

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

IX. STROKOVNI SESTANEK
SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

ZBORNİK

Šmarješke toplice, 15. september 2000

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

IX. STROKOVNI SESTANEK
SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

ZBORNIK

Šmarješke toplice, 15. september 2000

SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO
PRI SLOVENSLEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

UPRAVNI ODBOR SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Predsednik: doc. dr. Rok Accetto, dr. med.
Podpredsednik: prim. Borut Kolšek, dr. med.
Tajnik: mag. Primož Dolenc, dr. med.
Blagajnik: mag. Barbara Salobir, dr. med.
Člani: Ludvik Čepar, dr. med.
Ljubica Gašparac, dr. med.
Daroslav Ivaškovič, dr. med.
Igor Praznik, dr. med.
Ksenija Tušek-Bunc, dr. med.
mag. Leopold Zonik, dr. med.

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

ORGANIZACIJSKI ODBOR

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.

mag. Jana Brguljan, dr. med.

UREDNIK ZBORNIKA

mag. Primož Dolenc, dr. med.

SPONZORJI SREČANJA

Aventis Pharma

Bayer Pharma d.o.o.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Dunaj, Podružnica Ljubljana

Eli Lilly (Suisse) S.A., Podružnica Ljubljana

Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana

Hoffmann La Roche Ltd, Podružnica Ljubljana

J.D.C. d.o.o.

Knoll AG, Podružnica Knoll Ljubljana

Krka, Tovarna zdravil d.d., Novo mesto

Lek, Tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov d.d.

Medis d.o.o.

Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., Podružnica Ljubljana

Pliva Ljubljana, d.o.o. Ljubljana

Zeneca International Limited, Podružnica v Sloveniji

TISK

Tiskarna Pleško, Ljubljana

Zdravniška zbornica Slovenije udeležbo na

IX. strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo priznava kot strokovno izpopolnjevanje zdravnikov in jo upošteva pri podaljševanju licence

KAZALO

Program strokovnega sestanka.....	5
Seznam kratic	6
Abecedni seznam predavateljev.....	7
Visok krvni tlak in tveganje za kardiovaskularne bolezni (R. Accetto)	9
Pomen ocene globalne ogroženosti za obravnavo dejavnikov tveganja za koronarno bolezen - forum za preventivo srčnožilnih bolezni (Z. Fras)	15
Kriteriji za izbiro zdravila - zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, antagonisti kalcijevih kanalov (B. Kolšek).....	27
Kriteriji za izbiro zdravila – diuretiki, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (P. Dolenc).....	35
Kriteriji za izbiro zdravila - zaviralci konvertaze in receptorjev angiotenzina II (A. Žemva)	45
Predpisovanje kardiovaskularnih zdravil v Sloveniji (J. Fürst).....	53
Vrste in načrtovanje kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti zdravljenja hipertenzije z zdravili (J. Petrin)	61

PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

Petek, 15. september

8.00 – 9.00 *Registracija*

9.00 – 9.30 *Otvoritev*

9.30 – 10.00 Visok krvni tlak in tveganje za kardiovaskularne bolezni (R. Accetto)

10.00 – 10.30 Pomen ocene globalne ogroženosti za obravnavo dejavnikov tveganja za koronarno bolezen - forum za preventivo srčnožilnih bolezni (Z. Fras)

10.30 – 10.45 Razpravljanje

10.45 – 11.00 *Premor*

11.00 – 11.20 Clinical relevance of the results of the Insight study (L. Ruilope)

11.20 – 11.30 Razpravljanje

11.30 – 12.15 Treatment of hypertension with angiotensin receptor blockers (J. Neutel)

12.15 – 12.25 Razpravljanje

12.25 – 12.40 *Premor*

12.40 – 12.55 Kriteriji za izbiro zdravila – zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, antagonisti kalcijevih kanalov (B. Kolšek)

12.55 – 13.00 Razpravljanje

13.00 – 13.15 Kriteriji za izbiro zdravila – diuretiki, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (P. Dolenc)

13.15 – 13.20 Razpravljanje

13.20 – 15.00 *Kosilo*

15.00 – 15.15 Kriteriji za izbiro zdravila – zaviralci konvertaze in receptorjev angiotenzina II (A. Žemva)

15.15 – 15.20 Razpravljanje

15.20 – 15.35 Kriteriji za izbiro zdravila – druge skupine antihipertenzivnih zdravil in kombinacije zdravil (B. Salobir, R. Accetto)

15.35 – 15.40 Razpravljanje

15.40 – 16.00 *Premor*

16.00 – 16.20 Predpisovanje kardiovaskularnih zdravil v Sloveniji (J. Fürst)

16.20 – 16.50 Vrste in načrtovanje kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti zdravljenja hipertenzije z zdravili (J. Petrin)

16.50 – 17.20 Etične dileme ter raziskave o učinkovitosti in varnosti zdravljenja hipertenzije z zdravili (M. Horvat)

17.20 – 17.50 Razpravljanje

17.50 – 18.00 *Premor*

18.00 – 18.15 Preverjanje znanja (test)

18.15 – 18.20 *Premor*

18.20 – 19.00 *Poslovno – organizacijski sestanek članov Sekcije za arterijsko hipertenzijo*

20.00 *Svečana večerja*

SEZNAM KRATIC

ABPM	Neinvazivno merjenje krvnega tlaka v 24 urah (Ambulatory blood pressure monitoring)
DDD	definirani dnevni odmerek (daily defined dose)
DT	dejavnik tveganja
EU	Evropska unija
ISH	Mednarodno združenje za hipertenzijo (International Society of Hypertension)
IVZ	Inštitut za varovanje zdravja
JNC-VI	The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure
KB	koronarna bolezen
KVZ	kardiovaskularna zdravila
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija
SŽB	srčnožilne bolezni

ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

mag. Primož Dolenc, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

mag. Zlatko Fras, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

Jurij Fürst, dr. med.

Oddelek za zdravila, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Miklošičeva 24, 1507 Ljubljana

Prof. dr. Matija Horvat, dr. med.

Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prim. Borut Kolšek, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Joel M. Neutel, MD

Clinical Pharmacology and Hypertension, VA Medical Center, Long Beach, California, USA

Jurij Petrin, dr. med.

Bristol-Myers Squibb, Pharmaceutical Research Institute, Princeton, New York, USA

prof. Luis M. Ruilope, MD

Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

mag. Barbara Salobir, dr. med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

prof. dr. Aleš Žemva, dr. med., svetnik

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

VISOK KRVNI TLAK IN TVEGANJE ZA KARDIOVASKULARNE BOLEZNI

Rok Accetto

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000
Ljubljana

Izvleček. Hipertenzija je pogosta bolezen tudi pri nas. Je poglavitni dejavnik tveganja za arteriosklerozo. Epidemiološke raziskave kažejo, da je posledične koronarne bolezni, možganske kapi, bolezni perifernih arterij ter ledvičnih bolezni z zdravljenjem hipertenzije bistveno manj. Hipertenzije pa ne smemo zdraviti izolirano od drugih dejavnikov tveganja, saj ima večina bolnikov s klinično manifestno arteriosklerozo poleg hipertenzije vsaj še dva dejavnika tveganja.

Uvod

Hipertenzija je dobro poznan dejavnik tveganja za razvoj vseh kliničnih manifestacij arterioskleroze. Je močan dejavnik pri razvoju koronarne bolezni, možganske kapi, bolezni perifernih arterij ter srčnega popuščanja. Prevalenca hipertenzije, vpliv na incidenco kardiovaskularnih bolezni ter možnost zniževanja previsokega krvnega tlaka z načinom življenja ter z zdravljenjem, narekuje intenzivno primarno ter sekundarno preventivno dejavnost. Res je, da hipertenzija direktno lahko povzroči encefalopatijo, odpoved ledvic, pospešena aterogeneza pa je soodvisna ne le od hipertenzije, temveč tudi od drugih dejavnikov.

Tveganje za arteriosklerozo

Klinične posledice ateroskleroze se pri bolnikih s hipertenzijo pojavljajo dva do trikrat večkrat kot pri tistih z normalnim krvnim tlakom. Razlike pa so opazne med obema spoloma, kar prikazuje tabela 1.

Zdravljenje bolnikov s hipertenzijo je uspešno, v ZDA se je umrljivost zaradi možganske kapi v zadnjih petnajstih letih zmanjšala za skoraj 60% in to le zaradi zdravljenja hipertenzije. Uspeh pa je manjši od pričakovanega pri bolnikih, ki so zboleli za koronarno srčno boleznijo. Neupravičeno so se pojavili dvomi v vlogo hipertenzije pri razvoju koronarne srčne bolezni. Ta dvom so ovrgli epidemiološki podatki Framinghamske raziskave o povezanosti

Tabela 1. Tveganje pri bolnikih s hipertenzijo starih med 35 in 64 let (Framinghamska raziskava).

Kardiovaskularni dogodek	Tveganje (na 1000)	
	moški	ženske
koronarna srčna bolezen	23	12
možganska kap	9	4
periferna arterijska bolezen	5	
srčno popuščanje	10	4
kardiovaskularni dogodki	36	21

koronarne bolezni ter visokega krvnega tlaka. Krvni tlak je ključnega pomena pri procesu arterioskleroze, saj arterioskleroza redko nastaja v žilah, kjer je krvni tlak nizek, npr. v pljučni cirkulaciji ali venah. Raziskave pri živalih pa so pokazale, da je arterioskleroza, inducirana z lipidi, bistveno pospešena ob prisotnosti visokega krvnega tlaka.

Tveganje je zvezno povezano s krvnim tlakom. Ne le huda oblika hipertenzije, že blaga hipertenzija ima znaten vpliv na proces arterioskleroze. Ker je bolnikov z blago obliko hipertenzije v populaciji bolnikov s hipertenzijo daleč največ, predstavljajo ti bolnik velik delež bolnikov s srčno žilnimi boleznimi.

Tradicionalno še vedno omenjamo diastolično hipertenzijo kot bistven dejavnik tveganja za arteriosklerozo. Primerjava vloge sistoličnega ter diastoličnega krvnega tlaka na razvoj arterioskleroze ne govori v prid diastoličnemu krvnemu tlaku. Visok sistolični krvni tlak je prav tako dejavnik tveganja, še več; tudi izolirana sistolična hipertenzija je močan dejavnik v vseh starostih, tudi pri starejših od 65 let, kar so pokazale epidemiološke raziskave. Zato tudi zdravljenje izolirane sistolične hipertenzije vodi v bistveno zmanjšanje tveganja za kardiovaskularne bolezni.

Kombinacije dejavnikov tveganja

Hipertenzija pa pri bolnikih le redko nastopa kot edini dejavnik tveganja. Največkrat imajo bolniki s hipertenzijo prisotne tudi nekatere druge dejavnike tveganja. Hipertenzija je metabolično vezana z dislipidemijo, glukozno intoleranco, hiperinzulinemijo, debelostjo, hiperurikemijo. Včasih govorimo tudi o ti. sindromu X. Verjetno gre za skupni etiopatogenetski mehanizem, zaporedja dogodkov pa zaenkrat še niso z gotovostjo potrdili. Ugotovili so, da se hipertenzija izolirano pojavlja le v približno 20% bolnikov, pri polovici bolnikov pa sta poleg hipertenzije prisotna vsaj še dva dejavnika tveganja (tabela 2). Zato je nujno, da pri bolniku, ki ima visok krvni tlak, opravimo

Tabela 2. Istočasno pojavljanje dejavnikov tveganja (poleg hipertenzije) (Framinghamska raziskava).

Število dejavnikov tveganja	Moški (%)	Ženske (%)
0	24,4	19,5
1	29,1	28,1
>2	46,5	52,4

Tabela 3. Pogostost različnih tipov možganske kapi pri moških in ženskah starih od 35 do 94 let (Framinghamska raziskava).

Vrsta možganske kapi	Moški	Ženske	Skupaj	%
ishemični infarkt	194	243	437	60,9
embolija	69	101	170	23,7
intracerebralna krvavitev	25	28	53	6,7
subarahnoidalna krvavitev	20	28	48	7,3
drugo	4	6	10	1,4
skupaj	312	406	718	100

preiskave za ugotavljanje drugih dejavnikov tveganja, ter ob prisotnosti le-teh tudi ustrezno ukrepamo.

Klinične manifestacije

Ne gre le za povezavo hipertenzije s koronarno boleznijo. Nedvomna je povezava hipertenzije kot dejavnika tveganja z možgansko kapjo, boleznijo perifernih žil, ledvično odpovedjo ter tudi srčnim popuščanjem.

Ko govorimo o možganski kapi imamo v mislih več bolezni, kar prikazuje tabela 3.

Raziskave, ki so obravnavale bolezen perifernih arterij ter hipertenzijo, so pokazale, da gre za pozitivno zvezo. Povezanost s hipertenzijo je bila večja pri sistoličnem krvnem tlaku kot pri diastoličnem krvnem tlaku.

Visok krvni tlak je neodvisen močan dejavnik pri razvoju končne ledvične bolezni, saj ima kar 90% teh bolnikov hipertenzijo že pred nastankom bolezni. Tveganje je zvezno z višino krvnega tlaka, povezava je dokazana tako za sistolični kot diastolični krvni tlak. Prav podobno zato lahko govorimo o hipertenziji kot dejavniki tveganja ter ledvično boleznijo kot koronarno boleznijo ter možgansko kapjo. Klinična opažanja kažejo, da z zdravljenjem hipertenzije (posebno z novejšimi inhibitorji konvertaze) bistveno zmanjšamo tveganje bolnikov s hipertenzijo za ledvično prizadetost.

Zaključek

Hipertenzija je pogosta bolezen, pri nas je po podatkih raziskave CINDI več kot 40% odraslih ljudi, ki imajo krvni tlak višji od 140/90 mm Hg, kar danes velja za zgornjo mejo normalnega krvnega tlaka. Nedvomno je dokazano, da je hipertenzija eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za arteriosklerozo ter posledično koronarno bolezen, možgansko kap, bolezen perifernih arterij ter ledvično prizadetost. Velike intervencijske raziskave pa potrjujejo dejstvo, da z ustreznim zdravljenjem hipertenzije bistveno zmanjšamo tveganje za nastanek in razvoj arterioskleroze. Istočasno pa kažejo, da hipertenzija ni izoliran dejavnik tveganja, saj se pri večini bolnikov z manifestno arteriosklerozo pojavljata poleg hipertenzije še več kot dva druga dejavnika tveganja. To narekuje kompleksno diagnostično obravnavo bolnikov ter z zdravljenjem odpravljanje vseh dejavnikov tveganja.

