. Merilnikov na zapestju na splošno ne priporočamo zaradi njihove slabše natančnosti v primerjavi z nadlahtnimi merilniki in možnosti nepravilne uporabe. Preverjene zapestne naprave lahko uporabljamo pri ljudeh z zelo velikimi obsegi nadlahti, kadar merjenje z manšeto na nadlakti ni možno ali zanesljivo. Za merjenje KTD avskultacijskih merilnikov na splošno ne priporočamo več. Tudi pri meritvah KTD je zelo pomembna ustrezna velikost manšete in ustrezne okoliščine meritev (slika 1).<sup>1,5,8</sup> Preiskovanec naj bo v mirni sobi s prijetno temperaturo okolja, v zadnjih 30 minutah ne sme kaditi, zaužiti kave oz. alkohola, ne sme imeti intenzivnejšega napora. Ob meritvi naj ima prazen sečni mehur. Pred meritvijo se mora sproščati 5 min. KTD se izmeri 3-krat zaporedoma z 1-minutnimi presledki, uporabimo povprečje zadnjih 2 meritev.<sup>1</sup>

Za diagnostiko hipertenzije priporočamo meritve 7 dni (upoštevanje dvojnika meritev zjutraj in zvečer), oz. vsaj 3 dni meritev z vsaj 12 meritvami. Prvi dan meritev zavrzemo in izračunamo povprečje vseh preostalih meritev. Posamezne meritve imajo le majhen diagnostični pomen. Povprečje KTD 135/85 mm Hg ali več kaže na hipertenzijo.<sup>1</sup>

Za dolgotrajno spremljanje KT pri bolnikih z zdravljeno hipertenzijo se običajno s bolnikom dogovorimo za dvojnik meritev 1- do 2-krat tedensko, oz. vsaj 1-krat mesečno.<sup>1</sup>

## Zaključek

Pomembno je, da so meritve KT natančne, kar je možno doseči le z natančnimi merilniki, upoštevanjem tehničnih navodil in okoliščin merjenja. Pri postopku merjenja KT so pomembne podrobnosti – upoštevati moramo tudi posebne podskupine preiskovancev – otroci, starejši, nosečnice, bolniki s pridruženimi boleznimi srca in ožilja, kot sta sladkorna bolezen in atrijska fibrilacija.

Epidemiološke okoliščine zaradi covid-19 in omejenih obiskov v ambulantah so priložnost za hitro uveljavljanje merjenja KTD, tudi te meritve pa morajo biti tehnično ustrezne z upoštevanjem navodil zdravnika oz. zdravstvenega osebja.

## Literatura

1. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821-48.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al., Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953-2041.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: e127-e248.
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens* 2020; 38: 982–1004.
5. Dolenc P, Vujanić A. Merjenje krvnega tlaka. V: Dolenc P, urednik. XXVII. strokovni sestanek združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana, 30. november 2018. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 2018: p. 25-34.
6. Elias MF, Goodell AL. Human Errors in Automated Office Blood Pressure Measurement. Still Room for Improvement. *Hypertension*. 2021; 77: 6–15.
7. O'Brien E, Dolan E, Stergiou GS. Achieving reliable blood pressure measurements in clinical practice: It's time to meet the challenge. *J Clin Hypertension* 2018; 20: 1084-8.
8. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al., on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart



- Association. Hypertension. 2019;73: e35-e66. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000087.
9. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A Universal Standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. J Hypertens 2018; 36: 472-8.
  10. O'Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. J Clin Hypertens 2018; 20: 1108-11. DOI: 10.1111/jch.13275.
  11. Stergiou GS, Kario K, Kollias A, McManus RJ, Ohkubo T, Parati G, et al. Home blood pressure monitoring in the 21st century. J Clin Hypertens. 2018; 20: 1116-21. DOI: 10.1111/jch.13284.



# VLOGA KATETERSKE ABLACIJE V OBRAVNAVI ATRIJSKE FIBRILACIJE PRI BOLNIKIHZ ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

## The role of catheter ablation in treatment of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension

Andrej Pernat

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

### Izvleček

Arterijska hipertenzija je najpogostejši dejavnik tveganja za pojav atrijske fibrilacije. Bolniki z arterijsko hipertenzijo imajo do 1,5-krat večje tveganje za pojav atrijske fibrilacije. Slednja pogosto poslabša kvaliteto življenja bolnikov z arterijsko hipertenzijo. Neugoden hemodinamični učinek je posebej izražen pri bolnikih s hipertenzijsko boleznijo srca in še bolj pri tistih s pridruženim srčnim popuščanjem ob ohranjenem iztisnem deležu levega prekata. Pri teh je, če je le mogoče, indicirana strategija ohranjanja sinusnega ritma. Zdravljenje z antiaritmiki je omejeno zaradi pogosto prisotnih kontraindikacij, zato za mnoge predstavlja najprimernejšo in najučinkovitejšo metodo zdravljenja kateterska ablacija. Slednja je pri bolnikih s hipertenzijsko boleznijo srca in tudi tistih s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem enako uspešna kot pri bolnikih brez teh bolezni. Vendar imajo bolniki z neurejeno arterijsko hipertenzijo pomembno slabši uspeh od tistih, ki imajo krvni tlak primerno urejen. Dobra urejenost krvnega tlaka tako ne prispeva le k manjši pojavnosti atrijske fibrilacije, temveč je ključna tudi za čim boljši uspeh zdravljenja atrijske fibrilacije pri teh bolnikih.

*Ključne besede: arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, obravnava, kateterska ablacija*

### Abstract

Epidemiological and experimental studies have demonstrated potential links between arterial hypertension and atrial fibrillation, although precise mechanisms are not completely elucidated. Patients with arterial hypertension have an increased risk of developing new onset atrial

fibrillation by factor of 1.5. Onset of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension is typically associated with reduced quality of life and deterioration in physical performance. These effects are especially exaggerated in patients with hypertensive heart disease and signs of heart failure with preserved left ventricular function. Pharmacological treatment modalities are limited due to numerous contraindications for most of antiarrhythmic drugs. Therefore, catheter ablation represents an effective treatment option for these patients. Effectiveness of catheter ablation in patients with hypertensive heart disease is comparable to those with structurally normal hearts. However, poorly controlled hypertension is an important factor determining worse treatment outcomes following catheter ablation. Therefore, strict blood pressure control is imperative for optimizing treatment outcomes, as well as prevention of new onset atrial fibrillation.

*Key words: arterial hypertension, atrial fibrillation, treatment, catheter ablation*

## **Uvod**

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša obstojna tahiaritmija pri odrasli populaciji. Prvič je bila opisana že leta 1909.<sup>1</sup> Incidenca AF je v stalnem naraščanju. Trenutno naj bi bila prevalenca AF med splošno odraslo populacijo okoli 1%.<sup>2</sup> Vendar je pojavnost AF odvisna od starosti in se močno veča s staranjem populacije. Tako je prevalenca AF pri zdravih ljudeh, mlajših od 55 let, le 0,1%, pri ljudeh, starejših od 80 let, pa znaša že 9%.<sup>3</sup> Trenutno naj bi samo v ZDA imelo AF 2,2 milijona ljudi, podobno število pa tudi v Evropi. Hkrati se pojavnost AF skozi čas vztrajno veča, tudi če odštejemo vpliv starajočega se prebivalstva. V nedavni raziskavi so ugotovili, da se je pojavnost AF med leti 1980 in 2000 povečala za 13%. Upošteva se naraščajočo incidenco AF ocenjujejo, da naj bi se do leta 2050 samo v ZDA število bolnikov z AF povečalo na več kot 10 milijonov.<sup>4</sup> Povsem mogoče je, da so ocene celo prenizke, saj temeljijo na epidemioloških raziskavah, ki so vključevale bolnike z ugotovljeno AF. Danes pa vemo, da je lahko skoraj tretjina, po nekaterih podatkih pa celo 45% epizod AF klinično nemih in tako pri nekaterih ljudeh AF ne zaznamo, če ne obiščejo zdravnika zaradi drugih vzrokov.<sup>5,6</sup>

Pojavnost AF ni povezana zgolj z naraščajočo starostjo. Močno se poveča v prisotnosti srčnega obolenja. Najpogosteje je povezana s hipertenzijsko srčno boleznijo in kongestivnim srčnim popuščanjem, še posebej pri

bolnikih z ishemično boleznijo srca. Incidenca AF pri bolnikih s srčnim popuščanjem je tako med 10 in 30%, pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem pa doseže celo 50%. Tveganje za nastanek AF je pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem približno 4- do 5-krat večje kot v splošni populaciji. Prisotnost arterijske hipertenzije (AH) predstavlja manjše tveganje za nastanek AF, okoli 1,4-kratno. Vendar je glede na veliko število bolnikov z AH v absolutnem merilu, ta diagnoza najpogosteje prisotna pri bolnikih z novonastalo AF.

### **Atrijska fibrilacija in arterijska hipertenzija**

AH predstavlja najpogostejši dejavnik tveganja za pojav novonastale AF. Tudi če upoštevamo učinek starosti, je prisotnost AH v Framinghamski raziskavi povečala tveganje za nastanek AF za 70 do 80%. Če so bolniki hkrati imeli prisotno hipertrofijo levega prekata, se je tveganje za nastanek AF povečalo za trikrat.<sup>3</sup>

### ***Na kakšen način arterijska hipertenzija poveča tveganje za nastanek atrijske fibrilacije?***

Glede na izsledke raziskav obstaja jasna povezava med AH, hipertrofijo levega prekata ter pojavom AF in tudi drugih motenj srčnega ritma. Način, na katerega AH poveča nagnjenost k nastanku AF, ni povsem jasen, vendar obstaja nekaj možnih mehanizmov, ki se pogosto prepletajo:

- Aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Aktivacija sistema RAAS s povečanimi vrednostimi angiotenzina II povzroči zaradi aktivacije angiotenzinskih receptorjev tipa 1 (AT1) razen znanih fizioloških učinkov tudi hipertrofijo in fibrozo atrijskih miocitov ter proliferacijo fibroblastov.<sup>7</sup> Strukturno preoblikovanje preddvorov, ki jih povzročijo te spremembe, pa je bilo povezano s povečano nagnjenostjo k nastanku AF. V eksperimentalnih pogojih so dokazali, da lahko z inhibicijo učinkov angiotenzina II zmanjšajo stopnjo fibroze v atrijskem tkivu in pojav AF.<sup>8</sup> Povečane vrednosti angiotenzina II naj bi delovale aritmogeno tudi zaradi sprememb v elektrofizioloških značilnostih atrijskih miocitov, ki naj bi bile posledica povečane koncentracije kalcija v celicah.<sup>9</sup> Končno lahko aktivacija RAAS deluje proaritmogeno zaradi proinflamatornih učinkov angiotenzina II, ki so jih dokazali v eksperimentalnih razmerah.<sup>10</sup> Povezava med vnetjem in povečano incidenco AF je bila dokazana v več raziskavah.<sup>11</sup>

- Učinki hemodinamičnih sprememb na atrijske. Dokazana je bila povezava med pojavom hipertrofije levega prekata ob AH in pojavljanjem AF. Pravzaprav je diastolična disfunkcija, ki pogosto spremlja hipertrofijo levega prekata, tisti dejavnik, ki je močno povezan s pojavom AF.<sup>12,13</sup> Mehanizem, zaradi česar diastolična disfunkcija poveča nagnjenost k AF, ni popolnoma pojasnjen. Najverjetnejša razlaga pa je, da zaradi povišanega diastoličnega tlaka v prekatu pride do tlačne obremenitve levega atrija, ki se razširi. Raztezanje in povečanje volumna levega atrija pa je tisto, ki privede do sprememb v elektrofizioloških lastnostih levega atrija na tak način, da se poveča možnost nastanka AF.<sup>14</sup>

### **Pristopi k obravnavi atrijske fibrilacije pri bolnikih s hipertenzijsko boleznijo srca**

Glavna načela obravnave AF pri bolnikih z AH sledijo usmeritvam za zdravljenje AF, ki vključujejo preventivo tromboemboličnih zapletov, obravnavo same motnje srčnega ritma in končno obravnavo spremljajočih bolezni.<sup>15</sup> Pri tem najnovejše smernice Evropskega kardiološkega združenja obravnavo spremljajočih bolezni, kjer vidno mesto zaseda AH, izpostavljajo kot enako pomemben člen zdravljenja AF kot ostale omenjene ukrepe. Vendar je v okviru obravnave AF pri bolnikih z AH in še posebej pri tistih s hipertenzijsko boleznijo srca, potrebno upoštevati nekaj posebnosti.

