

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

**ZBORNİK**

Portorož, 30. november – 1. december 2006



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

**ZBORNİK**

Portorož, 30. november – 1. december 2006

XV. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo  
<http://www.hipertenzija.org>



SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO  
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

UPRAVNI ODBOR SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Predsednik: doc. dr. Rok Accetto, dr. med.  
Tajnik: mag. Primož Dolenc, dr. med.  
Blagajnik: mag. Barbara Salobir, dr. med.  
Člani: asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.  
Ljubica Gašparac, dr. med.  
Daroslav Ivaškovič, dr. med.  
prim. Borut Kolšek, dr. med.  
doc. dr. Jerica Maver, dr. med.  
Igor Praznik, dr. med.  
asist. Ksenija Tušek-Bunc, dr. med.  
† Marjana Ujčič-Navotnik, dr. med.  
mag. Leopold Zonik, dr. med.



<http://www.hipertenzija.org>

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



#### ORGANIZACIJSKI ODBOR

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.  
asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.  
mag. Primož Dolenc, dr. med.  
mag. Barabara Salobir, dr. med.

#### PROGRAMSKI ODBOR

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.  
prim. dr. Jurij Dobovišek, dr. med.

#### UREDNIK ZBORNIKA

mag. Primož Dolenc, dr. med.

#### GLAVNI SPONZORJI SREČANJA

Bayer Pharma d.o.o.  
Berlin – Chemie Menarini  
Pfizer Luxembourg SARL

#### SPONZORJI SREČANJA

Abbott laboratories d.o.o.  
AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji  
Sanofi-Aventis d.o.o.  
Belupo d.o.o.  
Boehringer Ingelheim Pharma, Podružnica Ljubljana  
Diafit d.o.o.  
GlaxoSmithKline d.o.o.  
Hoffmann-La Roche Ltd, Podružnica Ljubljana  
Krka d.d.  
Lek d.d.  
Merck d.o.o.  
MSD Merck Sharp & Dohme, Inovativna zdravila d.o.o.  
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji  
Pharma Swiss d.o.o.  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Servier Pharma d.o.o.  
Solvay Pharmaceuticals GmbH, Podružnica Ljubljana  
Schering – Plough Central East AG, Predstavništvo v Sloveniji

#### TISK

Tiskarna Pleško d.o.o., Ljubljana

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

# KAZALO

Program strokovnega sestanka .....	3
Abecedni seznam predavateljev .....	5
Seznam kratic .....	6
Neželjeni učinki »starejših« zdravil – diuretiki, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, centralno delujoča zdravila ( <i>Barbara Salobir</i> ) .....	7
Neželjeni učinki zdravil, ki delujejo na os renin-angiotenzin-aldosteron ( <i>Borut Kolšek</i> ) .....	15
Neželjeni učinki antagonistov kalcijevih kanalov, blokatorjev receptorjev alfa-1 in neposrednih vazodilatatorjev ( <i>Primož Dolenc</i> ).....	21
Neželjeni učinki najpogostejših kombinacij zdravil ( <i>Jana Brguljan-Hitij</i> ) .....	27
Hipertenzijski problemi pri bolnikih z nadomestnim zdravljenjem z dializo ( <i>Marko Malovrh</i> ).....	33
Mikroalbuminurija kot kazalec prizadetosti srčnožilnega sistema ( <i>Jelka Zaletel-Vrtovec</i> ) .....	41
Bolezni ščitnice in arterijska hipertenzija ( <i>Simona Gaberšček</i> ).....	47
Arterijska hipotenzija ( <i>Anton Grad</i> ).....	51
Kako nastanejo smernice? Klinične raziskave, z dokazi podprta medicina ( <i>Rok Accetto</i> ) .....	57
Ali so potrebne spremembe smernic za zdravljenje hipertenzije z zdravili? Za ( <i>Aleš Žemva</i> ) .....	65
Ali so potrebne spremembe smernic za zdravljenje hipertenzije z zdravili? Proti ( <i>Jurij Dobovišek</i> ) .....	71



# PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

*Četrtek, 30. november 2006*

## **Strokovni simpozij – »Highlights in Hypertension Therapy«**

- 17.00 Optimizing the treatment of hypertensive patients: moving beyond blood pressure to reduce cardiovascular risk (*Sverre Erik Kjeldsen*)
- 17.40 Blood pressure control in patients with hypertension: the role of lercanidipine (*Claudio Borghi*)
- 18.20 Angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers – a guideline approved combination? (*Peter Meredith*)
- 20.00 *Svečana večerja*