Priporočena literatura

1. Slovenske smernice za obravnavo bolnikov z arterijsko hipertenzijo.
2. Hypertension Primer. The Essential of High Blood Pressure. 2nd ed. American Heart Association, 1998.

POMEN OCENE GLOBALNE OGROŽENOSTI ZA OBRAVNAVO DEJAVNIKOV TVEGANJA ZA KORONARNO BOLEZEN - FORUM ZA PREVENTIVO SRČNOŽILNIH BOLEZNI

Zlatko Fras

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

Izveček. Na nastanek, napredovanje in zaplete koronarne bolezni vplivajo številni dejavniki tveganja. Zaradi njihovega zapletenega prepletanja v kontinuiranem bolezenskem procesu ateroskleroze, se za identifikacijo in obravnavo zelo ogroženih poslužujemo statistično ugotovljenih dejstev glede njihovega medsebojnega delovanja in učinkov na obolevnost in umrljivost. V Sloveniji smo na osnovi skupnih evropskih priporočil strokovnih združenj s področja srčnožilne medicine pripravili nacionalne smernice za preprečevanje koronarne bolezni v klinični praksi. Njihova najpomembnejša značilnost je, da je izhodišče za intervencije določitev absolutne koronarne ogroženosti. Po evropskem zgledu je slovenski Forum za preventivo srčnožilnih bolezni organiziran z namenom nacionalnega usklajevanja usmeritev preventivnih aktivnosti na področju z aterosklerozo povezanih bolezni.

Uvod

Ateroskleroza je bolezen, za katero ne poznamo enovitega vzroka. Pojem dejavnik tveganja (DT) pomeni značilnost zdravega posameznika, ki je neodvisno (količinsko in statistično) povezana s pojavom bolezni v bližnji prihodnosti (tabela 1) (1). Zaenkrat sicer še nimamo prepričljivih dokazov, da bi bili DT vzročno povezani z aterosklerozo, lahko pa na osnovi številnih eksperimentalnih raziskav sklepamo, da se nekateri od njih neposredno vpletajo v aterogenezo. Če gre za spremenljiv dejavnik, je z njim povezano tveganje potencialno reverzibilno. Ko se pri določeni osebi razvijejo simptomi koronarne bolezni (KB) ali druga oblika manifestne ateroskleroze, DT še naprej doprinašajo k napredovanju in prognozi bolezni (2).

Mehanizmi, po katerih naj bi različni DT povečevali ogroženost za nastanek in napredovanje ateroskleroze so tema številnih biomedicinskih raziskav zadnjih treh desetletij. Po trenutno veljavnem konceptu je mogoče aterogenezo v grobem razumeti kot dvofazen proces. Prvo fazo predstavlja razvoj stabilne

Tabela 1. Klasični in nekateri dodatni dejavniki tveganja za aterosklerozo.

Spremenljivi		Nespremenljivi
življenjski slog	biokemični ali fiziološki	osebnostni
prehrana bogata z nasičenimi maščobami, holesterolom in kalorijami	hipertenzija	moški spol
kajenje	dislipidemija (↑ celokupni hol, ↑ LDL, ↑ Tg in/ali ↓ HDL)	starost (>45 let (moški) >menopavza (ženske))
prekomerno uživanje alkohola	hiperglikemija / sladkorna bolezen tip 2	družinska obremenjenost z zgodnjo koronarno boleznijo ali drugo obliko manifestne ateroskleroze (pri < 55 let (moški), pri < 65 let (ženske))
telesna neaktivnost	debelost	osebna anamneza koronarne bolezni ali druge oblike manifestne ateroskleroze
stres	trombogeni dejavniki (↑ fbg, ↑ FVII, ↑ FVIII, ↑ vWF, ↑ PAI-1, ↑ t-PA)	
	↑ homocistein	
	↑ CRP (C-reaktivni protein)	

aterosklerotične lehe oziroma z vezivom utrjene lezije žilne stene; ko se žila zelo zoži pride do zmanjšanja pretoka, ki ima v primeru, da gre za aterosklerozo koronarnih arterij za posledico stabilno angino pectoris. Druga faza ateroskleroze je razvoj nestabilne žilne lehe, ki je nagnjena k raztrganju ali eroziji, kar privede do aktivacije koagulacijske kaskade. Končni rezultat je akutni trombotični dogodek: nestabilna angina pectoris ali akutni srčni infarkt (3). Vsak od poglavitnih klasičnih DT naj bi pospeševal nastanek in napredovanje vezivnih leh, imamo pa tudi dokaze da sta kajenje in zvišan holesterol pomembna vzroka nestabilnih leh (4, 5).

V devetdesetih letih smo bili priča objavi raziskav, ki so dokazale dramatično pozitivne učinke vplivanja na DT za aterosklerozo v smeri zmanjšane pojavljanja manifestnih oblik bolezni (5). S spremembami življenjskega sloga, predvsem pa z doslednim in agresivnim zdravljenjem z zdravili (aspirin, zaviralci receptorjev beta, statini, inhibitorji ACE) lahko zelo zmanjšamo število ponovnih koronarnih dogodkov. Imamo jasne dokaze, da je vplivanje na

DT povezano z manjšim pojavljanjem manifestnih oblik tudi v primarni preventivi, pri osebah, ki še nimajo klinično izražene bolezni (6). Prav slednje zaradi različne ogroženosti navidez še zdravih posameznikov omogoča celo paleto možnosti ukrepanja. Za učinkovito primarno preventivo tako potrebujemo oceno ogroženosti, s katero lahko opredelimo bolnike glede izbora najprimernejše intervencije (7, 8).

Globalna koronarna ogroženost

Stopnja **absolutne koronarne ogroženosti** pomeni verjetnost pojava manifestne KB v določenem časovnem obdobju. Na osnovi skupnih evropskih priporočil za preventivo KB v klinični praksi določamo v Sloveniji absolutno koronarno ogroženost v prihodnjih 10 letih. Pri tem si pomagamo z uporabo posebej prirejenih barvnih tabel za določanje koronarne ogroženosti (9).

Ocena koronarne ogroženosti služi kot vodilo za spremembe življenjskega sloga in zdravljenje z zdravili. S pojmom globalna koronarna ogroženost poudarjamo, da je temelj njenega določanja upoštevanje (seštevek) kar je mogoče velikega števila ti. **glavnih DT** za aterosklerozo. Klinično je določanje globalne koronarne ogroženosti pomembno zaradi možnosti (8):

- **identifikacije** zelo ogroženih oseb (pri katerih je potrebna takojšnja intervencija),
- **motivacije** posameznika za upoštevanje intervencij za zmanjševanje ogroženosti (predvsem sprememb življenjskega sloga) in
- **modifikacije** intenzitete ukrepov (prilagoditev obravnave DT stopnji globalne ogroženosti).

Praktično je določanje koronarne ogroženosti uporabno tako v **kratkoročni preventivi** ateroskleroze, s čemer razumemo agresivno zmanjševanje DT pri zelo ogroženih (v 5 letih lahko zmanjšamo ogroženost tudi za 33-50%), kot **dolgoročni preventivi**, predvsem pri mlajših odraslih in ljudeh v srednjih letih.

Ob problemu obravnave mlajših oseb velja omeniti pojem **relativne ogroženosti**, ki predstavlja razmerje med absolutno ogroženostjo posameznika (ali skupine) in ogroženostjo skupine z majhnim tveganjem. Gre za razmerje med incidenco bolezni v populaciji, ki je izpostavljena določenemu dejavniku in tisto pri ljudeh, ki takemu vplivu niso izpostavljeni. Relativna ogroženost odseva predvsem pomen dolgoročnega vpliva DT (8).

Ocenjevanje koronarne ogroženosti

V tradicionalnih smernicah za obravnavo DT so bila navodila usmerjena v oceno posameznega dejavnika, še posebej v obravnavi hipertenzije in hiperlipidemije. Posledica je bila prekomerno poudarjanje pomena zvečanja posameznih DT. V klinični praksi pa imamo zdravniki opravka s celotnim človekom, in ne zgolj z enim vidikom njegove ogroženosti. Skupek sočasno prisotnih DT ima lahko multiplikativni učinek. Tako je lahko posameznik s številnimi, čeprav količinsko zmerno izraženimi DT bistveno bolj ogrožen od osebe s samo enim, nekoliko močnejše izraženim DT. Ne glede na to pa velja upoštevati dejstvo, da lahko z ocenjevanjem s pomočjo tabel in kalkulatorjev podcenimo ogroženost ob izrazito močnem, dolgotrajnem delovanju posameznega DT. V takem primeru seveda še vedno prvenstveno upoštevamo smernice obravnave posameznega dejavnika (7-9).

Dejstvo, da je koronarna bolezen posledica številnih vzrokov, ima tako velik pomen v zanesljivosti ocenjevanja koronarne ogroženosti. Upoštevamo prisotnost in stopnjo (količino, težino vsakega posameznega DT), poleg tega pa ocenimo potencialni vpliv modifikacije spremenljivih DT glede na ozadje, ki ga določajo nespremenljivi DT. Bolniki s klinično manifestno KB so zelo ogroženi s ponovnimi koronarnimi dogodki, običajno preko 40% v prihodnjih 10 letih. Za vse tovrstne bolnike tako priporočamo intenzivno modifikacijo vseh DT, vključno s profilaktičnim zdravljenjem z zdravili. Bližnje sorodnike bolnikov s prezgodnjo KB (moški mlajši od 55 in ženske mlajše od 65 let) pregledamo glede morebitne prisotnosti nenormalnih vrednosti lipidov (7, 9).

Pri zdravih odraslih priporočamo določitev globalne koronarne ogroženosti s pomočjo že omenjenih tabel, ki jo vsebujejo evropska priporočila. Gre za poenostavljeno metodo ocenjevanja 10-letne ogroženosti s KB, ki temelji na funkciji ogroženosti glede na podatke Framinghamske študije (10). Metoda ima določene omejitve, kot na primer dejstvo, da je (1) enačba nastala na podlagi meritev izpred let, (2) podaja projekcije glede na povprečne vrednosti, v populaciji pa je pomembna individualna variabilnost ogroženosti, (3) obseg zmanjšanja ogroženosti z modifikacijo dejavnika tveganja ni nujno enak v nasprotno smer in (4) ekstrapolira podatke iz ZDA na evropske populacije. Prav zaradi slednjega poteka v zadnjih letih v več evropskih državah multicentrična raziskava SCORE, katere namen je testiranje veljavnosti omenjene ekstrapolacije in morebiti potrebna prilagoditev točkovnih sistemov za ocenjevanje ogroženosti v evropskih populacijah.

Zakaj priporočila za določanje ogroženosti z aterosklerozo in obravnavo dejavnikov tveganja ?

Eno od temeljnih vodil pri nastajanju priporočil predstavljajo ugotovitve raziskav na velikem številu preiskovancev, da je zanesljivost določanja ogroženosti z aterosklerozo v medicinski praksi v splošnem slaba. Drugo pomembno dejstvo, precenjevanje posameznega DT in absolutne koristi zdravljenja je bilo že omenjeno. In nenazadnje, s priporočili "kompromisno" določimo absolutno koronarno ogroženost, pri kateri pričnemo z zdravljenjem v primarni preventivi (pogostnost koronarnih dogodkov / leto: po skupnih evropskih priporočilih 2%, po priporočilih, ki veljajo na primer v Veliki Britaniji in Novi Zelandiji 3%) (7, 11, 12).

Slovenske smernice za preventivo koronarne bolezni

Na osnovi evropskih priporočil, predvsem pa izhajajoč iz sklepov evropskega foruma o preventivi KB v klinični praksi, ki ga je organiziralo Evropsko kardiološko združenje februarja 1999 v Nici, je Združenje kardiologov Slovenije v maju 1999 oblikovalo Delovno skupino za udejanjanje smernic preventive KB v klinični praksi. Sestavljena je iz medicinskih strokovnjakov različnih področij in preko njih predstavlja pomembno povezavo z veliko strokovnimi subjekti, ki so vpleteni v dejavnosti preventive KB. Prav taka sestava in sodelovanje je omogočilo realizacijo zamisli, da po evropskem vzoru tudi v Sloveniji organiziramo Forum o preventivi koronarne bolezni, ki bi bil prvenstveno namenjen oblikovanju in sprejemu slovenskih smernic za preventivo KB. Vsaj enako pomemben je bil namen oblikovanja razprave o potekajočih konkretnih projektih preventive KB in smernicah za njihovo (pre-, so-)oblikovanje v prihodnje. Pod pokroviteljstvom Združenja kardiologov Slovenije smo tako Delovna skupina za udejanjanje smernic preventive KB, Društvo za srce, Inštitut za varovanje zdravja (IVZ), Projekt preventive kroničnih nenalezljivih bolezni (CINDI), Lipidni odbor, Združenje za hipertenzijo, Združenje nevrologov, Združenje za žilne bolezni ter Sekcija za endokrinologijo Slovenskega zdravniškega društva 19. februarja 2000 v Ljubljani tak forum tudi organizirali. Udeležilo se ga je okoli 150 strokovnjakov iz različnih krajev Slovenije, predvsem zdravnikov, ki praktično izvajajo preventivo KB. V nadaljevanju so povzeti poglobljeni poudarki tega foruma in njegove sklepe.

Epidemiologija

Srčnožilne bolezni (SŽB) so v razvitih deželah Evrope in ZDA že desetletja najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti, vse bolj pa naraščajo njihova incidenca in prevalenca in s tem seveda širši pomen tudi v deželah v razvoju. Podatki slovenskega Inštituta za varovanje zdravja (IVZ) kažejo, da so trendi kazalnikov Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) o zdravstvenem stanju prebivalstva v Sloveniji podobni trendom povprečja držav Evropske unije (EU), s pomembnim časovnim zamikom. Tako prezgodnja umrljivost zaradi vseh oblik bolezni obtočil kot pričakovano trajanje življenja je v Sloveniji sedaj tako, kot je bilo v EU pred 10 leti. Prevalenca ateroskleroze in z njo povezanih SŽB v Sloveniji je velika. V presečni populacijski raziskavi IVZ (1989-91) je bila prevalenca petih opazovanih kliničnih manifestacij ateroskleroze skupaj 5,9% pri pregledanih vseh starosti, zelo povezana s starostjo; ugotovljena v skupini odraslih od 35-64 let pa 4,5%. Tudi podatki o dejavnih tveganja za nastanek in napredovanje ateroskleroze so zaskrbljujoči. Na osnovi rezultatov dveh študij po protokolu CINDI, ki sta bili opravljene v Ljubljani (1990/91 in 1996/97) in nekaterih drugih podatkih, je med odraslimi slovenskimi prebivalci urbanega središča prevalenca nekaterih poglavitnih znanih dejavnikov tveganja velika. Slovenci smo premalo aktivni, predebeli, uživamo kalorično preobilno hrano, preveč maščob, preveč živalskih maščob, nasičenih maščobnih kislin (40% nad priporočeno količino), preveč soli in alkohola. Glede na priporočila uživamo premalo sadja, zelenjave in ogljikovih hidratov, še posebej vlaknin. Skratka, prevalenca dejavnikov tveganja je v Sloveniji visoka: več kot 20% odraslih ima pomembno zvišan krvni tlak (>160/95 mm Hg), 50% jih ima neustrezne vrednosti krvnega sladkorja, >60% določeno vrsto dislipidemije, 50% preveliko telesno maso.