#### ***Vpliv pojava atrijske fibrilacije na kvaliteto življenja bolnikov z arterijsko hipertenzijo***

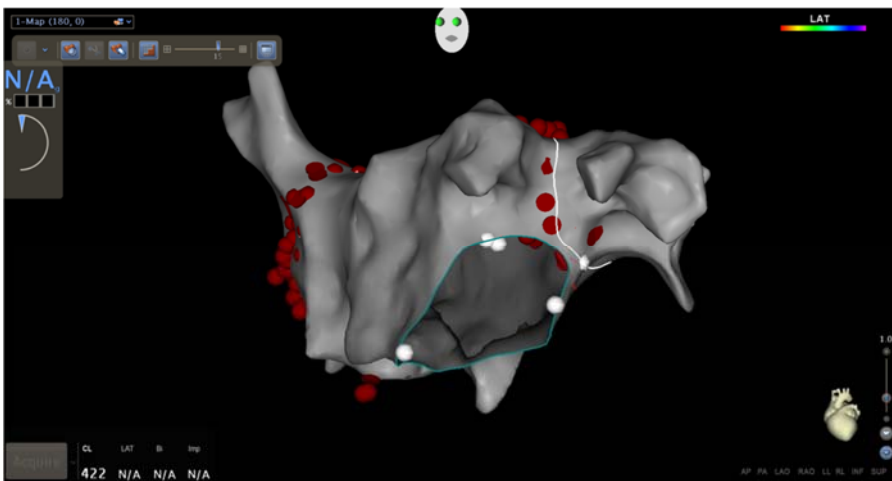
Pojav nerednega srčnega utripa ob AF lahko privede do slabše urejenosti krvnega tlaka (KT). Vzrokov je več, dokazali pa so, da že sam nereden srčni utrip privede do povečanja tonusa simpatičnega živčevja. Do slednjega je prišlo pri bolnikih, ki so jim s hitro stimulacijo preddvorov sprožili AF. Do enakih posledic pa je privedla tudi neredna počasnejša stimulacija desnega preddvora, kar dokazuje, da že sam nereden srčni utrip lahko privede do povečane aktivnosti simpatičnega živčevja, s posledičnim vplivom na KT.<sup>16</sup> Značilno je, da ob pojavu AF pri bolnikih s spremembami v sklopu hipertenzijske bolezni srca pride do izrazitega poslabšanja fizične zmogljivosti zaradi dispneje ob naporu. Ti simptomi so še posebej izraziti pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ohranjenim deležem levega prekata, ki je pogosto v sklopu napredovale hipertenzijske

bolezni srca. Pri teh bolnikih je zaradi hipertrofije levega prekata okrnjena diastolična, deloma pa tudi sistolična funkcija levega prekata. V teh okoliščinah ob porastu KT pride do močnega povečanja končnega diastoličnega tlaka v levem prekatu in tlaka v pljučni cirkulaciji, čemur sledi pojav dispneje. Enak učinek ima tahiaritmija ob AF.<sup>17</sup> Pojav AF pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem privede do poslabšanja ehokardiografskih kazalcev sistolične in diastolične funkcije levega prekata, povečanja tlaka v pljučni arteriji in pomembno zmanjšane aerobne kapacitete med obremenitvijo v primerjavi z bolniki v sinusnem ritmu.<sup>18</sup> Glede na omenjeno je pri bolnikih z AH in še posebej tistih s simptomi srčnega popuščanja v sklopu hipertenzijske bolezni srca potreben agresivnejši pristop k preprečevanju pojava AF in zdravljenju AF.

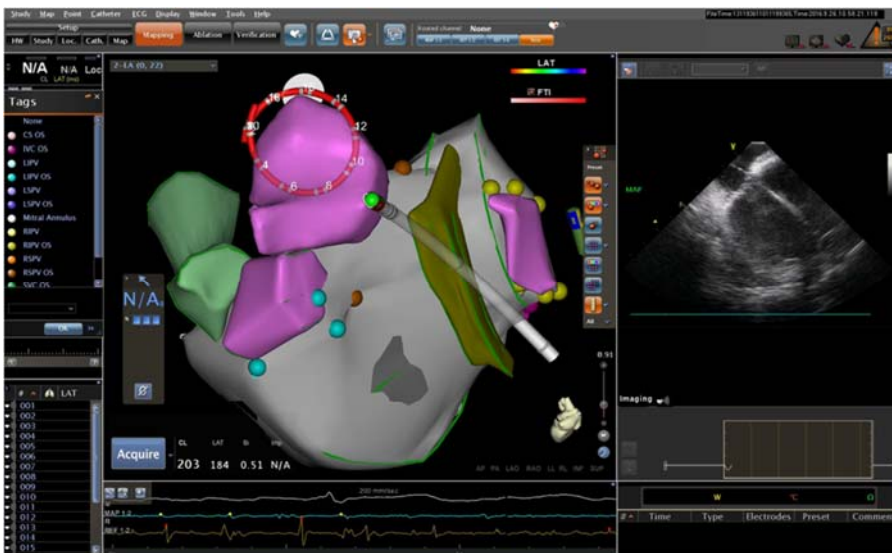
### ***Vloga katetrške ablacije atrijske fibrilacije in vpliv arterijske hipertenzije na uspešnost zdravljenja atrijske fibrilacije***

Glede na neugoden vpliv AF na kvaliteto življenja in tudi obolevnost bolnikov z AH je še posebej pri tistih, ki že imajo prisotno hipertenzijsko bolezen srca, indicirano agresivnejše zdravljenje AF s ciljem, da bolniki čim dlje preživijo v sinusnem ritmu. Pri doseganju tega cilja se je treba zavedati, da že prisotnost koncentrične hipertrofije levega prekata in še posebej znakov srčnega popuščanja pri ohranjenem iztisnem deležu močno omeji možnosti zdravljenja z antiaritmiki. Pri teh bolnikih lahko za vzdrževanje sinusnega ritma uporabimo le amiodaron ali dronedaron, sotalol pa le z veliko previdnostjo.<sup>15</sup>

V veliko primerih je namesto antiaritmičnega zdravljenja zelo ustrezna metoda zdravljenja s katetrsko ablacijo. Pri slednji s katetrom, ki ga uvedemo skozi femoralno veno, s pomočjo radiofrekvenčnega toka segrevamo tkivo na vtočiščih pljučnih ven (slika 1). Na ta način električno zamejimo področja v levem preddvoru, od koder se največkrat prožijo zagoni AF. Ta metoda je uspešnejša od antiaritmičnega zdravljenja, z uporabo sodobnih tehnologij pa tudi varna in ponovljiva (slika 2). V primeru paroksizmalne AF lahko preprečimo ponovne napade AF tudi pri do 80% bolnikov, pri dolgotrajni obliki pa smo manj uspešni, zgolj v približno 40%.<sup>19,20</sup> Uspešnost katetrške ablacije AF je pri bolnikih s hipertenzijsko boleznijo srca primerljiva kot pri bolnikih s strukturno normalnim srcem. Pri tistih, ki imajo prisotno srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem,



Slika 1. Rekonstrukcija levega preddvora in vtočišč pljučnih ven s pomočjo intrakavitarnega UZ srca in elektroanatomske kartografije. Rdeče točke nakazujejo mesta aplikacij radiofrekvenčnega toka na vtočiščih pljučnih ven.



Slika 2. S pomočjo intrakavitarnega UZ srca in elektroanatomske kartografije si med posegom lahko natančno prikažemo vse anatomske strukture in položaj cirkularnega ter ablacijskega katetra med posegom. Te tehnologije povečajo varnost posega.

se po uspešno opravljene katetrski ablaciji ob vztrajanju sinusnega ritma izboljšajo kazalci diastolične disfunkcije levega prekata pri skoraj tretjini bolnikov.<sup>21</sup> Podatki iz majhnih raziskav celo nakazujejo, da se po uspešni vzpostavitvi sinusnega ritma z elektrokonverzijo ali katetrsko ablacijo pri



bolnikov z AH zmanjšata tako diastolični kot sistolični KT. Spremembe niso velike, a lahko pripomorejo k boljši urejenosti KT pri težko vodljivi AH pri bolniku z AF.

Prisotnost AH ni zgolj dejavnik tveganja za pojav novonastale AF, temveč tudi dejavnik, ki povzroča slabšo uspešnost zdravljenja AF. Raziskava, ki je vključila 148 bolnikov, je pokazala, da prisotnost AH za 2,7-krat poveča možnost ponovitve AF po katetrski ablaciji.<sup>22</sup> Pomen povišanega KT za uspeh katetrške ablacije je potrdila tudi raziskava, ki je pokazala, da so imeli bolniki, ki so imeli po posegu neurejeno AH (KT 154/95 mm Hg), kar 1,5-krat večje tveganje ponovitve AF.<sup>23</sup> Bolniki, ki so imeli urejeno AH (KT 128/76 mm Hg), so imeli enako uspešnost posega kot tisti brez AH. Ti rezultati kažejo na pomen primerne urejenosti KT, saj je AH potencialno reverzibilni dejavnik tveganja za pojav AF in hkrati dejavnik, ki vpliva na uspešnost zdravljenja AF.

## Literatura

1. Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol* 1994;73:384-9.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
3. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(8A):2N-9N.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114: 119-25.
5. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, and Rautaharju PM: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health study). *American Journal of Cardiology* 1994;74:236-241.
6. Blackshear JL, Kopecky SL, Litin SC, Safford RE, Hammill SC: Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 1996;71:150-160.
7. Goette A, Arndt M, Rocken C, Spiess A, Staack T, Geller JC. Increased expression of extracellular signal regulated and angiotensin converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669-77.
8. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-14.
9. Kumagai K, Nakashima H, urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197- 204.
10. Brasier AR, Recinos III A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1257-66.

11. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;2083-92.
12. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients  $\geq 65$  years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol.* 2004;93(1):54-8.
13. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1636-44.
14. Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation.* 1997;96(5):1686-95.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;42: 373–498.
16. Wasmund HL, Li MJ, Page RL, et al. Effect of Atrial Fibrillation and an Irregular Ventricular Response on Sympathetic Nerve Activity in Human Subjects *Circulation.* 2003;107:2011–15.
17. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart Journal.* 2011; 32, 670–9.
18. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty S, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Circ Heart Fail.* 2014 ; 7: 123–130.
19. Šinkovec M, Pernat A. Follow-Up after lasso-guided irrigated tip radiofrequency catheter ablation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Zdrav Vestn* 2009;78: 457–61.
20. Šinkovec M, Jan M, Antolič B, Klemen L, Pernat A. Dolgoročni izidi po katetrski ablaciji preddvorne fibrilacije in izkušnje Kliničnega oddelka za kardiologijo, UKC Ljubljana. *Zdrav Vestn* 2021;90:21–37.
21. Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:724-32.
22. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation, *Eur Heart Journal.* 2007;28: 836–41.
23. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, et al. Impact of Uncontrolled Hypertension on Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1:164-73.

# NOVOSTI V ANTIKOAGULACIJSKEM ZDRAVLJENJU

## News in anticoagulation treatment

Nina Vene

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

### Izvleček

Najpogostejša indikacija za antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo je sočasna atrijska fibrilacija. V prispevku prikazujemo novosti v antikoagulacijskem zdravljenju bolnikov kot tudi novosti v protitrombotičnem zdravljenju bolnikov s sočasno atrijsko fibrilacijo in koronarno boleznijo.

*Glavne besede: hipertenzija, atrijska fibrilacija, antikoagulacijsko zdravljenje, koronarna bolezen*

### Abstract

The most common indication for anticoagulant treatment in patients with arterial hypertension is concomitant atrial fibrillation. This article describes recent guidelines on anticoagulant treatment of patients as well as recent scientific data on combined antithrombotic treatment in patients with concomitant atrial fibrillation and coronary heart disease.

*Key words: hypertension, atrial fibrillation, anticoagulants, coronary heart disease*

### Uvod

Najpogostejša indikacija za antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo (AH) je sočasna atrijska fibrilacija (AF). Tveganje za pojav aritmije je zvečano že pri osebah z visoko normalnim krvnim tlakom (KT), najbolj ogroženi pa so bolniki s hipertrofijo levega prekata in zvečanim levim preddvorom. AF zveča obolevnost in umrljivost bolnikov za 2- do 5-krat, predvsem zaradi skokovito zvečanega tveganja za kardioembolično možgansko kap. Možnost trombotičnih zapletov še dodatno zvečajo pridružene bolezni, kot so sladkorna bolezen, debelost, obstruktivne motnja dihanja med spanjem in druge.