*Petek, 1. december 2006*

## **Neželeni učinki antihipertenzivnih zdravil**

- 8.00 *Registracija*
- 9.00 Uvod – Petnajstletnica Sekcije za arterijsko hipertenzijo (*Rok Accetto*)
- 9.20 Otvoritev (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 9.30 Neželeni učinki »starejših« zdravil – diuretiki, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, centralno delujoča zdravila (*Barbara Salobir*)
- 9.50 Neželeni učinki zdravil, ki delujejo na os renin-angiotenzin-aldosteron (*Borut Kolšek*)
- 10.10 Neželeni učinki antagonistov kalcijevih kanalov, blokatorjev receptorjev alfa-1 in neposrednih vazodilatatorjev (*Primož Dolenc*)
- 10.30 Neželeni učinki najpogostejših kombinacij zdravil (*Jana Brguljan-Hitij*)
- 10.50 Razpravljanje
- 11.10 *Premor*

*Petek, 1. december 2006 (nadaljevanje)*

### **Hipertenzija in tarčni organi**

- 11.30 Hipertenzijski problemi pri bolnikih z nadomestnim zdravljenjem z dializo (*Marko Malovrh*)
- 11.50 Mikroalbuminurija kot kazalec prizadetosti srčnožilnega sistema (*Jelka Zaletel-Vrtovec*)
- 12.10 Bolezni ščitnice in arterijska hipertenzija (*Simona Gaberšček*)
- 12.30 Arterijska hipotenzija (*Anton Grad*)

*13.00 Kosilo in društveni del*

### **Ali so potrebne spremembe smernic za zdravljenje hipertenzije z zdravili?**

- 14.40 Kako nastanejo smernice? Klinične raziskave, z dokazi podprta medicina (*Rok Accetto*)
- 15.00 Ali so potrebne spremembe smernic za zdravljenje hipertenzije z zdravili? Za (*Aleš Žemva*)
- 15.20 Ali so potrebne spremembe smernic za zdravljenje hipertenzije z zdravili? Proti (*Jurij Dobovišek*)

15.40 Razpravljanje

*16.00 Premor*

### **Poročila o delu Sekcije za arterijsko hipertenzijo**

- 16.20 Drugi svetovni dan hipertenzije (*Primož Dolenc*)
- 16.35 Epidemiološka raziskava hipertenzije v Sloveniji – Ljubljanska regija (*Barbara Salobir*)
- 16.50 Poletna šola hipertenzije (*Vlasta Malnarič*)
- 17.05 Zaključek srečanja*

# ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.

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

asist. mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.

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

prim. dr. Jurij Dobovišek, dr. med.

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

mag. Primož Dolenc, dr. med.

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

doc. dr. Simona Gaberšček, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prof. dr. Anton Grad, dr. med., svetnik

Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prim. Borut Kolšek, dr. med.

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

prof. prim. dr. Marko Malovrh, dr. med., svetnik

Klinični oddelek za nefrologijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

mag. Barbara Salobir, dr. med.

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

asist. dr. Jelka Zaletel-Vrtovec, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center  
Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

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

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

# SEZNAM KRATIC

AB	zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa
ACEI	zaviralec konvertaze
ARB	zaviralec angiotenzinskih receptorjev
BB	blokator adrenergičnih receptorjev beta
BHS	Britansko združenje za hipertenzijo
CAA	centralni spodbujevalec adrenergičnih receptorjev alfa-2
CCB	antagonist kalcijevih kanalov
ECT	zunajcelična tekočina
ESC	Evropsko združenje za kardiologijo
ESH	Evropsko združenje za hipertenzijo
HbA <sub>1c</sub>	glikozilirani hemoglobin
HCTZ	hidroklorotiazid
HDL	lipoprotein z visoko gostoto
KCl	kalijev klorid
KLB	kronična ledvična bolezen
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen
KT	krvni tlak
LD	diuretik zanke
LDL	lipoprotein z nizko gostoto
MDRD	raziskava »Modification of Diet and Renal Disease«
NaCl	natrijev klorid
NO	dušikov oksid
POTS	sindrom paroksizmalne ortostatske tahikardije
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sistem
T <sub>3</sub>	trijodtironin
TD	tiazidni diuretik
TSH	tiotropin (ščitnico stimulirajoči hormon)
VD	vazodilatator