Ocenjevanje ogroženosti s KB in obravnava DT pri zelo ogroženih

Slovenski Forum o preventivi KB sprejema skupna Evropska priporočila strokovnih združenj o preventivi koronarne bolezni v klinični praksi iz leta 1998, ki jih je prevedene v slovenski jezik novembra 1998 izdalo tudi Združenje kardiologov Slovenije (9). Strokovno usklajeni argumenti narekujejo, da se slovenska priporočila nekoliko razlikujejo od evropskih na področjih obravnave zvišanega krvnega tlaka in bolnikov s sladkorno boleznijo. Glede obravnave krvnega tlaka upoštevamo Slovenske smernice za obravnavo bolnikov z arterijsko hipertenzijo (13), ki so nastale na podlagi razvrstitve arterijske hipertenzije po višini krvnega tlaka iz smernic JNC VI (1997) ter smernic SZO/ISH (1999). Primerjava teh priporočil s skupnimi

priporočili evropskih strokovnih združenj pove, da gre v praktičnem smislu le za majhne razlike. Glede obravnave bolnikov s sladkorno boleznijo je bilo sprejeto dopolnilo, da v primerih, ko imamo na voljo diagnostiko mikroalbuminurije, uporabimo za primarno oceno ogroženosti diabetika modificirano tabelo ogroženosti po Yudkinu (14).

Sklep foruma je bil, da bodo prilagojena slovenska priporočila kar najširše razdeljena med strokovno medicinsko javnost, predvsem vsem slovenskim zdravnikom, ki delajo z bolniki, in, da se bomo na osnovi skupnih evropskih priporočil aktivno vključevali v vse iz njih izhajajoče in na evropski ravni koordinirane aktivnosti s področja preventive KB.

Prednostne skupine za preventivo koronarne bolezni v klinični praksi so:

- bolniki z znano koronarno boleznijo ali drugo lokalizacijo manifestne aterosklerotične bolezni,
- zdravi posamezniki, ki so izrazito ogroženi s koronarno ali drugo aterosklerotično boleznijo zaradi kombinacije DT, ali tisti s hudo obliko hiperholesterolemije oz. druge dislipidemije, hipertenzije ali bolniki s sladkorno boleznijo,
- bližnji sorodniki bolnikov z zgodnjim pričetkom koronarne ali druge aterosklerotične bolezni ali sorodniki zdravih ljudi z izrazito povečanim tveganjem,
- drugi ogroženi posamezniki, ki jih srečamo v klinični praksi.

Predlog za izvajanje priporočil v Sloveniji

- takojšnji začetek izvajanja presejalnih preventivnih pregledov vseh odraslih starejših od 25 let na DT vsakih 5 let (podlaga: Navodila MZ za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni, Ur. list, 12. 3. 1998),
- določitev globalne koronarne ogroženosti na podlagi skupnih evropskih priporočil strokovnih,
- vzpostavitev registra ogroženih bolnikov; zapis DT in absolutne ogroženosti ter zbiranje podatkov v elektronski obliki,
- obravnava **vseh klasičnih DT** (tudi elementov nezdravega življenjskega sloga) za aterosklerozo po evropskih priporočilih; uvedba zdravil v primarni preventivi pri posameznikih z več kot 20% ogroženostjo pred koronarnim dogodkom v prihodnjih desetih letih.

Predlog konkretnih aktivnosti na področju preventive SŽB

1. Forum predloži Zdravstvenemu svetu Slovenije v soglasje "Slovenska priporočila za preventivo koronarne bolezni", sprejeta na plenarnem srečanju, 19. 2. 2000 v Ljubljani.
2. S ciljem, da se vse slovenske zdravnike konkretno seznanijo s "Slovenskimi priporočili za preventivo koronarne bolezni" se izvede ustrezno dodatno obveščanje in izobraževanje.
3. V letu 2000 se prične sistematično presejanje vseh odraslih na dejavnike tveganja vsakih 5 let. Izvajalci: izbrani zdravniki v osnovni zdravstveni dejavnosti.
4. Forum podpira takojšen začetek vzpostavljanja registra ogroženih bolnikov (metoda: vnos podatkov o dejavniki tveganja in ogroženosti v "zdravstveni modul" kartice zdravstvenega zavarovanja).
5. Na nacionalni ravni se opredeli strategijo in naloge izvajanja preventivnih aktivnosti ter pritegne k interdisciplinarnemu sodelovanju vse relevantne subjekte (državne in lokalne).
6. Forum priporoča, da se aktivnosti na področju preventive SŽB organizirajo na nacionalni ravni in na lokalnih ravneh, katerih delo je potrebno koordinirati.
7. Potekajoči "Projekt promocije zdravja in preprečevanja srčnožilnih in drugih kroničnih bolezni v Sloveniji" (izvirajoč iz projekta "CINDI") predstavlja osrednji pilotski projekt na nacionalni ravni, okrog katerega se zbirajo drugi izvajalci in druge pobude.
8. Forum podpira nastajanje regionalnih/lokalnih promocijsko-preventivnih skupin (LPPS).
9. Letno spremljanje sprememb dejavnikov tveganja in s tem ogroženosti posameznikov po regijah in po izvajalcih postane metoda za ocenjevanje uspešnosti preventivne dejavnosti na področju SŽB.
10. Forum poudarja dejstvo, da je preventiva naloga vseh treh ravni zdravstvenega varstva in predlaga naslednje deliteve dela med zdravstvenimi ustanovami:
 - Primarna raven
 - določanje ogroženosti in identifikacija zelo ogroženih v populaciji,
 - zdravstvena vzgoja prebivalstva,
 - ustanavljanje in sodelovanje v LPPS,
 - obravnava stabilnih koronarnih in drugih bolnikov z manifestno SŽB,
 - Sekundarna raven
 - svetovanje zdravnikom na primarni ravni,

- zdravstvena vzgoja prebivalstva,
- obravnava akutnega koronarnega bolnika,
- ambulantna rehabilitacija koronarnih bolnikov,
- Terciarna raven
 - delovna skupina za preventivo SŽB,
 - priprava smernic in doktrin,
 - prenos znanja na sekundarno in primarno raven,
 - center za preventivo in rehabilitacijo SŽB,
 - konzultacije specialistom.

Prihodnost ocenjevanja koronarne ogroženosti

Zdi se, da bomo že kmalu na začetku novega tisočletja pričala znatnemu napredku na številnih področjih razumevanja koncepta KB kot bolezni, ki jo povzroča več različnih dejavnikov, pa tudi izboljšavam v določanju srčnožilne ogroženosti. To nam bo omogočalo racionalnejši, bolj individualiziran pristop k svetovanju in obravnavi ogroženih bolnikov.

Za izbiro primernejše intenzitete in zvrsti preventivnih obravnav pričakujemo izpopolnjene, preproste in uporabne sisteme za oceno koronarne ogroženosti, ki bodo bolj prilagojeni potrebam posameznika. Vanje bodo zanesljivo vključeni tudi novejši DT (npr. homocistein, lipoprotein(a), fibrinogen, CRP), s čemer se bo izboljšala natančnost ocene.

Priča bomo hitremu razvoju interaktivnih, na medmrežju temelječih sistemov, ki bodo kliniku omogočala takojšnjo oceno ogroženosti, bolniku pa ilustracijo, kako je mogoče zmanjšati lastno ogroženost s spremembami v profilu DT.

Zelo se bosta razširila razumevanje in uporabnost genetskih markerjev v obravnavi koronarne ogroženosti, nadaljevalo se bo iskanje dodatnih genov, določiteljev koronarne ogroženosti. Tudi znanje o variabilnosti genov bo večje, kar bo kliniku omogočalo boljše predvidevanje posameznikovega odziva na specifične kombinacije sočasno prisotnih DT.

Bolje bomo razumeli interakcije med elementi življenjskega sloga ter fiziološkimi in genetskimi vplivi. Za določen DT namreč ni nujno, da je neodvisno vzročno povezan z boleznijo, jo pa vendarle lahko modificira ali spremeni učinek drugih DT.

Literatura

1. Prevention of coronary heart disease. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 678. Geneva: World Health Organization, 1982.
2. Cardiovascular disease risk factors: new areas for research. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 841. Geneva: World Health Organization, 1994.
3. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndrome. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
4. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313: 1511-4.
5. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
7. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K, for the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical Practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434 – 503.
8. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.
9. Wood D, et al. Preventiva koronarne bolezni v klinični praksi. Povzetek priporočil Druge delovne skupine evropskih in drugih združenj za koronarno preventivo. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 1998: 1-12.
10. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
11. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000; 320: 705-8.
12. Hingorani A, Vallance P. A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *BMJ* 1998; 318: 101-5.
13. Accetto R, Dobovišek J. Slovenske smernice za obravnavanje bolnikov z arterijsko hipertenzijo. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2000.
14. Yudkin JS, Chaturvedi N. Developing risk stratification charts for diabetic and nondiabetic subjects. *Diabet Med* 1999 Mar; 16(3):219-27.

KRITERIJI ZA IZBIRO ZDRAVILA - ZAVIRALCI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA, ANTAGONISTI KALCIJEVIH KANALOV

Borut Kolšek

Klinični center, Klinični oddelek za hipertenzijo, Vodnikova 62, 1000
Ljubljana

Izveček. Predstavljeni sta dve skupini zdravil za zdravljenje arterijske hipertenzije in naštete prednosti in slabe strani obeh skupin ter okoliščine v katerih je izbira posameznega zdravila smiselna. Opisani so mehanizmi delovanja, medsebojna učinkovanja, stranski učinki in kontraindikacije.

Zaviralci alfa receptorjev

Postali so pomembni za zdravljenje visokega krvnega tlaka, ko so razvili selektivne zaviralce alfa-1 receptorjev. So zdravila prve izbire, predvsem zavoljo novejših članov te skupine, ki imajo manj stranskih učinkov od prazosina. Imajo lastnosti, ki v določenih okoliščinah pomenijo prednost pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Opravljene klinične raziskave pa so pokazale primerljivo učinkovitost in varnost, kot pri drugih skupinah zdravil. Možno jih je kombinirati z drugimi zdravili ali uporabiti kot monoterapijo. Zaviralci alfa receptorjev niso v celoti izpolnili pričakovanja glede razširjenosti uporabe pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Morda bo naslednja generacija zdravil iz te skupine premostila to vrzel.

Mehanizem delovanja

Zaviralci alfa receptorjev so vazodilatatorji, ki vplivajo tako na arteriole kot vene. Selektivni zaviralci alfa-1 receptorjev, zavrejo njihovo aktivacijo, ki jo povzročijo bodisi cirkulirajoči ali iz nevronov izločeni kateholamini. S tem je preprečena vazokonstrikcija. Uporovne in kapacitančne žile se razširijo. Periferni upor se zmanjša, do pomembnejše spremembe minutnega volumna pa ne pride, ker se zmanjša venski priliv in rahlo poveča refleksna stimulacija simpatičnega živčevja.

Zaradi selektivnosti ostanejo presinaptični alfa-2 receptorji nezavrti, zmožni vezave neurotransmitterja, kar prepreči dodatno sproščanje noradrenalina (po negativni povratni zvezi) - zato ni izrazitejše tahikardije, povečanja minutnega

volumna in renina, kar vidimo pri neselektivnih zaviralcih alfa receptorjev (npr. fentolamin).

Učinkovine (generična imena)

- prazosin,
- terazosin,
- doksazosin,
- urapidil (periferni zaviralec receptorjev alfa-1 in centralni simpatični zaviralec),
- indoramin (podoben prazosinu, a ima direkten učinek na srce).

Prednosti

- ugoden vpliv na lipide,
- ugoden vpliv pri izotonični telesni aktivnosti,
- ugoden vpliv na tlak pri izometrični telesni aktivnosti,
- ugoden vpliv na hipertrofijo levega prekata,
- ugoden vpliv na inzulinsko rezistenco,
- ugoden vpliv na benigno hipertrofijo prostate,
- ugoden vpliv na fibrinolizo.

Še nedokazani pozitivni učinki

- vloga pri koronarni vazokonstrikciji ?
- vloga pri drugih metabolno - hormonskih učinkih ?
- vloga pri žilni hipertrofiji ?
- vloga pri inhibiciji agregacije trombocitov ?
- vloga pri erekciji ?
- vloga pri inhibiciji agregacije trombocitov ?

Slabosti

- razvoj tolerance,
- refleksna tahikardija,
- ortostatska hipotenzija,
- hipotenzija prvega odmerka,
- retenca tekočine,
- manjkajo raziskave o obolevnosti in smrtnosti,
- možnosti za kombinacijsko zdravljenje so omejene.

Stranski učinki

- glavobol,
- utrujenost,
- telesna šibkost,
- hipotenzija ali sinkopa prvega odmerka,
- palpitacije,
- nauzea,
- priapizem.

Kontraindikacije

- popuščanje srca.

Zaviralci kalcijevih kanalov

So heterogeni v kemičnem smislu (dihidropiridini, fenilalkilamini, benzodiazepini). Njihov učinek na sistemsko in koronarno vazodilatacijo je klinični rationale za uporabo. V medicino so vstopili kot antianginozna sredstva v 70-tih letih in šele v 80-tih za zdravljenje visokega krvnega tlaka. danes jih uporabljamo tudi pri nekaterih drugih kardiovaskularnih boleznih (hipertrofična kardiomiopatija, koronarni spazmi, ishemična bolezen srca in nekatere aritmije).

Zgodnji zaviralci kalcija so bili vsi kratko delujoči in so zahtevali več odmerkov dnevno. Novo razvite substance pa so dolgo delujoče, zdravljenje je bolniku prijazno, zmanjšalo se je tudi število zapletov, ki je burilo strokovno javnost. Zadnje raziskave so pokazale, da je varnost dajanja dolgo delujočih zaviralcev kalcijevih kanalov, pri bolnikih s hipertenzijo in koronarno boleznijo, primerljiva z ostalimi skupinami antihipertenzivnih zdravil.