AH spremljajo spremembe v strjevanju krvi in delovanju trombocitov ter porast koncentracije snovi, ki se izločajo iz endotelija in so lahko odraz poškodovane žilne stene. Opisane spremembe lahko pospešijo nastanek strdka in so pomemben napovednik različnih trombotičnih zapletov.<sup>1</sup>

### **Antikoagulacijsko zdravljenje bolnikov z atrijsko fibrilacijo**

Z antikoagulacijskim zdravljenjem tveganje za možgansko kap zmanjšamo za 60–70%. Prednostno uporabimo neposredna peroralna antikoagulacijska zdravila. Le pri bolnikih, ki imajo zadržke, posežemo po zaviralcih vitamina K.

Antikoagulacijsko zdravljenje je indicirano tudi v primeru, da je zvišan KT edini dejavnik tveganja za možgansko kap in so vrednosti KT ob zdravljenju v zelenem območju.<sup>2-4</sup>

Skrbno zdravljenje AH je ključno pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila, saj je visok KT povezan z večjim tveganjem tako za ishemično možgansko kap kot za možgansko krvavitev. Optimalne vrednosti KT so 120–129/<80 mm Hg, tedaj je tveganje za ishemično možgansko kap in druge srčno žilne zaplete najmanjše.<sup>3-7</sup>

Možganska krvavitev je redek, vendar pomemben zaplet antikoagulacijskega zdravljenja, saj jo spremljata visoka umrljivost ali invalidnost. Tveganje za možgansko krvavitev je manjše pri bolnikih, zdravljenih z neposrednimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili. Najbolj ogroženi zaradi krvavitve so bolniki z znanim možgansko-žilnim obolenjem in starostniki, pomembno pa na pojavnost vpliva tudi visok in slabo urejen KT. Zato so potrebni vsi ukrepi za znižanje tlaka, posebna previdnost in individualno prilagajanje zdravljenja pa je potrebno, kadar so vrednost sistoličnega KT nad 180 mm Hg in/ali diastoličnega KT nad 100 mm Hg.

Nedavne smernice še posebej poudarjajo celosten pristop k bolniku z AF z upoštevanjem vseh pridruženih obolenj ter opolnomočenje in sodelovanje bolnika pri odločitvah o zdravljenju.<sup>3</sup>

### **Kombinirano antikoagulacijsko in antiagregacijsko zdravljenje bolnikov z atrijsko fibrilacijo in koronarno boleznijo**

Pri bolnikih z AH sta neredko prisotni tako AF kot koronarna bolezen. Ti bolniki so poleg trombemboličnih zapletov ogroženi tudi zaradi ishemičnih dogodkov ob koronarni bolezni in potrebujejo sočasno antikoagulacijsko

in antiagregacijsko zdravljenje. Trajanje in vrsto zdravljenja prilagodimo tveganju za trombembolične zaplete, tveganju za srčno-žilne zaplete ob koronarni bolezni in tveganju za krvavitve. Še posebej je zdravljenje zahtevno v zgodnjem obdobju po perkutanem posegu. Glede na nedavna priporočila lahko pri večini bolnikov čas trotirnega zdravljenja, torej zdravljenje s kombinacijo antikoagulacijskega zdravila, aspirina in klopidogrela, ki je povezano z velikim tveganjem za krvavitve, bistveno skrajšamo. Tako lahko po zadnjih spoznanjih pri številnih bolnikih zdravljenje z aspirinom opustimo že po enem tednu ali ob odpustu iz bolnišnice. To velja predvsem za bolnike z načrtovano vstavitvijo opornice z majhnim tveganjem za ishemične zaplete, še posebno če je sočasno zvečano tveganje za krvavitve. Trotirno zdravljenje podaljšamo pri bolnikih z velikim tveganjem za ishemične dogodke, kot so bolniki z vstavitvijo žilne opornice ob akutnem koronarnem dogodku, pri predhodni trombozi v žilni opornici, ob vstavitvi opornice v edino prehodno koronarno arterijo, vstavitvi več opornic, postavitvi opornic v razcepišče koronarne arterije ali razrešitvi kronične popolne zapore z vstavitvijo opornice. Ključno vlogo pri odločitvi o vrsti in trajanju antiagregacijskega zdravljenja ima intervencijski kardiolog, ki sočasno upošteva tudi periproceduralne dejavnike, kot so ekspanzija stenta, rezidualna disekcija, dolžina stentov itd. Pomembna dejavnika, ki zvečata tveganje za ishemične zaplete, sta tudi sladkorna bolezen in napredovala ledvična okvara. Zdravljenje z aspirinom praviloma tudi pri teh bolnikih ne traja več kot en mesec. Zdravljenje s klopidogrelom nadaljujemo do 6. meseca po načrtovani vstavitvi žilne opornice in majhnem tveganju za ishemične zaplete in do 12. meseca pri bolnikih z vstavitvijo opornice ob akutnem koronarnem sindromu. Uporabimo lahko vse vrste antikoagulacijskih zdravil in odmerke ustrezno prilagodimo bolnikovim značilnostim. Od zaviralcev P2Y<sub>12</sub> praviloma uporabljamo le klopidogrel.<sup>3</sup> Vsi bolniki s kombiniranim zdravljenjem potrebujejo tudi sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih z AF in kronično koronarno boleznijo, torej tistim, ki v zadnjem letu niso imeli vstavljenih žilne opornice v koronarno arterijo in/ali niso utrpeli akutnega koronarnega sindroma, zadostuje antikoagulacijsko zdravljenje. Tovrstno zdravljenje učinkovito preprečuje miokardni infarkt in druge srčno-žilne zaplete, hkrati pa je bolj varno kot kombinacija antikoagulacijskega in antiagregacijskega zdravljenja.

## Zaključek

AH je najbolj pogosta sočasna bolezen pri bolnikih z AF. Povezana je tako z večjo pojavnostjo AF kot z zvečanim tveganjem za tromboembolične zaplete ob AF in večjim tveganjem za krvavitve. Za optimalno preprečevanje trombotičnih zapletov je ključen celosten pristop k zdravljenju bolnika, pri katerem upoštevamo vse spremljajoče bolezni in značilnosti bolnika, ki ga aktivno vključujemo v proces zdravljenja.

## Literatura

1. Lip GY. Hypertension and the prothrombotic state. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 687-90.
2. Vene N. Atrijska fibrilacija. In: Mavri A: Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo; 2017: 68-79.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020; in print.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953–2041.
5. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017; 19: 891-911.
6. Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1233-45.
7. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J* 2019; 40: 809-19.

# ZAVIRALCI SGLT-2 V PRAKSI – KATEREMU BOLNIKU S HIPERTENZIJO, KDAJ IN ZAKAJ?

## SGLT-2 inhibitors in practice – which patient with hypertension, when and why?

Draženka Pongrac Barlovič

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

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

### Izveček

V zadnjih letih sta se število zdravil za zdravljenje hiperglikemije in število njihovih kombinacij izrazito povečali. Ena izmed novejših skupin zdravil so zaviralci kanalčkov SGLT-2. Le-ti imajo poleg učinka na zniževanje hiperglikemije tudi dodatne ugodne učinke za srčno-žilni sistem pri bolnikih z velikim srčno-žilnim tveganjem. Zato je njihova uporaba vse bolj razširjena in se širi tudi na osebe brez sladkorne bolezni.

*Ključne besede: zaviralci SGLT-2 kanalčkov, sladkorna bolezen tipa 2, kronična ledvična bolezen, srčno popuščanje*

### Abstract

Recently, the number of antihyperglycemic drugs and their combinations increased significantly. One of the recently introduced antihyperglycemic agents are SGLT-2 inhibitors. They have additional beneficial effects on the cardiovascular system in patients at high cardiovascular risk. Therefore, they have become more widely used and their usefulness extends also to individuals without diabetes mellitus.

*Keywords: SGLT-2 inhibitors, type 2 diabetes, chronic kidney disease, heart failure*

### Uvod

V zadnjih letih imamo na voljo vse več zdravil za zdravljenje hiperglikemije in njihovih kombinacij. Hkrati vse več raziskav proučuje vlogo novejših

zdravil in njihovo vpletanje v aterosklerotični proces, v procese srčnega popuščanja in ledvičnega delovanja.

Izkazalo se je, da nekatera zdravila niso učinkovita samo pri zniževanju hiperglikemije, ampak zmanjšajo pojav aterosklerotičnih srčno-žilnih dogodkov, nekatera pa tudi pojav oziroma poslabšanje srčnega popuščanja in upočasnijo zmanjševanje filtracijske sposobnosti ledvic in to dodatno ob intenzivnem multifaktorskem zdravljenju. Zato je njihova uporaba vse bolj razširjena, indikacije za njihovo uporabo pa se širijo celo izven polja sladkorne bolezni. Skupina zdravil z vsemi zgoraj naštetimi dodatnimi ugodnimi učinki so zaviralci SGLT-2 kanalčkov.

### ***Zaviralci SGLT-2 kanalčkov: način delovanja, preprečevanje srčno-žilnih dogodkov in poslabšanj ledvičnega delovanja***

Zaviralci SGLT-2 kanalčkov so novejša skupina antihiperglikemičnih zdravil, ki preko kompetitivne inhibicije SGLT-2 (angl. *sodium-glucose transporter 2*) kanalčkov preprečujejo reabsorpcijo glukoze v proksimalnem ledvičnem tubulu in povečujejo izločanje glukoze s sečem. Na ta način znižajo HbA1c med 0,6-1,1% v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihiperglikemiki.

Poleg znižanja hiperglikemije ta zdravila znižajo tudi krvni tlak (KT) in telesno težo. V povprečju se KT zniža za 4 mm Hg sistoličnega in 2 mm Hg diastoličnega, teža pa za 2–3 kg.<sup>1</sup> Zvišajo tudi LDL-holesterol in znižajo serumske trigliceride.

Zdravljenje hiperglikemije z njimi je enostavno, a ni učinkovito ob ocenjeni glomerulni filtraciji (oGF) pod 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Učinkoviti so ne glede na funkcijo celic beta trebušne slinavke, saj ne znižujejo glukoze preko delovanja na trebušno slinavko. Zato se lahko uporabljajo v prilagojenem odmerku tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. V Sloveniji je trenutno za ta namen registriran le dapagliflozin v odmerku 5 mg. Z večjim odmerkom se nevarno poveča tveganje za ketoacidozo, ki jo lahko sprožijo; najverjetneje zaradi znižanja inzulinskega odmerka, ki praviloma sledi njegovi uvedbi in v primeru premajhnega vnosa ogljikovih hidratov.<sup>2</sup>

### ***Zmanjšanje tveganja za aterosklerotične srčno-žilne dogodke***

Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 kanalčkov je pri bolnikih z zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo (večinoma že po srčno-žilnem dogodku) ob standardnem multifaktorskem zdravljenju dejavnikov tveganja za srčno-



žilne bolezni, bolnikom prineslo dodatno znižanje tveganja za akutni miokardni infarkt, možgansko kap in srčno-žilno smrt, česar se ne da razložiti z relativno skromno razliko v glikemiji.<sup>3,4</sup> Še posebej ugodni učinek imajo na zmanjšanje hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja in srčno-žilne umrljivosti.<sup>5-7</sup> Zanimivo je, da se krivulji preživetja ob zdravljenju z zaviralcem SGLT-2 kanalčkov razkleneta že nekaj tednov po uvedbi zdravljenja.

### *Zmanjšanje tveganja za srčno popuščanje*

Končani sta tudi dve raziskavi, posvečeni bolnikom s srčnim popuščanjem z znižanim iztisnim deležem levega prekata, ki sta vključevali tudi osebe brez prisotne sladkorne bolezni. Raziskava DAPA-HF z dapagliflozinom je vključila kar tretjino bolnikov s srčnim popuščanjem brez znane sladkorne bolezni. Dapagliflozin je znižal število poslabšanj srčnega popuščanja pa tudi srčno-žilno umrljivost v tej populaciji bolnikov in to enako učinkovito ne glede na prisotnost sladkorne bolezni, ob intenzivnem zdravljenju z vsemi razpoložljivimi obstoječimi terapijami za srčno popuščanje.<sup>7</sup> Podoben učinek na zmanjšanje poslabšanj srčnega popuščanja se je potrdil v raziskavi EMPEROR-reduced z empagliflozinom. Zaradi opisanih ugodnih učinkov postajajo zaviralci SGLT-2 kanalčkov vse bolj tudi kardiološka zdravila in se predpisujejo osebam s srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata ne glede na prisotnost sladkorne bolezni.