# NEŽELENI UČINKI »STAREJŠIH« ZDRAVIL – DIURETIKI, BLOKATORJI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA, CENTRALNO DELUJOČA ZDRAVILA

Barbara Salobir

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

## Uvod

Arterijska hipertenzija dolgo ne povzroča simptomov, zdravljenje le-te pa je največkrat trajno. Znano je, da asimptomatski bolniki pogosto opustijo predpisana zdravila, še posebej, če se po uvedbi zdravila pojavi oslabelost, zaspanost, pozabljivost ali impotenca. Zato moramo za uspešno in učinkovito zdravljenje arterijske hipertenzije dobro poznati tudi neželene učinke zdravil. V prispevku bomo obravnavali najpogostejše neželene učinke diuretikov, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in centralno delujočih zdravil.

## Diuretiki

Diuretiki imajo zelo pomembno vlogo pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Znižanje krvnega tlaka je sprva posledica zmanjšanja volumna izvencelične tekočine zaradi povečanega izločanja NaCl in vode z urinom. Zaradi aktivacije kompenzatornih mehanizmov, zlasti renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), ta učinek po kakšnem tednu izzveni. Krvni tlak ostane znižan zaradi zmanjšanja perifernega upora, ki je najverjetneje posledica različnih, še ne povsem razjasnenih mehanizmov.

Glede na mesto delovanja v nefronu diuretike delimo na:

- inhibitorje karbonske anhidraze, ki delujejo v proksimalnem tubulu
- diuretike zanke, ki delujejo v ascendentnem delu Henlejeve zanke (npr. furosemid, torasemid, bumetanid)
- tiazide in tiazidom podobne diuretike, ki delujejo v distalnem zavitem tubulu (npr. hidroklorotiazid (HCTZ), metolazon in indapamid)

- diuretike, ki zadržujejo kalij, ti delujejo v zbiralnem duktusu (npr. spironolakton, triamteren in amilorid).

Pri osebah z ohranjeno ledvično funkcijo tiazidni diuretiki in indapamid zaradi daljšega delovanja, navkljub šibkejšemu diuretičnemu učinku, učinkoviteje znižajo krvni tlak kot diuretiki zanke (izjema torasemid). Pri osebah z zmanjšanim delovanjem ledvic (glomerularno filtracijo pod 40 ml/min oz. kreatininom >200 µmol/l) pa je njihov učinek močno omejen, medtem ko učinek diuretikov zanke ni okrnjen.

Diuretiki so še posebej učinkoviti pri starejših in debelih bolnikih s hipertenzijo. V kombinaciji z zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonisti receptorjev angiotenzina, zaviralci receptorjev beta in antagonisti kalcijevih kanalov se njihov učinek potencira.

Večina neželenih učinkov je posledica intrinzične diuretične aktivnosti ter je odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja in se pri ekvivalentnih odmerkih različnih diuretikov pojavljajo enako pogosto in v enaki meri.

**Hipokaliemija** je posledica povečanega izločanja kalija z urinom zaradi večjega pretoka urina v distalnem tubulu, aktivacije vasopresina in RAAS zaradi zmanjšanja volumna izvencelične tekočine, ter pomika kalija v celice zaradi z diuretiki povzročene hipokloremične metabolne alkaloze.

Stopnja hipokaliemije je odvisna od odmerka diuretika; pri terapiji s 50 mg HCTZ kalij v serumu upade za 0,1 do 1,4 mmol/l, pri 25 mg HCTZ za 0,2 do 0,7 mmol/l in pri 12,5 mg HCTZ za 0,3 mmol/l. Z diuretiki povzročena hipokaliemija je izrazitejša pri hkratnem prekomernem vnosu natrija in pri osebah z nizkimi zalogami kalija (npr. starejši).

Hipokaliemijo lahko preprečimo z zmanjšanjem uživanja soli, povečanjem vnosa kalija s hrano in z uporabo nizkih odmerkov diuretikov. Če nismo uspešni, predpišemo nadomestke kalija (po možnosti KCl), diuretike, ki zadržujejo kalij, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze ali zaviralce receptorjev angiotenzina.