Dokazano zmanjšujejo kardiovaskularno obolevnost in umrljivost, kar velja tudi za starostnike (Syst-Eur: -42% možganskih kapi, -26% koronarnih incidentov). Primerni so za monoterapijo in se odlično kombinirajo z zdravili iz drugih skupin. So zdravila prve izbire.

Mehanizem delovanja

Kljub kemični različnosti je mehanizem delovanja pri vseh zaviralcih kalcijevih kanalov enak. Blokirajo vstop kalcija skozi celično membrano v gladko mišico žile in nekateri tudi v srčne miocite. S tem se vpletejo v normalni pretok ekstracelularnega kalcija skozi membrano, ki poteka po specializiranih kanalih in je bistven za kontrakcijo gladke mišične celice.

Zmanjša se kontraktilna aktivnost srca, nastopi koronarna in sistemska vazodilatacija.

Učinkovine

Dihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalov

- nifedipin,
- amlodipin,
- nitrendipin,
- isradipin,
- lacidipin,
- nikardipin,
- felodipin,
- nisoldipin,
- nimodipin.

Fenilalkilaminski zaviralci kalcijevih kanalov

- verapamil,
- galopamil.

Bezodiazepinski zaviralci kalcijevih kanalov

- diltiazem.

Prednosti

- ne vpliva na presnovo maščob,
- ne vpliva na inzulinsko rezistenco,
- ugodno vpliva na strukturne spremembe na rezistenčnih arteriolah,
- specifičen mehanizem delovanja,
- imajo tudi diuretičen učinek.

Slabosti

- stranski učinki včasih omejijo odmerek.

Drugi pozitivni učinki

- koronarna bolezen,
- bolniki po miokardnem infarktu (verapamil),
- popuščanje srca (dilatativna kardiomiopatija – neishemična) (amlodipin),

- hipertrofija levega prekata,
- aritmije (verapamil, diltiazem),
- kronična aortna insuficienca (nifedipin),
- prekrvavitvene motnje v možganih (nimodipin),
- periferna arterijska okluzivna bolezen (verapamil),
- primarna pljučna hipertenzija (nifedipin).

Potencialna uporabnost antagonistov kalcijevih kanalov

- migrena,
- višinska bolezen,
- Raynaudov fenomen,
- nočni krči nog,
- ledvična in biliarna kolika,
- epilepsija,
- astma,
- Alzheimerjeva bolezen.

Stranski učinki

- otekline,
- rdečica,
- glavobol,
- hipotenzija,
- vrtoglavica,
- palpitacije,
- prevodne motnje,
- bradikardija,
- tahikardija,
- popuščanje srca,
- zaprtje,
- nauzea,
- hiperplazija dlesni.

Interakcija z zdravili

- nesteroidni antirevmatiki ne vplivajo na učinkovitost zaviralcev kalcijevih kanalov,

- sočasna uporaba zaviralcev kalcijevih kanalov in zaviralcev beta receptorjev povzroči bradikardijo,
- za nifedipin in felodipin je dokazano podaljšano delovanje (višje koncentracije v plazmi) če ju jemljemo s sokom grenivke,
- porabljena količina ciklosporina se močno zmanjša, pri sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalov.

Kontraindikacije

- sindrom bolnega sinusa (verapamil),
- AV-blok II. – III. stopnje,
- atrijska fibrilacija in WPW sindrom (verapamil),
- neobvladano popuščanje srca,
- sočasna uporaba zaviralcev beta receptorjev (verapamil, diltiazem).

Literatura

1. Dobovišek J, Accetto R, eds. Arterijska hipertenzija 4.izd. Ljubljana: Lek, 1997.
2. Luft FC, Fineberg NS, Weinberger MH. Long-term effect of nifedipine and hydrochlorothiazide on blood pressure and sodium homeostasis at varying levels of salt intake in mildly hypertensive patients. *Am J Hypertension* 1991; 4:752-760.
3. Nash D.T. Alpha-adrenergic blockers: Mechanisms of Action, Blood Pressure Control, and Effects on Lipoprotein Metabolism. *Clin. Cardiol.* 1990, 13: 764-772.
4. Messerli F.H. The ABCs of Antihypertensive Therapy. Raven Press New York, Authors' Publishing House 1994: 89 - 129.
5. Weber MA, Zola BE, Neutel JM. Combination drug therapy. In: Frishman WH, Sonnenblick EH (eds.). *Cardiovascular pharmacotherapeutics*. New York: McGraw Hill.1997. In press.
6. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). NIH Publication 1998 No 98-4080: 1-64.

KRITERIJI ZA IZBIRO ZDRAVILA – DIURETIKI, BLOKATORJI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

Primož Dolenc

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000
Ljubljana

Izvleček. V prispevku so orisani sodobni pogledi na zdravljenje arterijske hipertenzije z diuretiki in blokatorji adrenergičnih receptorjev beta. Na kratko so opisani mehanizem delovanja, farmakodinamski učinki, stranski učinki, kontraindikacije in pomembna medsebojna učinkovanja z drugimi zdravili. Našteta so pri nas registrirana zdravila. Prikazane so prednosti in pomanjkljivosti obeh skupin zdravil.

Uvod

Diuretiki in blokatorji adrenergičnih receptorjev beta sta starejši, a učinkoviti skupini antihipertenzivnih zdravil. Diuretiki so se pojavili v zdravljenju hipertenzije v sredini 1950 let, prvi blokator adrenergičnih receptorjev beta pa v 1960 letih. Ker sta obe skupini zdravil že dolgo na tržišču, je njihov ugoden učinek na obolevnost in smrtnost bolnikov s hipertenzijo dobro dokumentiran (1). Obe skupini zdravil sodita v temeljne skupine za zdravljenje hipertenzije (2, 3).

Diuretiki

Diuretiki se razlikujejo med seboj po načinu in trajanju delovanja, zato jih delimo v več skupin: tiazidne in njim podobne diuretike, ki zavirajo reabsorpcijo natrija v proksimalnem delu distalnega tubula, derivate indolina, diuretike zanke in kalij zadržujoče diuretike, ki delujejo v distalnem tubulu in delno preprečujejo zamenjavo natrija in kalija v tem delu nefrona (4-6) (tabela 1).

Najučinkovitejši diuretiki za zdravljenje hipertenzije so dlje časa delujoči tiazidni diuretiki. Pri zdravljenju hipertenzije so najpogosteje v uporabi:

- hidroklorotiazid (deluje 12-18 ur),
- klortalidon (>24 ur),
- indapamid (18-24 ur, indolinski derivat).

Tabela 1. Seznam pri nas dosegljivih diuretikov v samostojni obliki (Register zdravil Republike Slovenije, 26. 7. 2000; <http://www.sigov.si/ivzrz>).

Vrsta diuretika	Generično ime	Komercialno ime
diuretik zanke	bumetanid	Burinex
	furosemid	Edemid, Fursemid, Lasix
preparat indolina	indapamid	Amoron, Tertensif, Tertensif SR
	ksipamid	Aquaphor
varčevalni s kalijem	spironolakton	Aldactone, Xenalon
tiazidni – kombinirani	hidroklorotiazid,	Moduretic
	amiloridijev klorid	
	spironolakton, butizid	Aldactone-Saltucin

Tabela 2. Znižanje krvnega tlaka pri različnih odmerkih hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so občutljivi na diuretike.

Odmerek (mg)	Odstotek bolnikov, pri katerih se krvni tlak zniža
12,5	50-66
25,0	60-70
50,0	80-90

Mehanizem delovanja

Čeprav diuretike uporabljamo za zniževanje krvnega tlaka več kot 40 let, njihov mehanizem delovanja ni poznan. V začetku zdravljenja pride do znižanja prostornine plazme in kratkotrajno do zmanjšanja minutnega volumna srca. Sčasoma se minutni srčni volumen ponovno povrne v izhodišče, prostornina plazme se postopoma poviša do rahlo nižjih vrednosti kot pred zdravljenjem, zniža se upornost žilja in krvni tlak ostaja nižji. Dolgoročen učinek diuretikov je vazodilatacija, morda predvsem zaradi učinkovanja na kalijeve kanale.

Če ostaja prostornina plazme vztrajno znižana, pride do aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Ta učinek običajno ni tako velik, da bi izničil delovanje vazodilatacije in s tem znižanje krvnega tlaka.

Pri približno 50-60% bolnikov tiazidni diuretiki učinkujejo, tudi če so odmerki nizki. Kot pri mnogih antihipertenzivnih zdravilih je krivulja odmerka-odgovor (dose-response) precej ploščata (tabela 2). Pri visokih odmerkih (npr. 100 mg hidroklorotiazida) bi bilo zdravilo učinkovito še pri nekaj dodatnih bolnikih in krvni tlak še nekoliko nižji pri ostalih, precej pa bi bilo tudi dodatnih stranskih učinkov. Zato se raje odločamo za nižje odmerke tiazidnih diuretikov in po potrebi dodajamo nižje odmerke drugih skupin zdravil. V študijah se je krvni

tlak pri bolnikih, ki so jemali diuretike krvni tlak običajno v povprečju znižal za 10-15/5-10 mm Hg v primerjavi s placebom.

Učinkovitost diuretikov zanke pri zniževanju krvnega tlaka je podobna tiazidnim diuretikom, ni pa podatkov o njihovem vplivu na obolevnost in smrtnost bolnikov s hipertenzijo pri dolgoročnem zdravljenju. Pri bolnikih z izraziteje okrnjeno ledvično funkcijo bi morali tiazidne diuretike zamenjati z diuretiki zanke, če je diuretik v terapiji indiciran.

Diuretike, ki zadržujejo kalij se že dolgo uporablja pri zdravljenju hipertenzije. So učinkovita zdravila, a imajo precej stranskih učinkov. To skupino zdravil uporabljamo pri zdravljenju hipertenzije redkeje odkar so se pojavile druge, novejšje skupine zdravil.

Stranski učinki tiazidnih diuretikov

- motnje elektrolitskega ravnovesja: hipokaliemija, hipomagneziemija hiperkalciemija,
- hiperurikemija,
- povečana insulinska rezistenca,
- zvišanje serumskih lipidov,
- eksantem.

Kontraindikacije za uporabo tiazidnih diuretikov

- jetrna koma,
- okrnjena ledvična funkcija,
- preobčutljivost na sulfonamide.

Pomembne interakcije zdravil z tiazidnimi diuretiki

- litij, povečanje koncentracije litija,
- nesteroidni antirevmatiki; zmanjšanje antihipertenzivne učinkovitosti.

Prednosti tiazidnih diuretikov

- učinkovito znižanje krvnega tlaka,
- dolgoletne klinične izkušnje s to skupino zdravil,
- dobro poznan učinek na zbolewnost in smretnost bolnikov s hipertenzijo,
- redki sopojavi,
- redki resni ali življenje ogrožujoči stranski učinki,
- možnost kombiniranja z vsemi drugimi vrstami antihipertenzivnih zdravil,
- nizka cena.

Pomanjkljivosti tiazidnih diuretikov

- poslabšanje lipidnega stanja,
- nezaželen vpliv na občutljivost za insulin,
- kontrole laboratorijskih izvidov: serumski kalij, kalcij, urat,
- mehanizem delovanja ni dobro preučen.

Stranski učinki diuretikov, ki zadržujejo kalij

- hiperkaliemija,
- ginekomastija,
- impotenca,
- motnje menstrualnih ciklusov.

Kontraindikacije za uporabo diuretikov, ki zadržujejo kalij

- okrnjena ledvična funkcija,
- hiperkaliemija.

Pomembne interakcije zdravil z diuretiki, ki zadržujejo kalij

- digoksin – ojačanje učinkov digoksina.

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta so dobro poznana zdravila za zdravljenje hipertenzije. Primerni so za večino bolnikov s hipertenzijo, posebej pri tistih, ki imajo tudi ishemično srčno bolezen (2, 3, 4, 7).

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta se razlikujejo po več lastnostih. Poleg različne relativne jakosti se razlikujejo tudi po trajanju delovanja, topnosti v maščobah ter po (4, 7):

- prisotnosti ali odsotnosti intrizične simpatikomimetične aktivnosti (ISA),
- membrano stabilizirajoče aktivnosti (MSA),
- β_1 selektivnosti,
- α adrenergični blokadi.

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta z ISA ne samo preprečijo dostop kateholaminov na receptor ampak ga tudi rahlo vzdražijo. Zdravila te vrste povzročajo manjše zmanjšanje srčne frekvence v mirovanju, naraščanje srčne frekvence ob naporu pa je zavrto, podobno kot pri ostalih blokatorjih adrenergičnih receptorjev beta (penbutolol, pindolol, celiprolol, oksprenolol).

Tabela 3. Seznam pri nas registriranih blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta (Register zdravil Republike Slovenije, 26. 7. 2000; <http://www.sigov.si/ivzrz>).

Blokada	Generično ime	Komercialno ime
neselektivna	oksiprenolol	Trasicor
	propranolol	Inderal, Inderal LA, Propranolol
	sotalol	Darob mite, Darob, Loritmik
selektivna (β_1)	atenolol	Atenolo, Ormidol, Tenormin, Velorin
	bisoprolol	Concor
	celiprolol	Selectol
	metoprolol	Bloxan
alfa in beta	karvedilol	Coryol, Dilatrend

Pri zelo visokih serumskih koncentracijah imajo nekateri blokatorji adrenergičnih receptorjev beta kinidinu podoben ali membrano-stabilizirajoč učinek na srčni akcijski potencial. Pojav je klinično možno opaziti le pri hudih zastrupitvah z blokatorji adrenergičnih receptorjev beta.

β_1 selektivni blokatorji adrenergičnih receptorjev beta imajo manj vpliva na bronhialne in žilne receptorje (β_2). Pri visokih odmerkih β_1 selektivna zdravila blokirajo tudi β_2 receptorje, kar je pomembno pri bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol).

Alfa adrenergična blokada v žilni steni pripelje do zmanjšanja perifernega žilnega upora, ki ohranja višji nivo minutnega srčnega volumna (karvedilol, labetalol).

Uporabo te skupine zdravil omejujejo stranski učinki, ki so lahko tudi življenjsko nevarni. Podobno kot pri diuretikih lahko pride do nezaželenih metaboličnih sprememb. Nekatere podvrste zdravil imajo manj stranskih učinkov, npr. β_1 selektivni blokator adrenergičnih receptorjev pri astmi. Pri nas dosegljivi blokatorji adrenergičnih receptorjev beta so naštet v tabeli 3.