### *Ohranjanje ledvične funkcije*

Zaviralci kanalčkov SGLT-2 kanalčkov so za ugoden učinek na znižanje hiperglikemije odvisni od normalnega ledvičnega delovanja. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je učinek na zniževanje hiperglikemije manjši, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa včasih sploh niso učinkoviti. Trenutno velja priporočilo, da zaviralca kanalčkov SGLT-2 ne smemo uvesti pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo (oGF) manj kot 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pri vrednostih oGF, ki so trajno pod 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, moramo zdravljenje prekiniti, medtem ko pri hudi okvari ledvic ali pri končni odpovedi ledvic z oGF <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> učinkovitosti zdravljenja še niso raziskali. Ob zdravljenju s to skupino zdravil je priporočljivo spremljanje delovanja ledvic:

- pred začetkom zdravljenja in nato vsaj enkrat na leto,

- pred začetkom hkratnega zdravljenja z zdravili, ki lahko zmanjšajo ledvično delovanje,
- v primeru delovanja ledvic z oGF <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vsaj 2– do 4–krat na leto.

Ob prihodu zaviralcev kanalčkov SGLT-2 na tržišče je vladala precejšnja zaskrbljenost glede njihovega morebitnega škodljivega učinka na delovanje ledvic. V številnih raziskavah se je konzistentno pokazalo ravno nasprotno – na ledvice učinkujejo zaščitno.<sup>8</sup> Zmanjšujejo namreč albuminurijo in hitrost zmanjševanja glomerulne filtracije, pojavnost končne ledvične odpovedi in umrljivost, povezano z ledvično boleznijo. Kljub večjemu tveganju dehidracije in hipotenzije zmanjšajo celo pojavnost akutne ledvične odpovedi.<sup>8</sup> Mehanizem ugodnega učinka na delovanje ledvic je posledica vpliva številnih dejavnikov. Z zmanjšanjem reabsorpcije natrija v proksimalnem tubulu preko ti. tubuloglomerulnega feedbacka povzročijo zožitev aferentne ledvične arteriole in znižanje hiperfiltracije, ki je eden znanih promotorjev slabšanja ledvičnega delovanja. V nekaterih raziskavah so dokazali, da zdravila zmanjšajo vnetje in fibrozo v celicah proksimalnih tubulov.<sup>9</sup> Zato ob uvedbi zdravil iz te skupine ugotavljamo prehodno znižanje glomerulne filtracije, ki se nato nadaljuje z izboljšanjem ledvične funkcije in njeno stabilizacijo. To je potrdila tudi nedavna raziskava DAPA-CKD, ki je pri osebah s kronično ledvično boleznijo z oGF med 25 in 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> s proteinurijo, z ali brez sladkorne bolezni, dokazala zmanjšanje tveganja za sestavljen dogodek več kot 50% znižanja oGF, končne ledvične odpovedi in renalne smrti pri osebah, zdravljenih z dapagliflozinom.<sup>10</sup>

### ***Najpogostejši stranski učinki ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 kanalčkov***

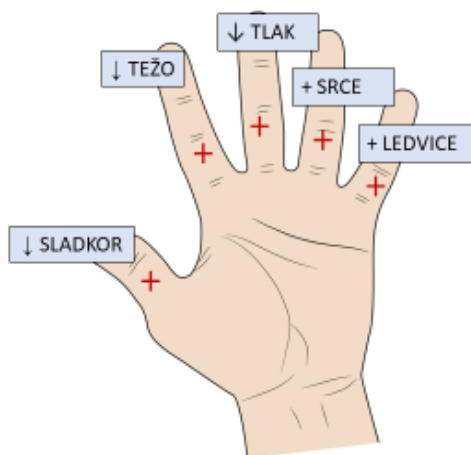
Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil so najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s to skupino zdravil. V veliki metaanalizi raziskav o zaviralcih kanalčkov SGLT-2 se je izkazalo, da je njihova pogostost 4,7%.<sup>11</sup> Večina okužb je blage do zmerne resnosti, bolniki pa se navadno odzovejo na začetno standardno zdravljenje. Pogostejši so pri ženskah in pri osebah z anamnezo genitalnih okužb oziroma z večjim tveganjem zanje. Okužbe preprečujemo z ustrežno higieno, zadostno hidriranostjo in izogibanjem agresivnim milom na osnovi alkohola.<sup>12</sup> Redko zahtevajo prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje z zaviralci kanalčkov SGLT-2 poveča tveganje ketoacidoze,<sup>13</sup> kar je sicer precej redek neželeni učinek, a si zaradi neznačilne pojavnosti oblike zasluži dodatno pozornost. Največkrat gre za evglukemično ketoacidozo s koncentracijo glukoze približno 10 mmol/L, zato tovrstne ketoacidoze pogosto ne prepoznamo. Navadno pojav ketoacidoze sledi zmanjšanemu uživanju ogljikovih hidratov, lahko v sklopu diete ali pridružene bolezni in pri osebah z izrazito motenim izločanjem inzulina. Natančna povezava med zdravljenjem z zaviralci kanalčkov SGLT-2 in ketoacidozo ni jasna, a gre verjetno za hkratno delovanje več dejavnikov. Glukozurija zniža koncentracijo glukoze v krvi, povzroča zmanjšano inzulinsko izločanje celic beta in dehidracijo. Znižanje koncentracije inzulina v krvi zniža antilipolitično delovanje inzulina, kar vodi v sproščanje prostih maščobnih kislin in povečanje sinteze ketonskih teles. Za zdravljenje z zaviralci kanalčkov SGLT-2 je značilno tudi povečano izločanje glukagona, kar preko inhibicije acetil-CoA karboksilaze pripelje do povečane ketogeneze.<sup>14</sup> V novejših raziskavah kot osnovna in zadostna mehanizma za ketoacidozo, povezano z zaviralci SGLT-2 kanalčkov, izpostavljajo dehidracijo in inzulinopenijo.<sup>14</sup>

Nekatere dolgoročne klinične raziskave z zaviralci kanalčkov SGLT-2 in tudi registrski podatki kažejo na večje število primerov amputacij na spodnjih udih (predvsem prstov na nogah). Registrski podatki kažejo, da je tveganje v primerjavi z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili večje za približno dvakrat.<sup>15</sup> Največ podatkov o povečanem tveganju imamo sicer ob zdravljenju s kanagliflozinom,<sup>16</sup> a ni povsem jasno, ali gre morda za ti. *class-effect*. Prav tako niso jasni sprožilni dejavniki in mehanizmi povečanega tveganja. Pomembno je, da vse bolnike s sladkorno boleznijo poučimo o rutinski preventivni negi stopal. Velja tudi priporočilo, da zdravljenje z zaviralci kanalčkov SGLT-2 ni smiselno pri bolnikih s povečanim tveganjem za amputacijo, npr. pri bolnikih s kritično ishemijo spodnjih udov, pri bolnikih s hudo polinevropatijo in pri bolnikih z rano na nogi, okužbo, osteitisom ali gangreno.

## **Uvajanje zaviralcev SGLT-2 kanalčkov v praksi**

Bolnikom pred začetkom zdravljenja predstavimo ugodne učinke zdravljenja z zaviralci SGLT-2 kanalčkov. Pri tem si lahko pomagamo z metodo »5 plusov«, kot jo prikazuje slika 1.



Slika 1. Pozitivni učinki zdravljenja z zaviralci SGLT-2 kanalčkov.

Tabela 1. Potreba po prilagoditvi odmerka pridružene terapije ob uvajanju zaviralca SGLT-2 kanalčkov. Pri teh zdravilih je ključni podatek, ki ga potrebujemo, dolgoročna urejenost glikemije, kot je glikiran hemoglobin (HbA1c).

Dodatno zdravljenje	Prilagoditev
nefarmakološko zdravljenje	-
metformin	ne
sulfonilsečnine	da
DPP-4 inhibitorji	ne
agonisti GLP-1 receptorjev	ne
inzulin	da

Predstavimo tudi morebitne stranske učinke, pri čemer predvsem izpostavimo možnost genitalnih okužb in kako jih preprečiti: predvsem z zadostno hidracijo (pozor v primeru srčnega popuščanja in omejitve vnosa tekočin), s pravilnim brisanjem spolovila, čiščenjem spolovila in skrbjo za zračno in suho spodnje perilo.

Kadar uvajamo zaviralec SGLT-2 kanalčkov osebam s sladkorno boleznijo, smo pozorni na pridruženo antihiperglikemično terapijo, saj je v primeru zdravil, ki povečajo tveganje za hipoglikemijo, njihov odmerek treba prilagoditi glede na HbA1c. V tabeli 1 so prikazana zdravila, ki jim lahko dodamo zaviralec SGLT-2 kanalčkov in kdaj je največkrat potrebna prilagoditev njihovega odmerka.

## Klinični primer 1

Gospod Jože je star 62 let. Pred dvema letoma je utrpel STEMI, takrat je prejel 4 stente v RCA. Ob STEMI je bila ugotovljena sladkorna bolezen tipa 2, AH in dislipidemija. Pravi, da napore dobro zmore, občasno gre na Rožnik, Golovec. UZ srca je pokazal koncentrično zadebeljeno steno levega prekata, diastolično disfunkcijo, ohranjen iztisni delež levega prekata, ni imel hemodinamsko pomembnih sprememb na zaklopkah.

V terapiji je prejemal: perindopril/indapamid 8/2,5 mg, bisoprolol 5 mg, acetilsalicilno kislino 100 mg, tikagrelor 2×90 mg, rosuvastatin 20 mg in metformin 2×1000 mg.

Njegovi izvidi: KT 146/82 mm Hg, ITM 29 kg/m<sup>2</sup>

Lipidogram: holesterol 3,8 mmol/L, HDL 0,9 mmol/L, LDL 1,5 mmol/L, trigliceridi 2,1 mmol/L

Glukoza status: glukoza 9,6 mmol/L, HbA1c 7,2%

Ledvična funkcija: kreatinin 85 µmol/L, oGF 74 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

Jetрна funkcija: AST 0,25 mmol/L, ALT 0,40 mmol/L, gama-GT 0,67 mmol/L.

**Ukrep:** glede na HbA1c, ki je nad ciljem in glede na veliko srčno-žilno ogroženost, se odločimo za uvedbo zaviralca SGLT-2 kanalčkov.

Namesto metformina 2×1000 mg prepíšemo empagliflozin z metforminom 5/1000 mg 2×1 tbl ali dapagliflozin z metforminom 5/1000 mg 2×1 tbl.

Na ta način znižamo hiperglikemijo, optimaliziramo telesno težo, znižamo KT, zmanjšamo srčno-žilno tveganje – ob tem pa ne povečamo števila tablet, saj uporabimo tableto s fiksno kombinacijo, v kateri je zaviralec SGLT-2 kanalčkov združen z metforminom.

Oseba, ki redno jemlje SGLT-2 zaviralec, ima glukozurijo, ki je marker rednega jemanja zdravila in ne neurejene sladkorne bolezni, kar prikazuje slika 2.

## Klinični primer 2

Gospa Marija je stara 76 let in ima srčno popuščanje, ki se je v zadnjem letu dodatno poslabšalo. Gre za neishemično dilatatsijsko kardiomiopatijo. Zmore le manjše napore, na zadnjem UZ srca so ocenili iztisni delež levega prekata na 25–30%. Sladkorno bolezen tipa 2 ima že od leta 2001

U-OSNOVNA ANALIZA				
U-Relativna gostota		>=1,030	1	1.005 - 1.040
U-pH		5,5	1	4,5 - 8,0
U-Proteini		0	poE	0
U-Glukoza	H	4	poE	0
U-Metilketoni		0	poE	0
U-Urobilinogen		0	E.E.	do 1
U-Bilirubin		0	poE	0
U-Hemoglobin		0	poE	0
U-Levkociti		0	poE	0
U-Nitriti		0	poE	0

Slika 2. Tipičen urinski izvid osebe, ki je na terapiji z zaviralcem SGLT-2 kanalčkov.

in prejema inzulin NovoMix 30 v dveh odmerkih. Njena sladkorna bolezen je primerno urejena s HbA1c 7,5%.

Prejema: NovoMix 30 16–10E, bisoprolol 2,5 mg, sakubitril/valsartan 97/103 mg 2x1 tbl, spironolakton 50 mg, rosuvastatin 10 mg, pantoprazol 20 mg.

Ledvična funkcija: kreatinin 120 µmol/L, oGF 38 mL/min.