**Hipomagneziemija** je večkrat vzrok simptomov, ki jih pripisujemo hipokaliemiji (nemoč, slabost, neuromuskularna prevzdražljivost (iritabilnost), prekatne motnje ritma). Če ne odpravimo hipomagneziemije, tudi ne moremo korigirati hipokaliemije. Izgubo magnezija zmanjšamo z uporabo nizkih odmerkov diuretikov in hkratno uporabo diuretikov, ki zadržujejo kalij. Če je

potrebno nadomeščanje, predpišemo 200 do 400 mg magnezijevega oksida dnevno.

**Hiponatriemija** je posledica zmanjšane kapacitete za hitro in učinkovito izločanje proste vode, ki je posledica diuretične terapije. Blago, asimptomatsko znižanje serumske koncentracije natrija je zelo pogosto. Huda, simptomatska hiponatriemija nastane pri osebah, ki imajo povečan volumen telesne tekočine zaradi prekomernega pitja vode.

**Hiperurikemija (putika).** 30% bolnikov s hipertenzijo ima povišano sečno kislino. Diuretiki povečajo incidenco hiperurikemije in so lahko vzrok nastanka putike. Zaviralec receptorjev angiotenzina losartan deluje urikozurično in lahko ublaži z diuretiki povzročeno hiperurikemijo.

**Vplivi na presnovo kalcija.** Kronično zdravljenje s tiazidnimi diuretiki poveča resorpcijo kalcija v ledvicah za 40-50%, kar lahko pri osebah s preeksistentnim hiperparatiroidizmom ali s hipoparatiroidizmom, zdravljenim z vitaminom D, privede do hiperkalcemije.

Diuretiki zanke zmanjšajo resorpcijo kalcija; inhibicija resorpcije NaCl je vzrok povečanemu izločanju kalcija z urinom. Ta učinek izkoriščamo pri zdravljenju hiperkalcemije. Kronično zdravljenje z diuretiki zanke lahko privede do nastanka ledvičnih kamnov. Do potencialnega negativnega ravnovesja v presnovi kalcija in osteopenije, pa zaradi hkrati povečane resorpcije kalcija v črevesju, ne pride.

**Motnje v presnovi maščob.** Zdravljenje z diuretiki lahko privede do pomembnega povišanja celokupnega holesterola, LDL in trigliceridov, nima pa pomembnega vpliva na koncentracijo HDL. Učinek je odvisen od odmerka. Zato je po 1 do 3 mesecih zdravljenja priporočljivo kontrolirati lipidogram in v primeru povišanih vrednosti uvesti ustrezno dieto.

Motnje v presnovi krvnega sladkorja (odpornost za inzulin, motena toleranca za krvni sladkor, novonastala sladkorna bolezen in iztiranje sladkorne bolezni) so pogostejše pri osebah zdravljenimi z visokimi odmerki diuretikov.

**Eretilna disfunkcija** se pri zdravljenju z diuretiki pojavlja pogosteje kot pri zdravljenju z drugimi antihipertenzivi. Incidenca impotence je pri debelih bolnikih s hipertenzijo večja kot pri tistih z normalno telesno težo.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij lahko povzročijo hiperkaliemijo, največkrat ob prisotni ledvični insuficienci ali hkratnem zdravljenju z zaviralci receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze ali zaviralci receptorjev angiotenzina.

Spironolakton je lahko vzrok ginekomastije, impotence in menstrualnih motenj.

Diuretiki lahko povzročijo številne elektrolitne in metabolne motnje. Ti stranski učinki so odvisni od odmerka. Njihova pojavnost se pomembno zmanjša z nizkimi odmerki, s katerimi večinoma že dosežemo največji antihipertenzivni učinek.

## **Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta**

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so primerni tako za začetno kot nadaljnje zdravljenje vseh stopenj arterijske hipertenzije.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so lahko selektivni ali ne, in imajo lahko še dodaten vazodilatatorni učinek. Nekateri so hkrati tudi delni agonisti beta receptorjev. Kljub temu da so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta v uporabi že več kot petintrideset let, še ni povsem jasno na kakšen način znižujejo krvni tlak. Znano je, da je znižanje krvnega tlaka posledica blokade beta-1 receptorjev. Hkratna blokada beta-2 receptorjev ne poveča antihipertenzijskega učinka. Ta je posledica zmanjšanja srčne frekvence in minutnega volumna srca, manjše občutljivosti baroreceptorjev na presorske dražljaje, zaviranja reninske aktivnosti, zvečane koncentracije vazodilatatornih prostaglandinov in neposrednega učinka na centralni živčni sistem.