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta znižajo krvni tlak pri bolnikih s sistolično in diastolično hipertenzijo in pri večini starejših bolnikov z izolirano sistolično hipertenzijo. Redko se pojavi paradokсно zvišanje sistoličnega krvnega tlaka pri bolnikih s težjo arteriosklerozo aorte, verjetno zaradi večje utripnega srčnega volumna, ki jo povzroči zmanjšanje srčnega utripa. Zdravila so primerna za bolnike, ki imajo hkrati ishemično srčno bolezen, hipertrofično kardiomiopatijo, hiperdinamično cirkulacijo, esencialni tremor in glavobole. Zdravila so primerna za bolnike, ki so preboleli srčnomišično kap. S previdnostnimi ukrepi jih lahko uporabimo med nosečnostjo in pri zdravljenju perioperativne hipertenzije.

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta znižujejo maso levega prekata in debelino srčnih sten. Nekateri blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, posebej tisti, ki nimajo delne agonistične aktivnosti, so manj učinkoviti pri črcih.

Labetalol, blokator adrenergičnih receptorjev beta in alfa je indiciran za parenteralno in peroralno zdravljenje hipertenzivnih nujnih stanj in zdravljenje med- in pooperativne hipertenzije. Pri nas ni registriran.

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta je treba s previdnostjo uporabljati pri sladkorni bolezni, ki je odvisna od insulina (tip II), ker lahko poslabšajo toleranco za glukozo, prikrijejo znake hipoglikemije ali podaljšajo hipoglikemijo in poslabšajo hipertenzijo ob tem dogodku.

Pri bolniku z ishemično srčno boleznijo ne smemo nenadoma odtegniti blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta.

Mehanizem delovanja

- inhibicija adrenergičnih receptorjev beta:
 - zmanjšanje minutnega srčnega volumna,
 - dilatacija perifernega žilja pri dolgotrajnem zdravljenju,
 - inhibicija sproščanja renina,
 - zmanjšanje sproščanja noradrenalina zaradi presinaptične inhibicije simpatičnega živčevja,
 - učinki na centralno živčevje.

Stranski učinki

- bradikardija,
- disfunkcija prebavil,
- motnje spanja, nočne more,
- depresija,
- periferni vazospazmi,
- bronhialna konstrikcija,
- hiperurikemija,
- zmanjšana toleranca za glukozo,
- zvišanje serumskih lipidov.

Kontraindikacije

- obstruktivna pljučna bolezen,

- atrioventrikularni blok II ali III stopnje,
- bolezen sinusnega vozla,
- dekompenzacija pri kongestivnem srčnem popuščanju.

Pomembne interakcije

- verapamil, diltiazem – bradikardija, negativna intotropija,
- rezerpin – bradikardija in sinkopa,
- nesteroidni antirevmatiki – zmanjšanje antihipertenzivnega učinka,
- fenilpropanolamin, psevdofedrin, efedrin, adrenalin – porast krvnega tlaka zaradi vazokonstrikcije (nezavrt α receptor).

Prednosti blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta

- učinkovitost pri zniževanju krvnega tlaka,
- dolgoletne klinične izkušnje,
- dobro dokumentirano zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti bolnikov s hipertenzijo,
- možnost številnih kombinacij z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil,
- dobro raziskani mehanizmi delovanja,
- nizki stroški zdravljenja.

Pomanjkljivosti blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta

- poslabšanje lipidograma,
- zmanjšanje občutljivosti na insulin,
- subjektivne težave lahko povzročijo omejitve pri zdravljenju,
- možnost resnih, tudi življenjske ogrožujočih stranskih učinkov.

Literatura

1. Žemva A. Klinične raziskave z diuretiki in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. V: Dolenc P, ur. Zbornik. VIII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo: 53-4.
2. Kaplan NM, Gifford RW Jr. Choice of initial therapy for hypertension. JAMA 1996; 275:1577-80.
3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of Hypertension. J Hypertens 1999; 151-83.
4. Moser M. Clinical management of hypertension. 4th ed. Professional communications, 1999: 63-103.

5. Puschett JB. Diuretics. In: Anon. Hypertension Primer. 2nd ed. American Heart Association, 1998: 358-361.
6. Žemva A. Pregled najpomembnejših antihipertenzivnih zdravil. V: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija. 4. izd. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD: 352-61.
7. Frishman WH. β -adrenergic blockers. In: Anon. Hypertension Primer. 2nd ed. American Heart Association, 1998: 362-5.

KRITERIJI ZA IZBIRO ZDRAVILA - ZAVIRALCI KONVERTAZE IN RECEPTORJEV ANGIOTENZINA II

Aleš Žemva

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000
Ljubljana

Izvleček. Predstavljeni so sodobni pogledi na zdravljenje arterijske hipertenzije z zaviralci angiotenzinske konvertaze in angiotenzinskih receptorjev. Opisan je mehanizem delovanja, naštetá so generična imena pri nas registriranih zdravil, njihovi farmakodinamski učinki, stranski učinki, kontraindikacije in pomembna medsebojna učinkovanja zdravil. Prikazane so prednosti in pomanjkljivosti obeh skupin zdravil.

Uvod

Zaviralci konvertaze in zaviralci receptorjev angiotenzina II spadajo med zdravila prvega reda za zdravljenje arterijske hipertenzije (1). Namen prispevka je orisati njihov mehanizem delovanja, farmakodinamske učinke, stranske učinke, kontraindikacije in interakcije z drugimi zdravili ter opozoriti na prednosti in pomanjkljivosti obeh skupin zdravil.

Zaviralci konvertaze

Mehanizem delovanja

- zaviralci konvertaze zavirajo delovanje angiotenzinske konvertaze. Zato iz angiotenzina I nastaja manj angiotenzina II. Ker je angiotenzin II močan vazokonstriktor, se arterije razširijo, krvni tlak pa se zniža;
- angiotenzinska konvertaza pospešuje razgrajevanje bradikinina. Če konvertazo zavremo, se količina bradikinina poveča, posledično se poveča tvorba prostaglandinov, kar dodatno znižuje krvni tlak;
- zaviralci konvertaze zmanjšujejo izločanje aldosterona;
- zaviralci konvertaze zmanjšujejo dejavnost simpatičnega živčnega sistema;
- zaviralci konvertaze zmanjšujejo tvorbo endotelina;
- zaviralci konvertaze izboljšujejo endotelno disfunkcijo.

Generična imena zdravil

- cilazapril,
- enalapril,
- kaptopril,
- lizinopril,
- perindopril,
- ramipril,
- trandolapril.

Učinek

Zaviralci konvertaze zmanjšujejo žilni upor.

Stranski učinki

- kašelj,
- bronhospazem,
- angioedem in anafilaksija,
- prekomerno znižanje krvnega tlaka ob prvem odmerku zdravila,
- poslabšanje delovanja ledvic,
- hiperkaliemija,
- hipoglikemija,
- motnje okusa,
- rdečica,
- levkopenija.

Kontraindikacije

- nosečnost,
- preobčutljivost za zdravilo,
- zožitev obeh ledvičnih arterij,
- hiperkaliemija.

Pomembne interakcije

- zaviralci konvertaze zmanjšujejo izločanje litija, zato ob sočasni uporabi koncentracija litija lahko poraste,
- zaviralci konvertaze zmanjšujejo izločanje kalija, zato kalij lahko poraste ob sočasni uporabi kalijevih nadomestkov in diuretikov, ki zadržujejo kalij.

Prednosti in pomanjkljivosti zaviralcev konvertaze

Prednosti

- učinkovito znižujejo krvni tlak,
- znižujejo kardiovaskularno umrljivost,
- ne zvišujejo maščob v krvi,
- ne zmanjšujejo odzivnosti na insulin,
- izboljšajo strukturne spremembe, ki jih povzroča hipertenzija na srcu in ožilju,
- delujejo nefroprotektivno,
- stranski učinki so redki,

Pomanjkljivosti

- mehanizem delovanja je nespecifičen,
- možni so življenjsko nevarni stranski učinki,
- kontraindicirani so med nosečnostjo,
- kontraindicirani so pri obojestranskem zoženju ledvične arterije ter pri stenozi ledvične arterije pri solitarni ledvici,

Zaviralci receptorjev angiotenzina II

Mehanizem delovanja

Zaviralci receptorjev angiotenzina II delujejo na končni stopnji renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Z vezavo na receptor preprečujejo delovanje angiotenzina II ne glede na to, kako je nastal (s posredovanjem konvertaze ali po alternativnih poteh).

Če se angiotenzin II veže na receptorje tipa AT₁, povzroči vazokonstrikcijo, povečano izločanje aldosterona, zadrževanje soli in vode v ledvicah in povečano dejavnost simpatičnega živčnega sistema. Zaviralci receptorjev angiotenzina II kompetitivno zavirajo te učinke angiotenzina II, zato se krvni tlak zniža. Ker zaviralci zasedejo receptorje, se angiotenzin II nanje ne more vezati, zato se njegova koncentracija zviša. Prebitek angiotenzina II se veže na receptorje tipa AT₂ in jih spodbuja. Ti receptorji zavirajo proliferacijo tkiva, zato zaviralci receptorjev angiotenzina II ščitijo pred preoblikovanjem srca in žil.

Generična imena zdravil

- irbesartan,
- losartan,
- valsartan,
- telmisartan.

Učinek

Zaviralci angiotenzinskih receptorjev zmanjšujejo žilni upor.

Stranski učinki

- omotica,
- hipotenzija,
- hiperkaliemija,
- angioedem,
- motnje okusa.

Kontraindikacije

- nosečnost,
- preobčutljivost na zdravilo,
- zožitev obeh ledvičnih arterij,
- hiperkaliemija.

Pomembne interakcije

Klinično pomembnega medsebojnega učinkovanja z drugimi zdravili niso ugotovili.

Prednosti in pomanjkljivosti zaviralcev receptorjev angiotenzina II

Prednosti

- bolniki jih zelo dobro prenašajo, saj je pogostnost stranskih učinkov enaka kot pri placebo (2),
- specifično zavirajo učinke angiotenzina II ne glede na to, kako nastane,
- ne zvišujejo maščob v krvi,
- izboljšajo strukturne spremembe, ki jih povzroča hipertenzija na srcu in ožilju,
- delujejo nefroprotektivno.

Pomanjkljivosti

- čeprav se posamezna zdravila iz te skupine glede hipotenzivnega učinka ne razlikujejo (3), v primerjavi z enalaprilom zaviralci angiotenzinskih receptorjev nekoliko manj znižujejo krvni tlak (4),
- v uporabi so kratek čas, zato izkušnje z njimi še niso velike,
- kontraindicirani so med nosečnostjo.

Literatura

1. Ann. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999, 17: 151-183.
2. Goldberg AI, Dunay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-795.
3. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, Bunt AMG: Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000; 13: 418-426.
4. Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996; 14: 1147-1151.

PREDPISOVANJE KARDIOVASKULARNIH ZDRAVIL V SLOVENIJI

Jurij Fürst

Oddelek za zdravila, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije,
Miklošičeva 24, 1507 Ljubljana

Izveček. V obdobju 1992-98 se je poraba kardiovaskularnih zdravil (KVZ) zvišala za 80%. Po podskupinah vodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze (57,8 DDD), kalcijevi antagonisti (31,7 DDD) in organski nitrati (16,5 DDD). Glede na tuje podatke najbolj izstopa bistveno preskromno predpisovanje diuretikov, zaviralcev beta receptorjev ter previsoka poraba perifernih vazodilatatorjev in zaviralcev alfa adrenergičnih receptorjev.

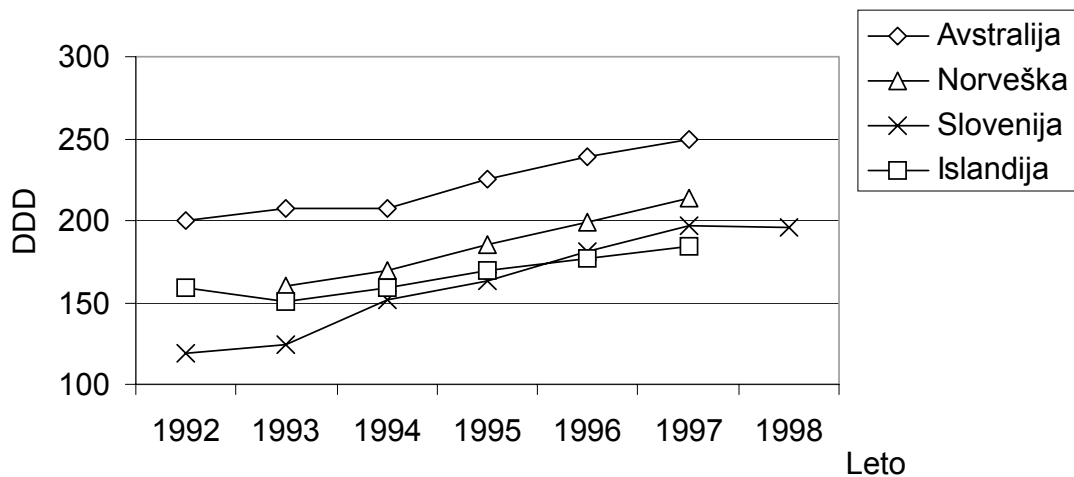
Uvod

KVZ imajo v Sloveniji največji delež tako po številu predpisanih receptov kot po njihovi vrednosti. V letu 1999 so predstavljala 18% vseh receptov in 26% vseh izdatkov za zdravila. Med prvimi 10. substancami, razvrščenimi po vrednosti, jih je kar 5 iz skupine C (1). Slovenski podatki izvirajo iz Avtomatske obdelave receptov, tisti iz drugih državah pa iz podatkovne baze držav OECD in skandinavske literature (2-4). Vse mednarodne primerjave so narejene za leto 1997, saj je to zadnje leto, ko je moč dobiti natančnejše podatke za več držav. Rezultati so podani v definiranih dnevni odmerkih (DDD) na tisoč prebivalcev na dan. DDD je farmakoekonomska enota, ki je določena kot povprečni odmerek zdravila za zdravljenje kronične bolezni odraslega človeka. Pove, koliko prebivalcev na tisoč se vsakodnevno zdravi z določenim zdravilom.