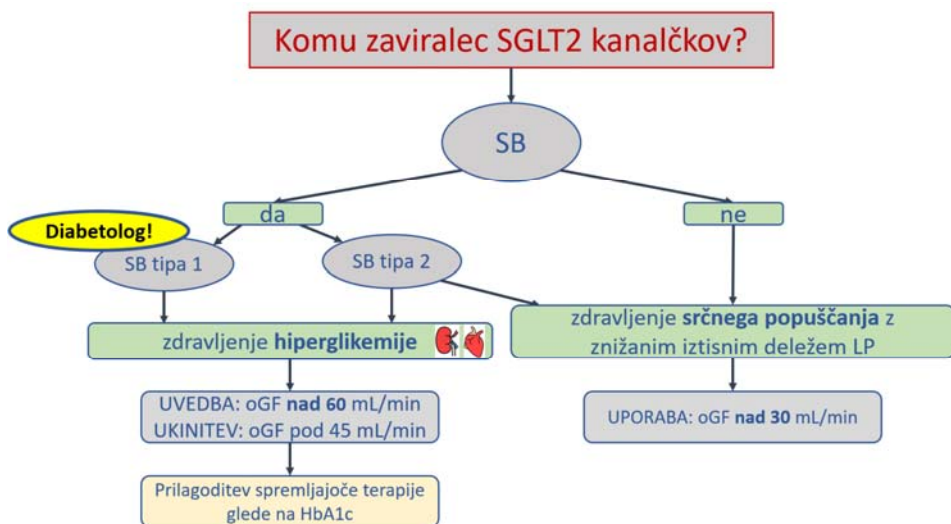
Na zadnjem pregledu pri kardiologu so ji priporočili dodatek SGLT-2 zaviralca. Le-tega je v preteklosti že prejela, a ga je opustila, saj je imela težave z genitalnimi okužbami. Prišla je na posvet, kaj naj stori.

**Ukrep:** z gospo se natančno pogovoriva o ugodnih učinkih zdravljenja z zaviralcem SGLT-2 kanalčkov. Prav tako ji zelo natančno opišem načine preprečevanja genitalne okužbe in strinja se, da ponovno poskusi z jemanjem. Glede na njeno oGF, ki je pod 45 mL/min, ne pričakujem vpliva zaviralca SGLT-2 kanalčka na znižanje glikemije, njen oGF (nad 30 mL/min) pa še vedno omogoča uvedbo zdravljenja v primeru srčnega popuščanja. Zato uvedem dapagliflozin v odmerku 10 mg, odmerkov insulina pa ne spreminjam.

**Kontrolni pregled:** gospa nima stranskih učinkov zdravljenja, saj je v kopalnici uvedla režim brisanja z vlažnim in suhim robčkom po vsakem odvajanju seča. HbA1c se je znižal za 0,2%.

## Zaključek

Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 kanalčkov omogočajo zniževanje hiperglikemije, poleg tega pa imajo še vrsto drugih pridruženih ugodnih učinkov predvsem na srčno-žilni sistem in delovanje ledvic. Povzetek



Slika 3. Uvajanje zaviralcev SGLT-2 kanalčkov. SB – sladkorna bolezen; LP –levi prekat, oGF – ocenjena glomerulna filtracija; HbA1c – glikiran hemoglobin.

njihovega uvajanja glede na ledvično funkcijo in prisotnost sladkorne bolezni prikazuje slika 3.

## Literatura

1. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015; 7: 845-54.
2. Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019; 42: 1147-54.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 2117-28.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 644-57.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2019; 380: 347-57.
6. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *European heart journal*. 2016; 37: 1526-34.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *NEJM* 2019; 381: 1995-2008.
8. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care* 2016; 39: S165-S171.

9. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzen S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018; 363: k4365.
10. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rötter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436-46.
11. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 2824–9.
12. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018; 22: 837–42.
13. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687–93.
14. Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, Cardone RL, Wang Y, Kibbey RG, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nature Commun* 2019; 10: 548.
15. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687–93.
16. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia* 2019; 62: 926–38.



# MESEC MERITEV MAJ – KAJ NAM SPOROČAJO REZULTATI IZ SLOVENIJE?

## May Measurement Month – what do the results from Slovenia tell us?

Nina Božič Ješe,<sup>1</sup> Judita Knez,<sup>1</sup> Primož Dolenc,<sup>1</sup> Jana Brguljan Hitij<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

### Izvleček

Arterijska hipertenzija ostaja vodilni dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni, njena pogostost in s tem tudi pogostost in smrtnost zaradi njenih zapletov še vedno naraščajo. V obravnavi je ključno zgodnje odkrivanje in ustrezno zdravljenje. Zaradi slabega zavedanja boleznim so globalne akcije ozaveščanja in presejanja, kot je akcija Mesec meritev maj, izrednega pomena. V Sloveniji se pridružujemo aktivnostim v sklopu Svetovnega dneva hipertenzije že vse od leta 2005. V letih 2017–2019 smo tako sodelovali v globalni akciji Mednarodnega združenja za hipertenzijo (*International Society of Hypertension*) Mesec meritev maj, kjer smo v treh letih brezplačno izmerili krvni tlak skoraj 13.000 prostovoljcem. Rezultati zaradi odsotnosti randomizacije sicer niso reprezentativni za našo državo, nam pa zaradi kar velikega števila meritev vseeno nudijo vtis o pogostosti ter stanju ozaveščenosti in uspešnosti nadzora krvnega tlaka pri nas.

*Ključne besede: arterijska hipertenzija, pogostost, ozaveščanje, krvni tlak*

### Abstract

Arterial hypertension remains a leading risk factor for development of cardiovascular disease, its prevalence, and thus prevalence and mortality of its complications are still increasing worldwide. Early recognition and appropriate treatment are key factors in adequate blood pressure control. Due to poor awareness of arterial hypertension, global awareness, and screening campaigns, such as the May Measurement Month, are of great importance. Slovenia has taken part in the activities on the World

Hypertension Day since 2005. In the years 2017–2019 we participated in the International Society of Hypertension global campaign May Measurement Month and in those three years we managed to measure blood pressure in almost 13.000 volunteers. Because of non-randomisation, these results are not representative of our country, but due to a relatively large number of measurements they still give us an impression of the prevalence, awareness and blood pressure control in our country.

*Key words: arterial hypertension, frequency, awareness, blood pressure*

## **Uvod**

Arterijska hipertenzija (AH) je glavni neodvisni in spremenljivi dejavnik tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni. V svetovnem merilu ji pripisujemo okoli 10,4 milijona smrti letno.<sup>1</sup> Pogostost AH, pojavnost njenih zapletov in smrtnost zaradi teh naraščajo po celem svetu.<sup>2,3</sup> S pravočasno prepoznavo in zdravljenjem AH lahko dokazano učinkovito preprečimo nastanek možganske kapi, srčnega popuščanja in ledvične odpovedi.<sup>4</sup> Za doseganje čim bolj zgodnjega pričetka zdravljenja in dobrega nadzora krvnega tlaka (KT) je ključno zavedanje same bolezni,<sup>4</sup> ki pa je še vedno zaskrbljujoče nizko. Z namenom ozaveščanja javnosti o pomenu zgodnje prepoznavne in zdravljenja AH je Mednarodno združenje za hipertenzijo (angl. *International Society of Hypertension, ISH*) leta 2005 17. maj razglasilo za Svetovni dan hipertenzije. Leta 2017 je bila akcija nadgrajena v celomesečno kampanjo Mesec meritev maj (angl. *May Measurement Month, MMM*), v sklopu katere vsako leto v celotnem mesecu maju po celem svetu potekajo brezplačne meritve KT. V letih 2017–2019 je akcija MMM zajela okoli 4,2 milijona svetovne populacije.<sup>5-7</sup> Slovenija se je aktivnostim pridružila že leta 2005, v zadnjih treh letih pa smo v sklopu akcije MMM dodatno okrepili svoja prizadevanja in uspeli v letih 2017–2019 izmeriti KT skoraj 13.000 prostovoljcem. V letu 2020 smo prav tako načrtovali izvedbo akcije, vendar nam je načrte prekrizala pandemija SARS-CoV-2.

Namen tega prispevka ni ponoven opis akcij MMM, ki smo jih izvedli v preteklih letih. Poročila za posamezna leta so že bila predstavljena na predhodnih strokovnih sestankih Združenja za hipertenzijo in objavljena v naših zbornikih (vse zbornike in objave lahko najdete na povezavi

<https://hipertenzija.org/smernice-in-publikacije/>), poročilo za leto 2018 pa je bilo objavljeno tudi v mednarodni znanstveni reviji.<sup>8</sup>

Tokrat smo želeli pripraviti le kratek pregled pridobljenih podatkov zadnjih let, saj gre kljub metodološkim omejitvam za večje vzorce, iz katerih lahko vseeno dobimo vpogled v stanje AH pri nas.

## **Arterijska hipertenzija v Sloveniji**

V Sloveniji imamo pomanjkanje dobrih epidemioloških podatkov o pojavnosti AH. Po pridobljenih podatkih v sklopu programa Svetovne zdravstvene organizacije CINDI (angl. *Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention*) iz leta 2002/03 je bila pojavnost AH ocenjena na 39,5%, vendar so bili v vzorcu (N=1375) zajeti le prebivalci Ljubljanske regije v starosti 25-64 let,<sup>9</sup> zaradi česar je bila pojavnost zelo verjetno podcenjena. Zadnja epidemiološka študija iz leta 2009 (N=3422, povprečna starost 56,7±14,7 let) je ocenila pojavnost AH na 64,3%,<sup>10</sup> vendar je imela tudi ta raziskava svoje metodološke omejitve, posledica česar je najbrž nekoliko precenjena pojavnost. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) za leto 2014 je bila pojavnost AH pri populaciji, starejši od 15 let, 24,8%, v starostni skupini nad 75 let pa 59,9%.<sup>11</sup>

MMM prav tako metodološko ni prava epidemiološka raziskava, saj gre za nerandomiziran vzorec prostovoljcev, starejših od 18 let. Natančnejši protokol same raziskave si lahko ogledate v naših že omenjenih prehodnih publikacijah in na povezavi <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874>.

V sklopu MMM smo v Sloveniji v letu 2017 uspeli pridobiti meritve KT nekoliko manj kot 3.000 prostovoljcev, v letih 2018 in 2019 pa vsako leto okoli 5.000 prostovoljcev, v zadnjih dveh letih je tako vzorec predstavljal 2,5% slovenske populacije.

V nadaljevanju povzemamo glavne izsledke akcij MMM17, MMM18 in MMM19 in primerjavo slovenskih podatkov s podatki iz Evrope in Sveta.

## **Ključni rezultati akcij MMM 2017–2019**

V letu 2017 je sodelovalo 2.883 prostovoljcev, v letu 2018 4.960, v letu 2019 pa smo dosegli rekord s 4.974 udeleženci. Povprečna starost udeležencev se je gibala med 58,9 in 59,6 let. Delež tistih z ugotovljeno

Tabela 1. Prikaz ključnih izsledkov akcij MMM 2017-2019 v Sloveniji po letih.

	2017	2018	2019
Število udeležencev	2883	4960	4974
Povprečna starost udeležencev (let)	58,9±15,7	58,9±15,6	59,6±15,3
Povprečni KT (mm Hg)	133,6/79,8	135,3/80,5	135,1/81,0
Delež z AH v celotnem vzorcu (%)	56,3	58,2	61,1
Delež, ki se zaveda AH (%)	Ni podatka	78,4	76,4
Delež z AH med nezdravljenimi (%)	26,0	29,4	33,4
Delež z neurejenim KT kljub zdravljenju (%)	Ni podatka	51,5	53,8

KT – krvni tlak, AH – arterijska hipertenzija

Tabela 2. Primerjava podatkov za Slovenijo, Evropo in Svet za leto 2018

Regija	Št. oseb z AH	Delež z AH (%)	Delež, ki se zaveda AH (%)	Delež z AH na terapiji (%)	Delež na nadzorovanim KT (%)	Delež vseh z AH z nadzorovanim KT (%)
Slovenija	2.841	58,2	78,4	70,1	48,5	34,0
Evropa	33.504	41,6	71,0	62,0	48,9	30,3
Svet	502.079	33,4	59,5	55,3	60,0	33,2

AH – arterijska hipertenzija, KT – krvni tlak

Tabela 3. Primerjava podatkov za Slovenijo, Evropo in Svet za leto 2019

Regija	Št. oseb z AH	Delež z AH (%)	Delež, ki se zaveda AH (%)	Delež z AH na terapiji (%)	Delež na nadzorovanim KT (%)	Delež vseh z AH z nadzorovanim KT (%)
Slovenija	3.037	61,1	76,4	68,0	46,2	31,4
Evropa	46.881	43,6	71,5	64,4	47,9	30,8
Svet	513.337	34,0	58,7	54,7	57,8	31,7

AH – arterijska hipertenzija, KT – krvni tlak

AH se je gibal med 56,3 in 61,1%. Od teh se je svojega povišanega KT zavedalo 76,4-78,4%. Med tistimi, ki niso prejeli antihipertenzivskih zdravil, je bil delež tistih z AH med 26,0 in 33,4%. Kljub zdravljenju je imelo nenadzorovan KT 51,5-53,8%. Ker gre za nerandomizirane vzorce, direktna primerjava med posameznimi leti ni mogoča. Navedene izsledke s podatki po posameznih letih navaja tabela 1.