Dobro se kombinirajo z diuretiki, dihidropiridinskimi antagonisti kalcijevih kanalov, blokatorji receptorjev alfa in perifernimi vazodilatatorji, kot na primer minoksidil, hidralazin, metildopa.

Selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta učinkoviteje znižajo krvni tlak kot neselektivni in povzročajo manj neželenih učinkov.

**Bronhokonstrikcija** je pomemben, lahko tudi življenje ogrožajoč, stranski učinek. Pri astmatikih so vsi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta absolutno kontraindicirani. Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki nujno potrebujejo zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko previdno uvedemo selektiven zaviralec v nizkem odmerku (pri visokih odmerkih se selektivnost "izgubi").

Utrujenost in letargija, ki sta najpogostejša neželena učinka zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, sta posledica zmanjšanega minutnega volumna srca in spremenjenega metabolizma v skeletnih mišicah.

**Učinki na centralni živčni sistem.** Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ne povzročajo depresije, prav tako ne vplivajo na spomin. Lahko pa povzročijo motnje spanja, sanje in halucinacije. Te so pogostejše pri zdravljenju z v maščobah topnimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.

**Učinki na srčnožilni sistem.** Mrzle okončine, ki so posledica refleksne vazokonstrikcije zaradi znižanja minutnega volumna srca, so pogost problem. Težave so manj izrazite pri selektivnih zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta, ker ne blokirajo vazodilatatornih beta-2 receptorjev v arterijah skeletnega mišičja in pri zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta z intrinzično simpatikomimetično beta-2 aktivnostjo ali perifernim vazodilatatornim učinkom.

Srčni blok II. ali III. stopnje, ki se lahko pojavi po uvedbi zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, je zelo redek. Asimptomatska bradikardija se pojavlja dokaj pogosto in ni razlog za prekinitev zdravljenja, lahko pa zmanjšamo odmerek zdravila. Sotalol ima v visokih odmerkih ali ob prisotni hipokaliemiji lahko proaritmični učinek.

**Impotenca.** Incidenca impotence je pri zdravljenju z neselektivnimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta višja, pri selektivnih zaviralcih pa enaka kot pri placebo.

**Učinki na prebavo.** Občasno se med zdravljenjem pojavijo prebavne motnje, npr. dispepsija, navzea, driska ali zaprtje in jetrna okvara. Telesna teža se lahko poveča za 1 do 2 kg.

**Metabolični učinki.** Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta imajo pomembne metabolične učinke:

- povečajo koncentracijo trigliceridov in znižajo HDL holesterol
- povišajo krvni sladkor na tešče, HbA<sub>1c</sub> in inzulinsko odpornost
- podaljšajo z inzulinom povzročeno hipoglikemijo in prikrijejo znake hipoglikemije.

Ti so izrazitejši pri neselektivnih zaviralcih.

Poleg navedenih zaviralci adrenergičnih receptorjev beta povzročajo še druge neželene učinke. Večinoma so bolj izraženi pri neselektivnih zaviralcih. Odvisni so tudi od odmerka zdravila.

## **Centralno delujoča zdravila**

Številni receptorji in nevrottransmiterji v možganih so vpleteni v regulacijo krvnega tlaka. Klasična centralno delujoča zdravila; kot npr. metildopa, so agonisti alfa-2 adrenoreceptorjev v možganskem deblu, novejši moksonidin pa je agonist imidazolinskih receptorjev, v manjši meri pa stimulira tudi alfa-2 adrenoreceptorje. Stimulacija teh receptorjev inhibira periferno simpatično aktivnost, kar povzroči vazodilatacijo rezistenčnega ožilja in znižanje krvnega tlaka.

Centralno delujoča zdravila učinkovito znižujejo krvni tlak in jih lahko kombiniramo z antihipertenzijskimi zdravili iz vseh drugih skupin.

Stimulacija alfa-2 adrenoreceptorjev pa je tudi vzrok neželenih učinkov; sedacije, utrujenosti, omotičnosti, suhih ust in impotence. Ti neželeni učinki, sicer niso nevarni, so pa tako neprijetni, da pomembno zmanjšajo zavzetost za zdravljenje bolnikov.

Nenadna prekinitvev zdravljenja s klonidinom lahko, zaradi hiperaktivacije simpatikusa, povzroči odtegnitveni (rebound) fenomen.