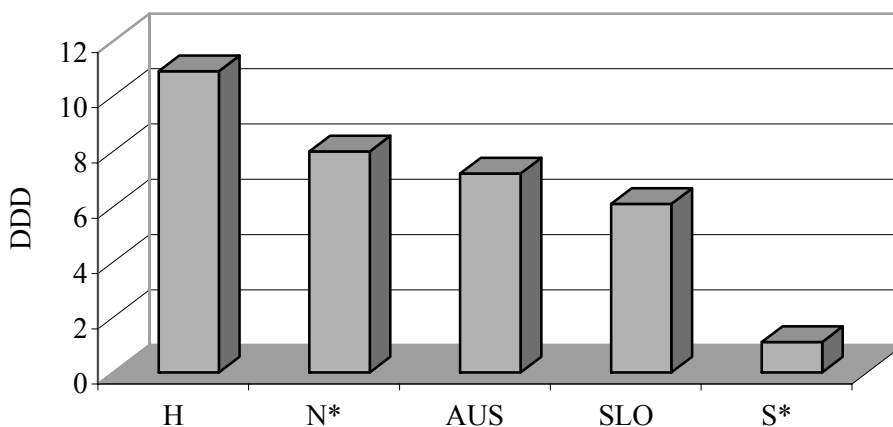
Poraba zdravil

V obdobju 1992-98 beležimo velik porast predpisovanja, kar za 80% (slika 1). Do najvišjega porasta je prišlo 1994. leta, ko je poraba narasla za 21%. Trend naraščanja se je kasneje upočasnil. Po porabi KVZ smo se že približali najrazvitejšim državam. Glede na to, da imajo skandinavske države vključeno tudi hospitalno porabo, pa vsaj nekatere verjetno že presegamo (slika 2).

Tabela 1 prikazuje deleže podskupin KVZ v letih 1992 in 1998. Opazimo lahko velike premike predpisovanja. 1992. so imeli pripravki z delovanjem na renin-



Slika 1. Poraba kardiovaskularnih zdravil v definiranih dnevni odmerkih (DDD) na 1000 prebivalcev na dan v letih 1992-98. Pri Norveški in Islandiji so vključena tudi hospitalna zdravila.



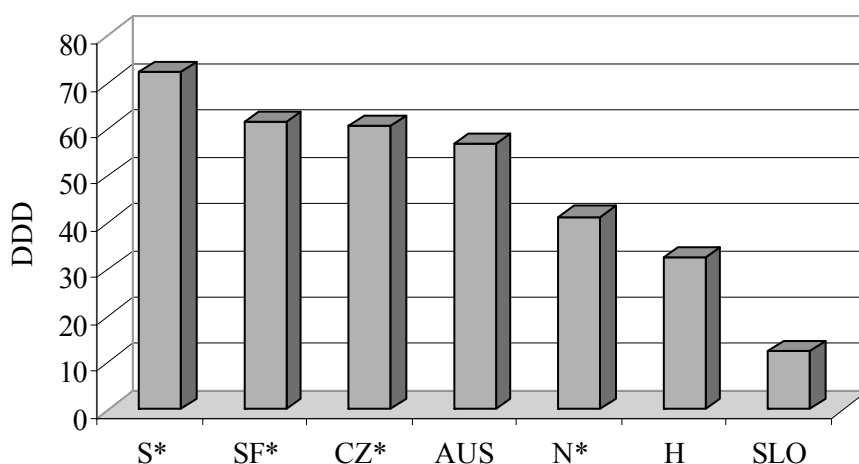
Slika 2. Poraba antihipertenzivov 1. 1997 v DDD/1000 prebivalcev na dan. AUS – Avstralija; H – Madžarska; N – Norveška; S – Švedska; SLO – Slovenija. * - vključena hospitalna poraba.

angiotenzinski sistem kot najmočnejša skupina 29-odstotni delež, 1998. leta pa že kar 40-odstotnega.

Skupina antihipertenzivov zajema zaviralce alfa adrenergičnih receptorjev (prazosin, doksazosin in terazosin), metildopo in sestavljene pripravke z rezerpinom. Njena struktura se je ob majhnem zvišanju porabe zelo spremenila. S prerazvrstitvijo Brinerdina in Sinepresa na negativno (N) listo so vodilno vlogo so prevzeli zaviralci alfa adrenergičnih receptorjev, predvsem doksazosin in v manjši meri terazosin. Zaradi visoke cene predstavljata kljub majhnemu deležu v DDD visok delež v porabi sredstev, saj je doksazosin na 10. mestu po

Tabela 1. Struktura porabe kardiovaskularnih zdravil po skupinah izražena v odstotkih v letih 1992 in 1998.

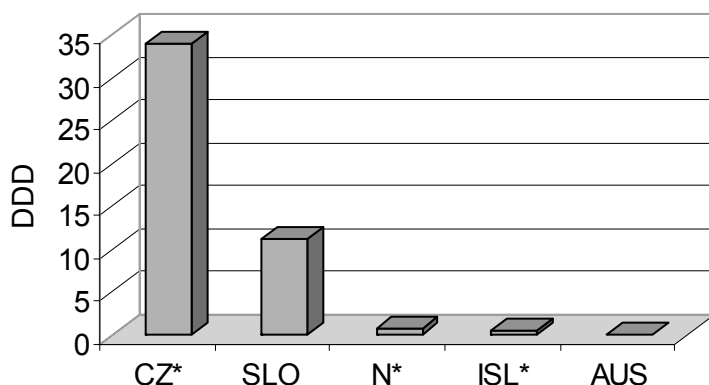
ATC	Skupina	1992	1998
C01	Pripravki za zdravljenje bolezni srca	12,8	14,2
C02	Antihipertenzivi	7,4	4,3
C03	Diuretiki	11,5	7,4
C04	Periferni vazodilatatorji	6	5,3
C07	Zaviralci receptorjev beta	9	7
C08	Kalcijevi antagonisti	21,5	17,3
C09	Pripravki z delovanjem na RAS	28,9	40
C10	Preparati za zniževanje lipidov	2,9	4,4



Slika 3. Poraba diuretikov l. 1997 v DDD/1000 prebivalcev na dan. AUS – Avstralija; CZ – Češka; H – Madžarska; N – Norveška; S – Švedska; SF – Finska; SLO – Slovenija. * - vključena hospitalna poraba.

vrednosti l. 1999 (1). Slovenska poraba se lahko primerja z avstralsko in norveško ter močno presega Dansko in Švedsko. Smiselno bi jo bilo natančneje analizirati glede na indikacije in sprejeti ustrezne smernice za predpisovanje. Tem bolj, ker je ALLHAT študija dokazala, da doksazosin v nasprotju s klortalidonom povečuje tveganje za kardiovaskularne zaplete določenih skupin hipertenzivnih bolnikov (5). Torej obstajajo poleg visoke cene predvsem strokovni razlogi za "rezervni status" alfa adrenergičnih blokatorjev.

Predpisovanje diuretikov kot samostojnih preparatov se znižuje. Furosemid predstavlja 1998. l. 74% porabe, kombinacija hidroklorotiazida z amiloridom pa 26%. Poraba indapamida, klortalidona, triamterena in spironolaktona je zanemarljiva. Primerjava z drugimi državami kaže izjemno nizke podatke za Slovenijo (slika 3). Zdi se, da bi bilo smiselno predpisovati bistveno več tistih,

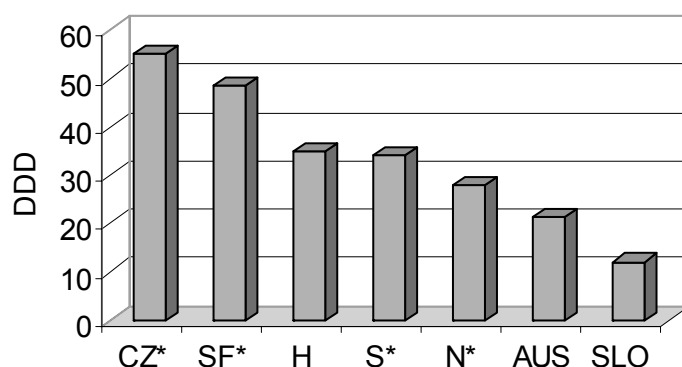


Slika 4. Poraba perifernih vazodilatatorjev v DDD/1000 prebivalcev na dan. AUS – Avstralija; CZ – Češka; ISL – Islandija; N – Norveška; SLO – Slovenija; * - vključena hospitalna poraba.

ki so sedaj najbolj zapostavljeni (predvsem klortalidon), seveda za zdravljenje arterijske hipertenzije.

Glede na študije so predsodki o diuretikih neupravičeni. Hipertenzija sama, ne glede na to, s katerimi zdravili je zdravljena, povečuje verjetnost nastanka diabetesa (6). Diuretiki imajo poleg beta blokatorjev najtrdnjše dokaze, da znižujejo tveganje hipertenzivnih bolnikov za kardiovaskularne zaplete oz. da podaljšujejo njihovo preživetje (7, 8). Nevarnost obstaja le pri zdravljenju z visokimi dozami tiazidov (preko 25 mg hidroklorotiazida dnevno) in to zaradi hipokaliemije. Takšnega preparata v Sloveniji sploh nimamo (naš hidroklorotiazid vsebuje ohranjevalec kalija amilorid). Klortalidon je referenčni preparat v številnih študijah, ki nastopa terapevtsko enakovredno z najnovejšimi zdravili.

V skupino perifernih vazodilatatorjev sodita pentoksifilin in nicergolin. Za področje hipertenzije nista pomembni, vendar ju omenjam zaradi pogostega predpisovanja brez jasnih indikacij. Poraba nicergolina je bistveno upadla, ko je bil 1998. prerazvrščen na negativno listo. Tudi predpisovanje pentoksifilina je širše, kot svetuje z dokazi podprta medicina. Indikacije obsegajo namreč le periferno arterijsko okluzivno bolezen ter v določenih primerih prekrvavitvene motnje pri diabetesu (9). Slika 4 domneve o nerazumno visokem predpisovanju v Sloveniji verjetno potrjuje, saj za preko 10 krat presega tisto na Norveškem in Islandiji. Pentoksifilin je namreč s 17. mestom in vrednostjo preko 500 milijonov tolarjev v letu 1999 eno najpogosteje predpisanih zdravil v Sloveniji (5).

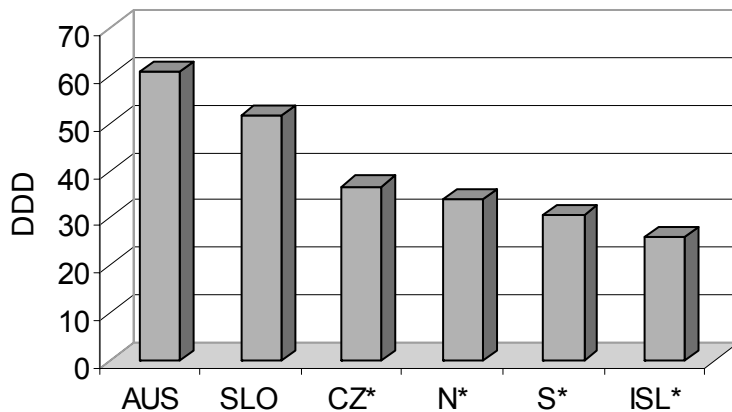


Slika 5. Poraba zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev v DDD/1000 prebivalcev na dan. AUS – Avstralija; CZ – Češka; H – Madžarska; N – Norveška; S – Švedska; SF – Finska; SLO – Slovenija. * - vključena hospitalna poraba.

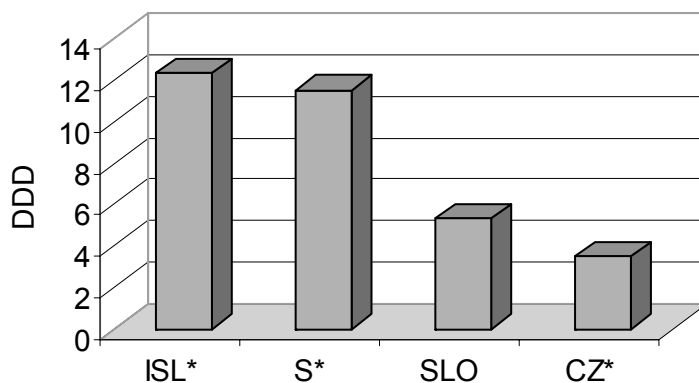
Zaviralci beta adrenergičnih receptorjev so v Sloveniji skromno zastopana, a izjemno pomembna skupina KVZ. Delež porabe je celo padel (tabela 1). V strukturi vodi metoprolol z 52% porabe, atenolol in pindolol s klopamidom pa imata po 19 odstotni delež. Prenizko porabo dokazuje primerjava z državami, ki slovijo po vzornem predpisovanju in presegajo slovensko do 3-krat (slika 5). Pozabljamo, da so beta blokatorji še vedno zdravila izbora pri zdravljenju arterijske hipertenzije, motenj ritma, koronarne srčne bolezni z angino pectoris in po miokardnem infarktu, v zadnjih letih pa se uveljavljajo tudi pri zdravljenju zastojne srčne odpovedi. V vseh shemah zdravljenja hipertenzije sodijo poleg diuretikov med zdravila prvega izbora (10).

Predpisovanje kalcijevih antagonistov se je povečalo za polovico, vendar jim je delež vseeno padel z 21 na 17% (tabela 1). Zvišanje porabe je šlo predvsem na račun amlodipina, ki ima 1998. l. 41-odstotni delež porabe. Predpisovanje nifedipina (36% delež) in verapamila (13% delež) je nekoliko upadlo. Glede na enako ceno DDD bi morali preiti s kratko delujočih na predpisovanje novih, dolgo delujočih pripravkov nifedipina in verapamila, ki še ne prevladujejo. Slovenija se po porabi uvršča v povprečje drugih držav.

Med pripravki, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, so zaviralci angiotenzinske konvertaze Sloveniji vodilni antihipertenzivi. To dokazujejo podatki o njihovem deležu, ki je bil največji že 1992. z 29%, nato pa je le še naraščal do izjemnih 40% 1998. (tabela 1). Olivin 20×10 mg je vodilno zdravilo po deležu sredstev od 1992-98., enalapril pa vodilna učinkovina (1).



Slika 6. Poraba čistih zaviralcev konvertaze v DDD/1000 prebivalcev na dan. AUS – Avstralija; CZ – Češka; ISL – Islandija; N – Norveška; S – Švedska; SLO – Slovenija; * - vključena hospitalna poraba.



Slika 7. Poraba statinov v DDD/1000 prebivalcev na dan. CZ – Češka; ISL – Islandija; S – Švedska; SLO – Slovenija; * - vključena hospitalna poraba.