V tabelah 2 in 3 prikazujemo primerjavo slovenskih podatkov za leti 2018 in 2019 s podatki iz Evrope in Sveta. Tudi tu zaradi naključnega zajema

vzorca povsem direktna primerjava ni mogoča. Razviden je predvsem višji delež oseb z AH v Sloveniji, vzrok najverjetneje predstavljata višja starost udeležencev pri nas (za leto 2019: 59,6 let pri nas in 45,8 let v Svetu) in mesto zajema vzorca, saj smo v Sloveniji večino meritev (64,3% za leto 2019) opravili v zdravstvenih ustanovah (zdravstveni domovi, lekarne), medtem ko je bil ta odstotek v Svetu precej nižji (36% za leto 2019). Prav tako je pri nas prisoten najvišji delež tistih, ki se svoje bolezni zavedajo, kar je prav tako lahko vezano na mesto zajema meritev, saj zdravstvene ustanove obiskujejo predvsem tisti z že znanimi kroničnimi boleznimi, ki imajo pogosto že uvedeno terapijo. Ob tem bi lahko pričakovali tudi večji delež tistih z nadzorovanim KT, vendar so tu številke precej bližje evropskim in svetovnim.

## **Zaključek**

V letih 2017–2019 smo v sklopu akcije MMM izmerili KT skoraj 13.000 posameznikom. Kljub metodologiji, ki ni primerljiva tisti iz epidemioloških študij, lahko iz podatkov sklepamo, da AH je in ostaja pri nas še vedno pogosto neprepoznana in neustrezno zdravljena, kar osmišlja nadaljnje aktivnosti in prizadevanja pri ozaveščanju v sklopu akcije MMM.

V imenu Združenja za arterijsko hipertenzijo se ponovno zahvaljujemo vsem sodelujočim, saj brez vas izvedba akcije v takem obsegu zagotovo ne bi bila mogoča.

## **Literatura**

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923-94.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134: 441-50.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37-55.
4. Chow CK, Koon KT, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310(9): 959-68.
5. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M et al. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet* 2018; 6(7): 736-43.

6. Beaney T, Burell LM, Castillo RR et al. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2019; 40(25): 2006-17.
7. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS et al. May Measurement Month 2019: The global blood pressure screening campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension* 2020; 76(2): 333-41.
8. Božič N, Knez J, Dolenc P et al. May Measurement Month 2018: an analysis of blood pressure screening results from Slovenia. *E Heart J Suppl*. 2020; Vol 22; 112-14.
9. Bulc M, Fras Z, Zaletel-Kragelj L. Twelve-year blood pressure dynamics in adults in Ljubljana area, Slovenia: contribution of WHO Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Program. *Croat Med J*. 2006; 47(3): 469-477.
10. Acceto R, Salobir B. Epidemiologija arterijske hipertenzije – regionalne razlike. In: Dolenc P, ed. Zbornik/XIX. strokovni sestanek Sekcije za hipertenzijo, Portorož, 2. - 3. december 2010.
11. NIJZ podatkovni portal. Bolezni in bolezenska stanja po spolu in starosti, Slovenija, leto 2014. [https://podatki.nijz.si/Table.aspx?layout=tableViewLayout2&px\\_tableid=01EHIS14%20bolezni.px&px\\_path=NIJZ%20podatkovni%20portal\\_\\_1%20Zdravstveno%20stanje%20prebivalstva\\_\\_10%20Samocena%20kroni%c4%8dnih%20obolenj\\_\\_2%20Bolezni%20in%20bolezenska%20stanja%20\(EHIS\\_CD\)&px\\_language=sl&px\\_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=01aad6a0-6430-402b-9f34-a18e64e4e828/](https://podatki.nijz.si/Table.aspx?layout=tableViewLayout2&px_tableid=01EHIS14%20bolezni.px&px_path=NIJZ%20podatkovni%20portal__1%20Zdravstveno%20stanje%20prebivalstva__10%20Samocena%20kroni%c4%8dnih%20obolenj__2%20Bolezni%20in%20bolezenska%20stanja%20(EHIS_CD)&px_language=sl&px_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=01aad6a0-6430-402b-9f34-a18e64e4e828/) (9.1.2021)

# POMEN KOMBINIRANIH TABLET PRI ZDRAVLJENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

## The importance of single-pill combinations in the treatment of arterial hypertension

Andrej Erhartič, Nina Filipič Babnik, Andraž Nendl

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

### Izvleček

Smernice za zdravljenje hipertenzije pri večini bolnikov kot začetno zdravljenje priporočajo kombinacijo dveh zdravil (v kombinirani tableti), v primeru nedoseganja ciljnih vrednosti pa kot naslednji korak kombinacijo treh zdravil (tudi v kombinirani tableti). Klinične raziskave in praksa so pokazale učinkovitost in varnost kombiniranih tablet, s katerimi hitreje dosežemo ciljne vrednosti krvnega tlaka, predvsem zaradi izboljšanja zavzetosti za zdravljenje.

*Ključne besede: hipertenzija, zdravljenje hipertenzije, antihipertenzijska terapija, kombinirane tablete*

### Abstract

Guidelines for the treatment of hypertension recommend dual combination (single-pill) as initial treatment in majority of patients. If blood pressure is not controlled with a two-drug combination, treatment should be increased to a three-drug combination (also single-pill). Clinical studies and practice have shown efficacy and safety of single-pill combinations; with their use we can reach blood pressure goals earlier, mostly because of better adherence to treatment.

*Key words: hypertension, hypertension treatment, antihypertensive therapy, single-pill combination*

### Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za srčno-žilno obolenost in umrljivost. Gre za bolezen z veliko pogostostjo, ki je tudi v razvitih državah pogosto neprepoznana in še pogosteje nezadostno zdravljena. Zadnje evropske<sup>1</sup> in slovenske<sup>2</sup> smernice

priporočajo uvedbo kombinacije dveh zdravil že kot začetno zdravljenje pri večini bolnikov. V primeru nedoseganja ciljnih vrednosti krvnega tlaka (KT) je naslednji priporočen korak uvedba trojne kombinacije – treh antihipertenzijskih zdravil v eni tableti.<sup>1,3</sup> V prispevku so predstavljene prednosti in slabosti največkrat uporabljenih kombiniranih tablet v Sloveniji. Ob kombinacijah zgolj antihipertenzijskih zdravil so sedaj na voljo tudi kombinacije slednjih s statini.

## Terminologija

Tradicionalno smo kombinacije več zdravil v eni tableti imenovali fiksne kombinacije (*angl. fixed-dose combinations, FDC*). Glede na kar veliko fleksibilnost oz. več različnih jakosti iste kombinacije je izraz fiksni zavajajoč (in tudi lektorjem nevšečen; skušali so nam vsiliti izraz stalne kombinacije, ki pa v praksi ni zaživel). V zadnjih letih tako raje uporabljamo izraz kombinirane tablete (*angl. single-pill combination, SPC*), čemur sledijo tako evropske<sup>1</sup> kot slovenske<sup>2</sup> smernice.

## Kratek pregled dostopnih kombiniranih tablet

Večina kombiniranih tablet vsebuje enega od zaviralcev sistema renin-angiotenzin, tj. zaviralcev konvertaze angiotenzina (ACEi) ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev (ARB), z diuretikom (tiazidnim ali tiazidom podobnim) ali kalcijevim antagonistom. Ponudba različnih učinkovin in odmerkov (jakosti) je velika. Manj pogosto uporabljamo kombinacije blokatorja beta z ACEi ali diuretikom ali kombinacijo diuretika in kalcijevega antagonistata. Med trojnimi kombinacijami so na voljo kombinacije amlodipina, indapamida in perindopрила ter amlodipina, hidroklorotiazida in valsartana. Statini so na voljo v kombinaciji s kalcijevim antagonistom ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev ter v trojni kombinaciji s perindoprilom in amlodipinom.

## Prednosti trojnih kombinacij

Večina bolnikov s hipertenzijo bo za doseganje ciljnih vrednosti potrebovala vsaj dve antihipertenzijski zdravili, okoli 30% pa vsaj tri zdravila.<sup>4</sup> Etiologija primarne (esencialne) hipertenzije je večplastna, k visokim vrednostim KT prispevajo predvsem povečan cirkulatorni volumen, periferni žilni upor in aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Raziskave in klinična praksa so pokazale, da je



znižanje KT pri kombiniranih tabletah hitrejše in večje kot pri monoterapiji,<sup>5</sup> ob uvedbi kombiniranih tablet tudi hitreje dosežemo ciljne vrednosti KT. Kombinirane tablete vsebujejo učinkovine iz različnih farmakoloških skupin, katerih način delovanja je komplementaren, tako je pričakovati večje znižanje krvnega tlaka. Izkazalo se je tudi, da je v primeru uporabe kombiniranih tablet manj sicer pričakovanih neželenih učinkov (npr. otekanja po kalcijevih antagonistih), saj druga zdravila (zaviralci RAAS) z dilatacijo eferentne arteriole na periferiji dopolnijo antihipertenzijski učinek, ki ga povzroči kalcijev antagonist z dilatacijo aferentne arteriole, hkrati pa zmanjšajo frakcijo filtracije v kapilarah in s tem preprečijo nastanek oteklina.<sup>6</sup>

Številne raziskave in klinična praksa so potrdile učinkovitost in varnost kombiniranih tablet. V praktično vsaki raziskavi, kjer so preučevali zavzetost za zdravljenje, so dokazali, da manjše število tablet pomeni boljšo adherenco. To velja tudi, če so bolniki prejeli enaka zdravila v istih odmerkih bodisi v prosti kombinaciji ali v kombinirani tableti.<sup>7-10</sup> Večina bolnikov je s kombiniranimi tabletami zadovoljna že zato, ker je potrebno jemanje manjšega števila tablet.

### **Slabosti trojnih kombinacij**

Pogost pomislek so neželeni učinki – kako med učinkovinami prepoznati tisto, ki je odgovorna zanj? V resnici so neželeni učinki antihipertenzijskih zdravil predvidljivi oz. jasno določljivi. Bolnike moramo osvestiti, da nas v primeru neželenih učinkov obvestijo in jim lahko prilagodimo terapevtski režim. Kadar bolnik opusti kombinirano tableto (zaradi neželenega učinka ene učinkovine), je pričakovati znaten porast KT. Glede na široko paleto možnosti lahko pri veliki večini bolnikov najdemo ustrezno in učinkovito kombinacijo zdravil brez ali s sprejemljivimi neželenimi učinki. Seveda pa moramo kot zdravniki poznati kombinirane tablete in njihove učinkovine, da se učinkovine ali farmakološke skupine zdravil pri bolnikih ne podvajajo. Ob široki paleti dostopnih zdravil si lahko pomagamo tudi s tehnologijo. Glede na veliko število dostopnih kombinacij in njihovo neprestano dodajanje je slednje pravzaprav nuja.<sup>11</sup>

Kot zdravnike nas predpis trojne kombinacije ne sme uspravati – sama kombinirana tableta (tudi ob dobri adherenci bolnika) še ne pomeni zadostnega zdravljenja oz. doseganja ciljnih vrednosti.

## Zaključek

Kombinirane antihipertenzijske tablete lahko ob ustrezni uporabi pomembno doprinesejo k učinkovitejšemu zdravljenju hipertenzije in doseganju ciljnih vrednosti KT. Z njihovo uporabo dosežemo hitrejše in učinkovitejše znižanje KT, zmanjšamo pojavnost neželenih učinkov ter izboljšamo zavzetost za zdravljenje. Potencialno nevarnost predstavlja nepoznavanje učinkovin (posameznih komponent).