Njena vrednost je bila 1999. 2,8 milijarde tolarjev. Sestavljeni preparati s hidroklorotiazidom predstavljajo 19 odstotni delež porabe v skupini. Od ostalih učinkovin sta zanimiva le še trandolapril in losartan z 2,5% deležem. Zaviralci angiotenzinskih receptorjev predstavljajo le rezervno možnost za tiste bolnike, ki nujno potrebujejo zaviralce konvertaze, pa imajo stranske učinke (kašelj, angioedem). Širše predpisovanje bi bilo zaradi pomanjkanja dolgoročnih študij in višje cene nerazumno. Losartan se je kljub omejitvi predpisovanja močno uveljavil (460 milijonov tolarjev 1999., 22. mesto) (1). Primerjava z drugimi državami je možna le za čiste zaviralce konvertaze brez sestavljenih preparatov in sartanov (slika 6). V Sloveniji je poraba za tretjino višja kot v Skandinaviji in je podobna kot v Avstraliji.

Tabela 2. Cena zdravljenja z antihipertenzivi za 1 leto glede na maloprodajne cene junija 2000 z DDV in lekarniškimi storitvami v SIT.

Zdravilo/Skupina	Cena
Alfa adrenergični blokatorji	28.774 – 75.458
Beta blokatorji	7.324 – 97.840
Blokatorji angiotenzinskih receptorjev	60.000 – 120.000
Centralni antiadrenergiki	28.774 – 75.458
Diuretiki	3.713 – 23.554
Kalcijevi antagonisti	18.195 – 73. 573
Rezerpin s kombinacijami	12.066 – 13.256
Zaviralci angiotenzinske konvertaze	28.835 – 57.706

C10 - Pripravki za zniževanje serumskih lipidov

Skupina hipolipemikov je bila 1992. l. najmanjša s 3% celokupne porabe, vendar je v opazovanem obdobju predpisovanje poraslo kar za 2,7 krat, tako da je že prehitela skupino antihipertenzivov (tabela 1). Glede na vrednost pa je pomen te skupine vse večji, saj je bil simvastatin l. 1999 z 1,2 milijarde tolarji na 3. mestu (1). Predpisovanje v večini držav močno narašča. Poraba se je povečala od 2,8 krat (Avstralija), 4,8 krat (Švedska) do 9,6 krat (Češka). V Sloveniji prevladujejo s 77% porabe statini (slika 7), 23% delež imajo fibrati.

Cena zdravljenja hipertenzije z zdravili

Razpon cene zdravljenja hipertenzije z različnimi zdravili v enem letu je zelo velik (tabela 2). Podatki v tabeli 2 so izračunani iz maloprodajnih cen (z DDV) in okvirno ceno lekarniških storitev. Seveda pa niso všteti stroški morebitnih laboratorijskih in drugih preiskav. V kolikor so odmerki v območju priporočenih, so dodatne preiskave zaradi zdravil samih le redko potrebne.

Sklep

Vzorec predpisovanja KVZ se v Sloveniji močno razlikuje od tistega v primerjanih državah. Enalapril je vodilno slovensko antihipertenzivno zdravilo. Poraba diuretikov (zlasti klortalidona) je bistveno prenizka, prav tako poraba beta blokatorjev. Dejstvo je, da imata ti dve skupini najtrdnejše dokaze za dolgoročno izboljšanje prognoze hipertenzivnih bolnikov. Slovenska poraba

zaviralcev alfa adrenergičnih receptorjev je bistveno višja kot skandinavska, kar ob visoki ceni govori za neracionalnost. Zaradi novih študij pa moramo imeti tudi strokovne zadržke. Tudi poraba pentoksifilina je v Sloveniji pretirana. Omeniti velja še nesteroidna protivnetna zdravila, ki lahko zaradi pojava rezistence zvišujejo porabo antihipertenzivov. Za bolnike s hipertenzijo je analgetik prvega izbora za širok spekter bolečin (vključno z revmatoidnim artritismom in osteoartritismom) paracetamol, ki je tudi bistveno varnejši in ne povzroča rezistence na antihipertenzive.

Literatura

1. Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil na recept v letu 1999. Racionalna farmakoterapija 2000; 4: 4-7.
2. OECD, CREDES: OECD Health data 99. A comparative analysis of 29 countries.
3. Anon. Svensk läkemedelsstatistik 1998. Stockholm: Apoteket AB, 1999.
4. Anon. Nordic Statistics on Medicines 1993 - 1995. Uppsala: Nordic Council on Medicines, 1996.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967-75.
6. Gress TW et al. Hypertension and antihypertensive therapy as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342: 905-12.
7. Anon. Antihypertensive drugs. Prescr Intern 1999; 8(41): 90-95.
8. Anon. JNC VI. Arch Intern Med 1997; 157: 2413.
9. Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill 1996: 676-7.
10. Dickerson JEC et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. Lancet 1999; 353: 2008-13.

VRSTE IN NAČRTOVANJE KLINIČNIH RAZISKAV O UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ZDRAVLJENJA HIPERTENZIJE Z ZDRAVILI

Jurij Petrin

Bristol-Myers Squibb, Pharmaceutical Research Institute, Princeton, NY, USA

Izveček. Razvoj novega zdravila traja povprečno 10-15 let in stane približno 500 milijonov dolarjev. Najpomembnejši del razvoja je klinični del, kjer sponzor v desetinah različnih študij na več tisoč bolnikih po celem svetu preverja učinkovitost in varnost bodočega zdravila. V prispevku je predstavljen proces, ki pripelje do uspešne registracije zdravila. Pri tem je najvažneje, da zdravilu dokažemo učinkovitost in varnost ter njegovo prednost pred obstoječimi zdravili, ob upoštevanju vseh etičnih pomislekov pri vključevanju zdravih prostovoljcev in bolnikov v klinične raziskave. Nekoliko natančneje pa so opisani postopki za razvoj novega zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije.

Uvod

Veliko večino novih zdravil danes odkrijejo v laboratorijih velikih farmacevtskih multinacionalk. V zadnjem času se pri raziskovanju molekul s potencialom za novo zdravilo uporabljajo izredno dragi kompjuterizirani sistemi, ki so sposobni dnevno pregledati po več tisoč molekul; nobena druga ustanova na svetu - vključno z največjimi univerzami - ni sposobna voditi tako zahtevnega in predvsem izredno dragega pogona. Vsako obetavno molekulo kasneje znanstveniki poskusijo sintetizirati in jo vključiti v niz laboratorijskih in kasneje živalskih poskusov. Pri tem velika večina substanc odpade z seznama potencialnih novih zdravil iz različnih kemijsko-fizikalno-toksikoloških vzrokov. Na več tisoč substanc, ki pridejo iz bazičnega raziskovalnega pogona, pride v klinični program le 10 substanc, in le ena pride na trg po 10-15 letih kot registrirano zdravilo.

Zaradi takega osipa je izredno pomembno, da vsako obetavno substanco preverimo čim bolj natančno in o njej izvemo čim več podatkov, ki nam bodo kasneje omogočili pravilno in varno uporabo zdravila. Tu mislim predvsem na pravilno dozo v zelenih indikacijah, populacijo, ki ji bo zdravilo koristilo, sopojava zdravila, interakcije z drugimi zdravili, itd. Te podatke lahko

pridobimo samo z raziskavami na bolnikih, ki jim bo zdravilo v prihodnje namenjeno. V zadnjih letih so se klinične raziskave zdravil spremenile v samostojno strokovno panogo, pod okriljem dobre klinične prakse (GCP – Good Clinical Practice) (1). Ta pravila, brez katerih si danes ne moremo zamisliti raziskav zdravil na ljudeh, so absolutni pogoj za varno izvajanje študij in se jih morajo držati tako sponzorji kot raziskovalci.

Poglejmo si nekatere najpomembnejše korake pri kliničnem razvoju novega zdravila:

- splošne faze razvoja,
- osnovni kriteriji pri načrtovanju kliničnih protokolov pod okriljem dobre klinične prakse,
- nekatere posebnosti pri razvoju novega zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije.

Faze kliničnih raziskav novega zdravila

Klinični razvoj zdravila poteka v štirih fazah – I, II, III, in IV (2). Faze niso vedno v strogem časovnem zaporedju, saj med izvajanjem kasnejših faz pogosto prihaja do dodatnih zgodnjih faz, ki poskušajo odgovoriti na dodatna vprašanja, ki se zastavijo med razvojem. Poglejmo tipične korake:

Faza I (Farmakološke študije na človeku)

Pomemben korak je ti. First in Man študija, ko substanco prvič prejme človek, običajno zdrav prostovoljec. Bolnike se pri teh študijah uporablja zelo redko – običajno le pri zdravilih, ki so pričakovano preveč toksična za zdrave prostovoljce, npr. raziskave novega citostatika. Značilno je, da tako zdravilo že od začetka testiramo na bolnikih, ki imajo neozdravljivo ciljano bolezen, pri katerih so bile izčrpane možnosti zdravljenja (npr. rakavi bolniki).

Serijski protokoli v fazi I poskušajo preveriti najprej začetno varnost in toleranco do zdravila (enkratna doza-multipla doza), osnovno farmakokinetiko zdravila (ADME – Absorpcija, Distribucija, Metabolizem, Ekskrecija) – v tej fazi predvsem potencialno akumulacijo zdravila v telesu, kasneje pa tudi interakcije z drugimi zdravili, vplive hrane na absorpcijo pri oralni terapiji, uporabo v ledvični in/ali jetrni odpovedi, obnašanje zdravila pri starejših ljudeh, otrocih, ženskah, različnih rasah, itd. Hkrati pa se v fazi I začnejo že tudi farmakodinamske raziskave, ki poskušajo ugotoviti farmakološke učinke

zdravila pri različnih koncentracijah v krvi (npr. vpliv na krvni tlak, na krvni sladkor, na nivo holesterola, na frekvenco srca, itd.).

Faza II (Terapevtske eksploratorne študije)

Glavni cilj te faze je preveriti, kako se podatki iz faze I obnašajo na bolnikih, ki imajo bolezen, na katero naj bi raziskovano zdravilo vplivalo. Tipično študije v tej fazi delamo na relativno homogeni populaciji, s strogimi kriteriji za vključevanje in izključevanje v preiskavo, z zelo strogim in natančnim nadzorom bolnikov. Zelo pomemben cilj je najti dozo in način aplikacije zdravila, ki ju bomo kasneje preverili na tisočih bolnikov v fazi III. Sekundarni cilji faze II so tudi ocena potencialnih končnih ciljev raziskave, istočasna vloga novega zdravila z drugimi, že obstoječimi zdravili, in pa ocena aktivnosti v raznih tarčnih populacijah (npr. blaga bolezen v primerjavi s hudo obliko bolezni).

Faza III (Terapevtske potrditvene študije)

Glavni cilj te faze, ki je hkrati najdražja in najdaljša, je prikazati ali potrditi, da je novo zdravilo v nameravani populaciji in indikaciji varno in učinkovito v dozi in z načinom predpisovanja, kot ga preizkušamo.

Desetine študij v tej fazi poskuša najti odgovore predvsem na vprašanja, kot so vpliv doze na klinični odgovor, uporaba zdravila v slabše kontroliranih razmerah in populacijah, v različnih fazah bolezni, ter v kombinaciji z drugimi zdravili. Ravno tako poskušamo ugotoviti, kako zdravilo vpliva na ljudi pri dolgotrajni uporabi, ali pa v različnih etničnih populacijah.

Faza IV (Terapevtska uporaba)

Ta zadnja faza nastopi po prvi odobritvi zdravila na enem od glavnih trgov (običajno ZDA ali EU), kjer lokalna regulatorna avtoriteta (FDA, EMEA) izredno natančno preveri vse podatke, ki jih je sponzor zbral o zdravilu v obširnem dosjeju. Zdravilo takrat pride v dnevno uporabo in študije v fazi IV potekajo v odobreni dozi in v odobrenih indikacijah. Študije morajo imeti veljavne znanstvene razloge in ne spadajo v ti. marketinške študije (neuradno faza V), ki jih sponzorji delajo, da bi zdravnikom predstavili novi proizvod. Faza IV poskuša testirati zdravilo v dnevni uporabi in najti podatke o interakcijah zdravil, raznih varnostnih vprašanjih (kako se zdravilo obnaša pri vsakodnevni uporabi, izven kontroliranih pogojev), podatke o obolevnosti in umrljivosti, sem pa spadajo tudi razne epidemiološke študije.

Vzporedno s temi značilnimi fazami pa – običajno nekoliko kasneje v razvoju – potekajo tudi bolj usmerjene študije, glede na pričakovano uporabnost bodočega zdravila – npr. študije v nosečnosti, pri dojenju, v pediatrični populaciji, itd.

Osnovni kriteriji pri načrtovanju kliničnih protokolov pod okriljem dobre klinične prakse

Ne glede na fazo razvoja, vrsto zdravila, indikacijsko področje, itd. veljajo pri načrtovanju in izvajanju kliničnih raziskav osnovni principi, ki so skupni za vse. Načela dobre klinične prakse so pri tem absolutno pravilo in zahteva.

Cilji raziskave

Vsak protokol mora natančno in vnaprej razložiti cilje študije – kaj naj študija prikaže in kako se bodo rezultati vrednotili. Retrospektivni ali anekdotični rezultati pri razvoju zdravil ne pridejo v poštev. Cilji študije so lahko primarni (klinično pomemben efekt – npr. ozdravljena pljučnica, prekinjena aritmija, zaceljen ulkus) in/ali sekundarni (drugi efekti zdravila – npr. vpliv diuretika na krvni sladkor), ali celo nadomestni (ne merijo kliničnega izboljšanja neposredno – npr. znižanje krvnega tlaka v mm Hg, znižanje nivoja holesterola, ipd.). V primerih, kjer je težko ali nemogoče testirati resnični klinični efekt (npr. znižanje smrtnosti pri ureditvi hipertenzije), lahko nadomestni cilj služi kot primarni (znižanje krvnega tlaka za določeno število mm Hg). Dokončna analiza pridobljenih podatkov bo te cilje dosegla, ali pa ne.

Načrt raziskave

Natančen načrt raziskave je najpomembnejši del. Avtorji morajo vnaprej natančno definirati način raziskave (paralelni ali cross-over design, naraščajoča doza, fiksirana doza, itd.). Določiti je potrebno primerno kontrolno skupino, da bo možno rezultate, pridobljene z novim zdravilom, ustrezno tolmačiti. Število preiskovancev mora biti dovolj veliko, da bodo rezultati statistično značilni. Opisati je potrebno kriterije za vključitev in izključitev preiskovancev, načrtovati in opisati je potrebno metode monitoriziranja sopojavov, ustrezne postopke za sledenje (follow-up) preiskovancev, ki so iz kakršnegakoli razloga predčasno zapustili študijo, itd.