## Literatura

1. Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
2. Brguljan Hitij J, Dolenc P, Erhartič A, Salobir B, v imenu delovne skupine / on behalf of working group. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2018. Skrajšana verzija. Ljubljana: Združenje za hipertenzijo, 2019.
3. Burnier M. Antihypertensive combination treatment: state of the art. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17: 51.
4. Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010; 12: 869-78.
5. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122: 290-300.
6. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2001; 14: 978-979.
7. Egan BM, Bandyopadhyay D, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012; 59: 1124-1131.
8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007; 120: 713-719.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010; 55: 399-407.
10. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily practice. *J Hypertens* 2010; 28(7): 1584-1590.
11. Erhartič A. Trojna kombinirana antihipertenzivna zdravila – prednosti in slabosti – zdravnikov pogled. V: Dolenc P., ur. XXVIII. strokovni sestanek Združenja za hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana: Združenje za hipertenzijo, 2019: 109-112.

# ZAMENJAVA ANTIHIPERTENZIJSKIH ZDRAVIL – BREŽŠIVNA SKRIB IN OSEBNA KARTICA ZDRAVIL

## Replacement of antihypertensive medications – seamless care and personal medication card

Darja Potočnik Benčič,<sup>1</sup> Stanislav Pišek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lekarniška zbornica Slovenije, Vojkova cesta 48, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Lekarne Maribor, Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

### Izvleček

S pravilno, varno in učinkovito uporabo zdravil se podaljšujejo kakovostna leta življenja ljudi. Ustrezna in pravočasna izmenjava informacij med zdravnikom in farmacevtom lahko prepreči težave, povezane z zdravili, ki so posledica menjave terapije. Rešitev vidimo v konceptu brezšivne skrbi in uvedbi osebne kartice zdravil, ki bi pacienta spremljala v sistemu zdravstvenega varstva. Osebna kartica zdravil je celovit in podroben zapis zdravil in prehranskih dopolnil, njihov režim odmerjanja, način in namen uporabe. V prispevku predstavljamo primer farmakoterapijskega pregleda, pri katerem smo pacientu po zamenjavi antihipertenzijske terapije pripravili tudi osebno kartico zdravil.

*Ključne besede: osebna kartica zdravil, brezšivna skrb, pregled uporabe zdravil, farmakoterapijski pregled*

### Abstract

Safe, correct, and efficient use of medication is an important issue in prolonging and increasing quality of life. An efficient and up-to-date exchange of information between physicians and pharmacists can prevent drug related problems that may result from a change in therapy. We see a solution in the concept of seamless care and the introduction of a personal medication card that would accompany the patient in transitions within the health care system. The personal medication card is a complete and detailed record of medications and dietary supplements, their dosing regimen, manner, and purpose of use. In this article, we present an example of a pharmacotherapy review in which we prepared a personal medication card for a patient after the change of antihypertensive therapy.

*Key words: personal medication card, seamless care, medication use review, pharmacotherapy review*

Pacienti na svoji poti zdravljenja in ohranjanja zdravja prehajajo med različnimi ravnmi zdravstvenega varstva. Prehodi niso samo med primarnim, sekundarnim in terciarnim nivojem, ampak tudi znotraj posameznih ravni. Pacientov in naš cilj je izboljšanje zdravja in z zdravjem povečana kakovost življenja.

Pacientova terapija se s časom spreminja, bodisi zaradi spremembe v zdravju, pridruženih boleznih bodisi zaradi novih načinov zdravljenja in novih zdravil. Posebej pogosto je to na področju zdravljenja povišanega tlaka, hiperholesterolemije, srčnega popuščanja, diabetesa in podobno. S starostjo se poveča tudi količina sočasno uporabljenih zdravil, zdravila se ukinjajo, zamenjajo z novimi in bolj učinkovitimi ali bolj primernimi za starostnike ipd. Prav zato je za zagotavljanje učinkovitosti zdravljenja in varnosti pacienta ključnega pomena, da vsi, ki smo udeleženi v procesu zdravljenja, dobimo pravočasne in relevantne informacije. V Zakonu o lekarniški dejavnosti smo definirali »brežšivno skrb«, ki pomeni prav to: »Brezšivna skrb je zagotavljanje neprekinjene preskrbe pacienta z zdravili in farmacevtska obravnava pri prehajanju med različnimi ravnmi zdravstvenega varstva. V okviru brezšivne skrbi izvajalci lekarniške dejavnosti na primarni, sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti zagotovijo medsebojno izmenjavo informacij o zdravljenju z zdravili pri posameznem pacientu, ki omogočajo hitro in učinkovito usklajevanje zdravljenja z zdravili in so pomembne za varno nadaljevanje zdravljenja z zdravili ob sprejemu pacienta v bolnišnico in ob odpustu z nje«. Menimo, da je potrebno na izmenjavo informacij gledati širše in v ospredje postaviti pacienta. Gre za povezavo in sodelovanje med zdravnikom, pacientom in farmacevtom ter za povezavo med zdravniki in med farmacevti.

Če pogledamo prakso, ugotovimo, da je s spremembo terapije farmacevt v lekarni seznanjen prej kot pacientov osebni zdravnik. Ob tem se farmacevtu pojavijo vprašanja, ali je to zdaj nova terapija, dodatno zdravilo, ali se katero od zdravil morda ukinja. Priznati moramo, da zaradi narave dela pri vsaki izdaji ne vpogledamo v zgodovino izdanih zdravil in zato lahko podvojena terapija ostane spregledana. Če zaznamo težavo ali potencialno težavo, imamo na voljo naslednje poti komunikacije: telefon,

eRecept, elektronsko pošto in osebno kartico zdravil. Telefon je lahko hitra pot do rešitve, a le, če je komunikacija sploh mogoča, saj nismo vsi zmeraj dosegljivi pa tudi zapisa rešitve nimamo. eRecept omogoča neposredno komunikacijo med farmacevtom in zdravnikom, a se v praksi ne uporablja. Rešitev, ki jo vidimo magistri farmacije v lekarni, je koncept brezšivne skrbi, ki jo spremlja dokument »Osebna kartica zdravil (OKZ)«. To v lekarnah že izdelujemo in je v veliko pomoč pacientom in njihovim skrbnikom pri uporabi zdravil, prav tako tudi pri obravnavi pacienta pri specialistu ali na urgenci. Za široko uporabnost moramo doseči, da bo OKZ v digitalni obliki.

V lekarnah izvajamo storitvi pregled uporabe zdravil (PUZ) in farmakoterapijski pregled (FTP). PUZ je namenjen opolnomočenju pacienta. Raziskave Fakultete za farmacijo so dokazale, da pacient, ki slabo sodeluje pri zdravljenju z zdravili, z izboljšanim poznavanjem namena uporabe zdravil in pravilne uporabe zdravil to sodelovanje značilno izboljša. FTP je storitev, ki je namenjena zdravniku. Z delovnim nalogom lahko zdravnik pacienta, pri katerem predvideva, da so njegove težave lahko posledica uporabe zdravil, napoti v ambulanto farmacevta svetovalca. Mreža teh ambulant je v zdravstvenih domovih in storitev izvajajo farmacevti svetovalci. Podobno storitev za potrebe bolnišnic in klinik izvajajo tam zaposleni specialisti. Po opravljeni storitvi PUZ ali FTP farmacevt izdela osebno kartico zdravil.

Podlago torej imamo. To je OKZ, ki vsebuje ime zdravila (zaščiteno in generično, kar je lahko v veliko pomoč tudi pacientu v tujini), pravilno odmerjanje in način uporabe, koristne dodatne informacije ter namen uporabe zdravila. V OKZ so vpisana tudi zdravila, ki jih pacient kupi v lekarni brez recepta ter način in pogostost uporabe, prehranska dopolnila in medicinski pripomočki, kar je razvidno iz slike OKZ v nadaljevanju tega prispevka. Treba jo je nadgraditi in digitalizirati ter vključiti v sistem elektronskega recepta. To bi omogočilo, da bi ob vsaki izdaji zdravila, če bi prišlo do predpisa in uvedbe novega zdravila, farmacevt to zaznal in bi OKZ ažuriral. Zdravnik, bodisi osebni, nadomestni ali napotni zdravnik pa bi imel vedno na voljo vpogled v trenutno uporabljena zdravila.

## **Pogled v prakso**

V nadaljevanju bomo predstavili izzive, s katerimi se srečujemo pri pridobivanju podatkov o zdravilih, ki jih pacient v določenem trenutku

prejema. Ta podatek farmacevtu predstavlja temelj izvajanja farmacevtskih kognitivnih storitev ter svetovanja ob izdaji zdravil. Osnovni izziv je torej pridobitev podatka o pacientovih zdravilih. Pri tem nam je lahko delno v pomoč evidenca Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdanih zdravilih. Pri farmakoterapijskem pregledu imamo za razliko od pregleda uporabe zdravil vpogled v zdravstveno dokumentacijo pacienta, a zapisi o predpisanih zdravilih se včasih iz različnih razlogov nujno ne ujemajo v celoti z dejanskim stanjem. Primer so zdravila, ki jih pacienti prejmejo pri specialistični obravnavi, npr. intrauterini vaginalni sistemi, ki jih ne zasledimo v evidenci izdanih zdravil, običajno tudi v zdravstveni kartoteki ne.

Vse ostale ključne podatke lahko pridobimo le preko pogovora s pacientom. To so podatki o režimu odmerjanja, načinu in namenu uporabe zdravil ter podatek o pogostosti jemanja zdravil po potrebi, ki nam olajša presojo kliničnega pomena morebitne interakcije tega zdravila z ostalimi v terapiji. V pogovoru izvemo, katere pripravke pacient uporablja za samozdravljenje. Preveriti moramo tudi pacientovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili.

Pacienti v mnogih primerih ne poznajo imen zdravil, opišejo jih z barvo tablet, kapsul ali ovojnine. Sezname, ki jih sami pripravijo, velikokrat ne zajemajo vseh zdravil, ki jih prejema. Zato moramo zlasti preveriti ali uporabljajo tudi zdravila v obliki vdihovalnikov, kapljic za oči, pršil za nos, krem ali injekcij. Na spodnji sliki predstavljamo dva primera, kako si pacienti pomagajo pri sledenju terapije. Vse od izrezanih ovojnin zdravil, kjer manjkajo vsi podatki razen imen pa do seznamov s popravki, na podlagi katerih je težko določiti, katera zdravila pacient v določenem trenutku dejansko prejema (slika 1).

### **Primer farmakoterapijskega pregleda**

Z njegovo pomočjo bomo predstavili, katerim težavam pri zdravljenju z zdravili bi se lahko izognili ali jih preprečili, če bi pacienta spremljala osebna kartica zdravil.

V ambulanto je bil napoten 68-letni moški zaradi polifarmakoterapije in neurejene hipertenzije. Gospod je poročal o nihanju krvnega tlaka (KT) po jemanju svoje terapije, zato si je tudi samodejno zmanjšal odmerek Elyrna



Čas	Ime zdravila	Dospevanje	Število	Opombe
zvečer A	ALORINTOL TBL 100X100 MG BE	8.3.2013	2	sečne kislina
zvečer B	PROSTIDE TBL 20X5 MG NSD	8.3.2013	2	prostate
zjutraj 1	LASIX TBL 20X40 MG	8.3.2013	2	za odvajanje
zvečer C	CRESTOR TBL 20X20 MG	8.3.2013	2	protipovišanje holest.
zjutraj 2	LORTANOL CPS 20X20 MG	8.3.2013	2	za znižanje krvnega tlaka
zjutraj 3	DUPLAVIN TBL 20X75MG/100MG SNF	8.3.2013	4	Cordarone 200 mg
zjutraj 4	BELOSALICUMG 30-0-BE	8.3.2013	4	USE.SA
zjutraj 5	ANALVIA TBL 30 X 5MG	8.3.2013	4	zdravilo
zjutraj 6	DIAPREL KR TBL 30X60 MG	8.3.2013	2	Stadipin
zjutraj 7	LORISTA HD TBL 20X100/25 MG	8.3.2013	2	proti visoki krvni tlaku
zjutraj 8	ALBACITONE TBL 20X25 MG	8.3.2013	2	za redno vzdrževanje
zvečer D	ZOVORT TBL 20X50 MG PFI	21.3.2013	4	zdravilo za vzdrževanje

Slika 1. Izrezane ovojnine zdravil, kjer manjkajo vsi podatki razen imen zdravil (levo) in seznam pacientovih zdravil s popravki (desno).

na 1/2 tablete zjutraj. Dežurni zdravnik mu je pred dvema mesecema zaradi višjih vrednosti KT zraven redne antihipertenzijske terapije uvedel še perindopril 4 mg tabl v odmerku 1 tableto dnevno.

### **Anamneza, diagnoze**

Esencialna (primarna) AH, atrijska fibrilacija, st. po PTCA + stent, angina pectoris, dislipidemija, blaga aortna stenoza, prekomerno aktiven sečni mehur, benigna hiperplazija prostate, putika, erektilna disfunkcija.

### **Vitalni znaki & laboratorijske vrednosti**

RR 140-150/79-84 mm Hg, P 60-70 /min, kreatinin 81 µmol/L, ocena GF 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, očistek kreatinina 86 mL/min, S-AST 0,60, S-ALT 0,55, S-gama GT 0,80, S-kalij 4,1 mmol/L, S-natrij 139 mmol/L, S-holesterol 5,00 mmol/L, S-HDL 1,32 mmol/L, S-LDL 2,82 mmol/L, S-trigliceridi 1,89 mmol/L.

### **Pregled terapije**

- Preessa (perindopril) 4 mg tabl – 1x1 tabl zjutraj,
- Concor Cor (bisoprolol) 1,25 mg tabl – 1x1 tabl zjutraj,
- Elyrno (enalapril in lerkanidipin) 20/10 mg tabl – 1x1 tabl zjutraj,
- Rawel (indapamid) SR 1,5 mg tabl – 1x1 tabl zjutraj,



Kamiren (doksazosin) XL 4 mg tabl – 1x1 tabl zvečer,  
Atoris (atorvastatin) 20 mg tabl – 1x1 tabl zvečer,  
Nolpaza (pantoprazol) 20 mg tabl – 1x1 tabl zjutraj,  
Lexaurin (bromazepam) 3 mg tabl – 1x1 tabl,  
Marevan (varfarin) 3 mg tabl – po shemi,  
Alopurinol (alopurinol) 100 mg tabl – 1x1 tabl,  
Doreta (tramadol in paracetamol) 75/650 mg tabl – do 3x1 tabl ob bolečini,  
Grenivkin sok.

### ***Del farmakoterapijskega mnenja, poslanega osebni zdravnici***

1. Gospod poroča, da zaznava precejšnje nihanje KT ob jemanju antihipertenzijske terapije, zaradi česar si je sam prilagajal odmerke. Med razgovorom ugotovim, da jemlje Elyrno po jedi. Gospoda opozorim, da se pri jemanju lerkanidipina s hrano (zlasti z mastno) lahko močno poveča njegov učinek. Svetujem mu jemanje Elyrna vsaj 15 min pred zajtrkom.
2. Gospodu odsvetujem uživanje grenivkinega soka, ker vstopa v klinično pomembno interakcijo z lerkanidipinom, kar se izrazi v povečani koncentraciji lerkanidipina oziroma hipotenziji.
3. V terapiji zasledim podvajanje terapije z dvema različnima ACEi (enalaprilom in perindoprilom). Ker gospod dobro prenaša Elyrno, svetujem ukinitvev Prenesse 4 mg ter prilagoditev antihipertenzijske terapije v smislu zvišanja odmerka Elyrna 20/10 mg na 1x1 tabl zjutraj, ob nedoseganju ciljnih vrednosti KT dodatno uvedbo enalapрила 10 mg zvečer ob spremljanju KT in utripa.
4. Za bolnike z zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo je ciljna vrednost LDL-holesterola pod 1,8 mmol/L in/ali vsaj 50% znižanje izhodiščnih vrednosti, zato svetujem zvišanje odmerka atorvastatina na 40 mg dnevno ob spremljanju lipidograma. Sam proces ateroskleroze se namreč najpogosteje sprva izrazi na manjših žilah, kapilarah, čemur bi lahko pripisali vzroke za težave z erektilno disfunkcijo.

### ***Osebna kartica zdravil***

Po prejetju povratne informacije s strani njegove osebne zdravnice o prilagoditvi terapije smo gospodu pripravili osebno kartico zdravil, kjer smo zapisali zdravila z zdravilnimi učinkovinami, odmerni režim, dodatne informacije o uporabi. V kolikor bi gospod imel osebno kartico zdravil že



Evidenčna številka: <b>OSEBNA KARTICA ZDRAVIL</b>					
Pripravljeno po dogovoru s pacientom.					
IME IN PRIIMEK:	ROJEN/-A:	Naslov:		DATUM PRIPRAVE:	
ZDRAVILO	ODMERJANJE			DODATNE INFORMACIJE O UPORABI	NAMEN UPORABE
	ZJUTRAJ	OPOLDNE	ZVEČER		
učinkovina					
ELYNNO 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete (enalapril in lerkandipin)	1 tableta			Jemljite 15 minut pred jedjo.	za srce in krvni tlak
RAWEL SR 1,5 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem (indapamid)	1 tableta			Neodvisno od hrane. Pogoltnite celo tableto.	za odvajanje vode
NOLPAZA 20 mg gastrorezistentne tablete (pantoprazol)	1 tableta			Jemljite 1 uro pred jedjo. Tablete ne smete žvečiti, deliti ali drobiti.	za zaščito želodca ali zdravljenje
NEBILET 5 mg tablete (nebivolol)	1/2 tablete			Neodvisno od hrane.	za srce in krvni tlak
ALOPURINOL BELUPO 100 mg tablete (alopurinol)	1 tableta			Skupaj s hrano (tik pred jedjo, med jedjo ali po jedi).	preprečevanje in/ali zdravljenje putike
ENAP 10 mg tablete (enalapril)			1 tableta	Neodvisno od hrane.	za srce in krvni tlak
KAMIREN XL 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem (doksazosin)			1 tableti	Neodvisno od hrane. Pogoltnite celo tableto. Tablete ne smete žvečiti, deliti ali drobiti.	za srce in krvni tlak
ATORIS 40 mg filmsko obložene tablete (atorvastatin)			1 tableta	Neodvisno od hrane.	uravnavanje maščob v krvi
MAREVAN 3 mg tablete (varfarin)	po shemi iz antikoagulantne ambulante			Neodvisno od hrane. Priporočamo enakomeren vnos živil, ki vsebujejo vitamin K. Pozor ob uvedbi novega zdravila ali nakupu zdravila brez recepta in/ali prehranskega dopolnila.	proti strjevanju krvi
LEXAURIN 3 mg tablete (bromazepam)	1 tabl dnevno po potrebi			Neodvisno od hrane.	pomirjevalo
DORETA 75 mg/650 mg filmsko obložene tablete (tramadol in paracetamol)	do 4x dnevno 1 tabl ob bolečini			Neodvisno od hrane. Prepoved upravljanja vozil in strojev	proti bolečinam
DRUGE INFORMACIJE: Gospodu odsvetujem uživanje grenivkega soka in nesteroidnih antirevmatikov.					

Slika 2. Gospodova osebna kartica zdravil, kjer smo zapisali zdravila z zdravilnimi učinkovinami, odmerni režim in dodatne informacije o uporabi.

predhodno, verjetno ne bi prišlo do podvajanja terapije, prav tako bi lažje upošteval ustrezno jemanje zdravil s hrano (slika 2).

## Pogosti razlogi za predlagano optimizacijo antihipertenzijske terapije pri farmakoterapijskih pregledih

Pogosti razlogi za predlagano optimizacijo antihipertenzijske terapije pri farmakoterapijskih pregledih so:

- neurejena AH (pacient ne dosega ciljnih vrednosti),
- podvajanje terapije (npr. sočasna uporaba dveh kalcijevih antagonistov, dveh blokatorjev beta, dveh diuretikov Henleyeve zanke...),
- pojav neželenih učinkov (npr. edemov ob jemanju kalcijevih antagonistov, erektilne disfunkcije, ortostatske hipotenzije...),
- odmerki oziroma izbor učinkovin, neprilagojen zmanjšani ledvični funkciji (predpisovanje tiazidnih diuretikov pri oGF < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>),
- drobljenje, lomljenje tablet (npr. drobljenje tablet s podaljšanim sproščanjem z doksazosinom, kar lahko privede do hipotenzije, lomljenje tablet telmisartana odsvetovano zaradi higroskopičnosti tablet),

- kontraindikacije (npr. uporaba kalcijevih antagonistov pri hudi aortni stenozi),
- v primeru nedoseganja ciljnih vrednosti KT je smiselno preveriti ustreznost jemanja zdravila glede na hrano (le-ta lahko namreč vpliva na čas absorpcije ali obseg absorpcije – pri perindoprilu se zmanjša absorpcija ob jemanju s hrano tudi do 30%, pri lerkanidipinu se ob jemanju z mastno hrano poveča biološka uporabnost tudi do štirikrat, pri kaptoprilu se zmanjša obseg absorpcije od 25–40% ob jemanju s hrano),
- klinično pomembne interakcije med zdravili v terapiji ali pa recimo zdravil z grenivkinim sokom (lacidipin, lerkanidipin, amiodaron, ivabradin...),
- upoštevati je treba vpliv ostalih zdravil v terapiji na povišan KT (npr. vpliv venlafaksina, duloksetina, mirabegrona...).

### **Kako izboljšati komunikacijo zdravnik – farmacevt ob menjavi antihipertenzijske terapije**

Farmacevt v lekarni ob izdaji zdravila svetuje pacientu o pravilni in varni uporabi zdravila. Ob morebitni menjavi terapije mora, da se zagotovi ustrezno jemanje zdravila, pacientu posvetiti še dodatno skrb. Problem se pojavi, ko farmacevt z morebitno menjavo terapije ni seznanjen in ko tudi oseba, ki zdravilo v lekarni dviguje za svojca ali prijatelja, s tem ni seznanjena. Na papirnatih receptih, ki so bili večinoma predpisani za enkratno izdajo, je bilo tveganje morebitnih težav manjše kot dandanes, ko pacienti prejmejo elektronske recepte, ki so hkrati pogosto obnovljivi.

Zato je ustrezna in pravočasna komunikacija med zdravnikom ter farmacevtom izrednega pomena. Sistem eRecept sicer omogoča sporočanje sprememb v terapiji, a ugotavljamo, da se v praksi ta možnost redko uporablja. Zdravnik lahko to informacijo farmacevtu zapiše v rubriko navodilo farmacevtu. Primer bi bil recimo pripis, da se naj ob predpisu novega antihipertenzijskega zdravila preneha jemati prejšnje. Farmacevt namreč zgolj na podlagi dodatno predpisanega zdravila ne more vedeti, ali gre za novo uvedeno terapijo ali morda zgolj za titracijo določene učinkovine. Tak je recimo primer, ko zdravnik pacientu, ki ima predpisan obnovljiv recept z bisoprololom 2-krat dnevno 2,5 mg, predpiše dodatno še medsebojno zamenljivo zdravilo z bisoprololom v odmerku 1-krat dnevno 5 mg. Farmacevt tako ne more vedeti, ali je zdravnik zgolj uskladił odmerjanje bisoprolola na enkrat dnevno, kot je svetovano v Povzetku

glavnih značilnosti zdravila, ali pa je pacientu morda želel zvišati odmerek na 7,5 mg dnevno.

Na tem mestu bi izpostavili pomen prenosa informacij v smeri od farmacevta k zdravniku, saj je farmacevt s spremenjeno terapijo velikokrat soočen pred pacientovim osebnim zdravnikom. Želimo namreč preprečiti neustrezno podvajanje oziroma zdravljenje s previsokimi ali prenizkimi odmerki učinkovin iz istih skupin.

Zelo veliko tveganje za napako oziroma težave pri zdravljenju z zdravili predstavlja situacija, ko pacientu v specialistični obravnavi ukinejo določeno terapijo, hkrati pa v sistemu eRecept ostanejo stari obnovljivi recepti. To znatno poveča možnost napak oziroma možnost, da se stara terapija ponovno izda, sploh kadar zdravila za pacienta dvigujejo svojci ali prijatelji.

## **Zaključek**

Ker sistem eRecepta v smislu prenosa informacij in komunikacije ni izpolnil naših pričakovanj, iščemo nove rešitve in menimo, da je lahko to osebna kartica zdravil.

## **Priporočena literatura**

1. Zakon o lekarniški dejavnosti, Uradni list št. 85/16 z dne 28. 12. 2016.
2. Centralna baza zdravil. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostop december 2020.
3. Pregled uporabe zdravil, SOP, Lekarniška zbornica Slovenije, 2016.
4. Farmakoterapijski pregled, SOP, Lekarniška zbornica Slovenije, 2016.