Razložiti je potrebno tudi vse ukrepe, da preiskava poteka nemoteno in nepristransko (slepost študije, randomizacija, pravilno in točno jemanje

zdravila). Predvideti je potrebno pogoje za predčasno prekinitve študije, kot tudi postopke za analiziranje rezultatov in pripravo poročila.

Izbira kontrolne skupine v kliničnih študijah

Če želimo podatke, pridobljene z dragimi in zamudnimi kliničnimi raziskavami, ustrezno tolmačiti, je potrebno zagotoviti stroga pravila, ki nam bodo omogočila razlikovati med efekti zdravila v primerjavi z dogodki, ki niso posledica aktivnosti zdravila (npr. težave zaradi bolezni same). To dosežemo s pravilno in vnaprejšnjo izbiro kontrolne skupine (3).

Kontrolna skupina je del iste populacije v isti študiji. Način raziskave je definiran vnaprej, osebki populacije pa so primerljivi v vsem, razen v načinu zdravljenja. To dosežemo z randomizacijo (naključna delitev sicer enotne populacije v podskupine) in uvedbo ene od slepih metod (enojno, dvojno).

Vrste kontrol so različne, za njih pa se odločamo predvsem glede na cilje študije, vrsto zdravila, ter vrsto in stopnjo bolezni. Praviloma je kontrolna skupina vključena v preiskavo sočasno z aktivnim zdravilom. Kontrola ima lahko lastno aktivnost (drugo zdravilo), ali pa je inertno (placebo). Kontrola je lahko tudi skupina, ki ne prejema nobene terapije, ali pa podobna terapija z drugačno dozo ali celo aplikacijo. Seveda je pri tej zadnji varianti običajno zelo težko ali celo nemogoče zaslepiti preiskavo (npr. primerjava oralne aplikacije zdravila z intramuskularno injekcijo; oralna citostatska terapija v primerjavi z radioterapijo, itd.).

Vloga placeba kot kontrolne skupine

Posebno problematična je lahko uporaba placeba (4). Ker je placebo po definiciji inertna substanca (ali metoda), je potrebno paziti, kateri bolnik ga lahko prejema brez nevarnosti za poslabšanje zdravja. Hkrati pa ima placebo pogosto nepogrešljivo vlogo za natančno določevanje efektov raziskovanega zdravila, zato je danes njegova uporaba pomembna in ustrezno kontrolirana.

Prva znana uporaba placeba v klinični študiji sega v leto 1916, ko je Macht injiciral fiziološko raztopino kot kontrolo injekciji morfija (5). Prvi znani primer resnično potrebne uporabe dvojno slepe metode z uporabo placeba pa sega v petdeseta leta. Takrat se je za kratek čas uveljavila bilateralna ligatura interne arterije mamarije v terapiji angine pectoris. Rezultati so bili zelo dobri in zdravniki so verjeli, da je mehanizem povečan pretok krvi skozi kolaterale

koronarnega žilja, proksimalno od ligacije. Dve dvojno slepi študiji, kontrolirani s placebo (parasternalna incizija kože brez ligature) na vsega skupaj 35 pacientih sta terapijo postavili na laž. Ta primer med drugim tudi priča, da je placebo lahko zelo etična metoda, saj prepreči apliciranje neuporabne (in zato nevarne) terapije velikemu številu bolnikov.

Raziskovalec ima pri klinični raziskavi zdravila dve pomembni nalogi: znanstveno in etično. Seveda mu etična vloga nalaga, da individualnega bolnika ne bo nikoli izpostavil nepotrebni nevarnosti neznane terapije; po drugi strani pa bi bilo neetično, če bi bil kot raziskovalec sodelavec študije, ki bo "odkrivala" nejasne in nepopolne znanstvene rezultate. Z drugimi besedami, placebo kontrolirane študije so pogosto edini način, da preprečimo neučinkovitim načinom terapije (zdravila, posegi), da bi se udomačili v vsakodnevni klinični praksi.

Placebo terapija tako pride v poštev v primerih, ko za raziskovano bolezen ni nobenega znanega zdravila, ali pa so bile vse znane možnosti zdravljenja že izčrpane. Lahko pa placebo brez težav uporabimo tudi takrat, ko kratkotrajna uvedba neaktivne terapije ne bo pustila nobene posledice na zdravju preiskovanca.

Placebo je seveda absolutno neprimeren način pri življenje-ogrožujočih stanjih, kjer obstaja vsaj delno učinkovita terapija. Treba pa je biti previden tudi pri tem. Leta je veljalo, da agresivna medikamentozna supresija srčnih aritmij po infarktu prepreči nenadno smrt. CAST študije (in po njih še nekatere druge) pa so to dejstvo ovrgele, saj je bila smrtnost v aktivni skupini večja kot v placebo skupini.

Seveda pa je zelo pomembno, da je potencialni preiskovanec seznanjen s tem, da bo v raziskavi, če bo vanjo vključen, lahko prišel v placebo skupino. Dobra klinična praksa zahteva podpisan pristanek bolnika (informed consent) po tem, ko mu je raziskovalec razložil vse podrobnosti v zvezi z raziskavo in mu tudi odgovoril na vsa vprašanja. Ravno tako lahko preiskovanec svoj pristanek kadarkoli umakne in študijo zapusti. Etična komisija, zadolžena za nadzor določene študije, pred začetkom vključevanja bolnikov pristanek bolnika natančno pregleda in se mora z njim strinjati. Pri dosledni uporabi teh in drugih pravil dobre klinične prakse so tako pravice bolnika maksimalno spoštovane in zaščitene.

Posebnosti pri razvoju novega zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije

Cilj zdravljenja hipertenzije je preprečiti obolevnost in smrtnost zaradi komplikacij dolgoletne hipertenzije. Pri razvoju novega zdravila za zdravljenje hipertenzije je tak klinični efekt praktično nemogoče dočakati, zato je znižanje krvnega tlaka v milimetrih Hg prepoznan nadomestni končni cilj, na podlagi katerega regulatorne agencije odobrijo novo zdravilo za zdravljenje hipertenzije. Nadaljnje študije v fazi IV kasneje poskušajo zbrati podatke tudi o vplivu novega zdravila na splošno in kardiovaskularno obolevnost in smrtnost.

Veljavna evropska navodila za raziskovanje antihipertenzivov (6) določajo, da se je krvni tlak normaliziral, če je po zdravljenju SKT <140 mm Hg in DKT <90 mm Hg; pozitiven rezultat je tudi znižanje SKT za 20 in DKT za 10 mm Hg od izhodiščne vrednosti. Predpisani so načini merjenja (Korotkov V), kalibriran sfingomanometer (aneroid ni priporočljiv), ustrezna velikost manšete, uporaba ABPM, itd.

Zaradi narave bolezni mora sponzor preiskati delovanje novega zdravila tudi v populaciji, ki za raziskave ni običajna, je pa pomembna za praktično uporabo antihipertenzivnega zdravila. Tako je potrebno vključiti bolnike obeh spolov, starejše od 75 let, bolnike z istočasnimi drugimi boleznimi (diabetes, hiperlipidemije), ter bolnike z istočasno prizadetostjo tarčnih organov.

Običajno študije potekajo na bolnikih z blago esencialno hipertenzijo. Dejstvo, da so taki bolniki pogosto nezdravljeni, ali pa jim zdravljenje sprva začnemo z nemedikamentoznim pristopom, omogoča etično uporabo kontrolne skupine s placebom. Placebo učinek pri teh bolnikih je zelo močan in pogosto jim nemedikamentozni pristop zvišane vrednosti krvnega tlaka popolnoma uredi. To torej pomeni, da je marsikateri bolnik z blago hipertenzijo prehitro in premočno zdravljen z zdravili, kar prinaša cel kup možnosti za komplikacije. Edini način, da to ugotovimo je, da bolnike z ustrezno dobo izpiranja (wash-outom) sprva sploh diagnosticiramo, da imajo res hipertenzijo. Ker so pri blagih bolnikih s hipertenzijo znižanja krvnega tlaka z zdravilom običajno majhna (nekaj mm Hg), nam sočasna uporaba placeba omogoča, da pravilno ocenimo pomen novega zdravila v praksi. Pogosto se bo zgodilo, da so vrednosti po aktivni terapiji primerljive z vrednostmi po placebu in torej to novo zdravilo nima pomena v klinični praksi.

Placebo lahko uporabimo tudi pri bolnikih s hipertenzijo z višjimi vrednostmi tlaka. Običajno pri teh bolnikih dodamo placebo in raziskovano zdravilo na že obstoječ regiment zdravil kot "add-on".

Bolnike z drugimi vrstami hipertenzije (sekundarne, izolirana sistolična hipertenzija) vključujemo v študije le, če nameravamo novo zdravilo indicirati prav za te posebne indikacije.

Študije, ki preverjajo razmerje doza:odgovor (dose-response) so običajno paralelne, dvojno slepe, randomizirane, in kontrolirane s placebom ali pa kakšnim drugim kontrolnim zdravilom. V ZDA FDA absolutno zahteva primerjavo s placebom, še posebno pri hipertenziji. V Evropi je lahko kontrolna skupina tudi že odobreno zdravilo, vendar je pogosto primerjava pri majhnih učinkih na krvni tlak zelo težka. Vedno je pred vključitvijo potrebna wash-out perioda. Aktivna terapija mora trajati vsaj 3 mesece, včasih tudi 6 – 12 mesecev za določitev dolgotrajnega znižanja tlaka in razvoja ev. sopojavov. Ostale dolgotrajne efekte potem preverjajo študije v fazi IV.

Fiksne kombinacije novega antihipertenzivnega zdravila

V terapiji hipertenzije se pogosto uporabljajo fiksne kombinacije različnih zdravil. Tudi tu veljajo pravila, kako lahko sponzor dokaže, da je fiksna kombinacija res učinkovita in varna. Nujno je dokazati, da vsaka aktivna komponenta neodvisno pozitivno vpliva na znižanje krvnega tlaka, in pa, da sta njuna kombinacija in efekt aditivna, hkrati pa varna. Zelo pomembne so zgodnje študije za določevanje doze, še posebno, če je kombinacija precej močnejša od vsake posamezne komponente. Pri kombinaciji je tudi zelo pomembno, ali naj se uporablja kot prva ali kot druga linija terapije. Na splošno gledano kombinacije ne uporabljamo v prvi liniji terapije.

Najmanj ena večja klinična raziskava mora biti opravljena na bolnikih, pri katerih z monoterapijo ni bilo mogoče urediti krvnega tlaka. Na voljo sta dva glavna načina:

- dodana terapija (add-on): drugo zdravilo dodamo prvemu pri bolnikih, ki jim samo prvo zdravilo ni uspelo urediti krvnega tlaka. Pozitiven rezultat bo statistično signifikantno znižanje tlaka s kombinacijo zdravila, ob primerni varnosti in odsotnosti dodatnih sopojavov;

- paralelna primerjava fiksne kombinacije z eno in drugo monokomponento. Kot v prvem primeru bo močnejši učinek kombinacije na tlak ob sprejemljivi varnosti dokazal, da je učinek aditiven.

V redkih primerih bomo poskušali razviti kombinacijo zaradi boljše varnosti, ob enaki učinkovitosti. Tak primer je npr. fiksna kombinacija dveh diuretikov, kjer enega dodamo drugemu zaradi manjše kaliurije.

Zaključek

Razvoj medicine in farmacije v zadnjih letih je povzročil velikanski porast števila kliničnih raziskav zdravil. Razvoj genomike v zadnjih dveh letih pa obeta, da bomo v prihodnje pričala še večjemu številu raziskav, ker bodo raziskovalci lahko študirali tudi bolezni, za katera danes ni še nobenega zdravila. Največje regulatorne agencije - FDA v ZDA, EMEA v Londonu, MHW v Tokyju, TPP v Ottawi, in TGA v Canberri zahtevajo že pri prvi vlogi za registracijo zdravila podatke iz študij na več kot deset tisoč bolnikih. Ker ima vsaka od velikih farmacevtskih hiš, ki se ukvarja z razvojem zdravil, v vsakem trenutku nekaj deset substanc v eni od faz razvoja, lahko ugotovimo, da je trenutno vključenih v take raziskave več kot milijon ljudi po celem svetu.

Slovenija bo zaradi svoje majhnosti lahko igrala le skromno vlogo pri teh mega študijah. Kvaliteta medicine in resnost pri kliničnih raziskavah zdravil sta pa v preteklosti že pokazali, da je Slovenija zanimiva tudi za največje raziskovalne hiše. Izkušnje zdravnikov pri raziskovanju novih zdravil pozitivno vplivajo na njihovo medicinsko znanje, prav tako pa sodelovanje pri študijah omogoča hitrejši prodor najnovejših tehnologij in terapij v vsakodnevno klinično delo. Pomembni so tudi kontakti s prestižnimi univerzami po svetu, ki jih raziskovalci navežejo s sodelovanjem v multicentričnih projektih. Varnost preiskovancev je seveda prva zahteva vsake klinične raziskave. Trenutno veljavni predpisi, ki jih uporablja ves razviti svet, in pa strog nadzor nad izvajanjem preiskav so garancija, da bodo izvedene študije pomagale pri čimprejšnjem vstopu novih terapij v vsakodnevno delo, ob maksimalni zaščiti bolnikov.

Literatura

1. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonized Tripartite Guideline E6. ICH Secretariat, IFPMA, Geneva, May 1996.

2. General Considerations for Clinical trials. ICH Harmonized Tripartite Guideline E8. ICH Secretariat, IFPMA, Geneva, July 1997.
3. Choice of Control Group in Clinical Trials. ICH E10. Step 2, Draft Consensus Guideline. ICH Secretariat, IFPMA, Geneva, May 1999.
4. Temple R. Ethical and practical considerations in the use of placebo controls. In: D'Arcy PF, Harron DWG eds. Proceedings of The Fourth International Conference on Harmonization. Brussels 1997, 370-7.
5. De Deyn P. Ethical and scientific challenges of placebo control arms in clinical trials. Int J Pharm Med 2000; 14:149-57.
6. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Hypertension. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), London, November 1998.

Zanimive internetne strani:

ICH: <http://www.ifpma.org/ich1.html>

FDA: <http://www.fda.gov/>

EMA: http://www.eudra.org/en_home.htm