Rezerpin je periferni in centralno delujoči simpatolitik. Vstopa v postganglionske simpatične živčne končiče in izčrpa zaloge noradrenalina v granulah in s tem vpliva na znižanje tonusa ožilja.

Zdravljenje z rezerpinom lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo. Zaradi centralnega delovanja povzroča enake neželene učinke kot drugi centralno delujoči simpatolitiki poleg teh pa je lahko vzrok depresije. Ker poveča izločanje kisline v želodcu, poveča tveganje za nastanek ulkusne bolezni. Lahko je tudi vzrok zagona ulceroznega kolitisa.

Triciklični antidepresivi zmanjšujejo hipotenzivni učinek rezerpina. Izogibati se je treba kombinaciji z inhibitorji monoaminske oksidaze, ker lahko pride do hipertenzivne krize.

## **Zaključek**

Vedeti moramo, da v prispevku niso navedeni vsi znani neželeni učinki diuretikov, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in centralno delujočih zdravil.

Vedno moramo dopuščati možnost, da so simptomi, ki navidezno nimajo povezave z arterijsko hipertenzijo, lahko posledica uvedenih zdravil.

## **Priporočena literatura**

1. Opie LH, Yusuf S. Beta-blocking agents. V: Opie LH. Drugs for the heart. Fifth Edition, WB Saunders Company, 2001: 1-32.
2. Opie LH, Kaplan NM, Poole-Wilson PA. Diuretics. V: Opie LH. Drugs for the heart. Fifth Edition, WB Saunders Company, 2001: 84-106.
3. Kaplan NM, Opie LH Antihypertensive drugs. V: Opie LH. Drugs for the heart. Fifth Edition, WB Saunders Company, 2001: 187-220.
4. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 3rd edition. McGraw-Hill international editions, 1989: 389-415.
5. Paizis K, Phillips PA. Diuretics. V: Mancia G, Chalmers J, eds. Manual of Hypertension. Churchill Livingstone, 2002; 307-15.
6. Puschett JB. Diuretics. V: Hypertension primer. Druga izdaja, American Heart Association, 1999: 358-61.
7. Prichard BNC, Cruickshank JM. Beta blockade in hypertension. V: Hypertension primer. Druga izdaja. American Heart Association, 1999: 317-35.
8. Frishman WH. B-adrenergic blockers. V: Hypertension primer. Druga izdaja, American Heart Association, 1999: 362-5.
9. Matterson BJ. Central and peripheral sympatholytics. V: Hypertension primer. Druga izdaja. American Heart Association, 1999: 370-1.



# NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL, KI DELUJEJO NA OS RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON

Borut Kolšek

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

Visok krvni tlak ima približno polovica prebivalcev zahodnega sveta, večji del jih bo potreboval doživljenjsko zdravljenje. Razen visokih stroškov zdravljenja, se srečujemo tudi s slabim nadzorom arterijske hipertenzije, kjer med ostalimi pomembno vlogo igrajo stranski ali neželeni učinki zdravil za zniževanje krvnega tlaka.

Soočeni smo torej s problemom iskanja **idealnega zdravila** za zniževanje krvnega tlaka, saj ne poznamo farmacevtskega proizvoda, ki ne bi imel na nekoga, nekje, nekoč, negativen ali neželen učinek. Dvomljivec bo rekel, da idealnega zdravila ni, zato je pomembno, da sploh vemo katere lastnosti sestavljajo idealno zdravilo za nadzor hipertenzije, oziroma kaj od njega pričakujemo.

**Kakšno je idealno zdravilo za zniževanje krvnega tlaka?** Okvara tarčnih organov je posledica obremenitve s krvnim tlakom vseh 24 ur in ker se večina srčnožilnih zapletov zgodi v zgodnjih jutranjih urah, zahtevamo od idealnega zdravila, da učinkuje 24 ur. Prednost je, da ga jemljemo enkrat dnevno, kar poveča zavzetost bolnika za jemanje zdravila. Tretjina bolnikov (ki sicer redno jemljejo zdravila) namreč vsaj enkrat tedensko opusti odmerek.

Namen zdravljenja hipertenzije je zmanjšati pojav srčnožilnih zapletov (pretežno srčnih infarktov in možganskih kapi), zato mora biti pri idealnem zdravilu taka učinkovitost z raziskavami dokazana. Primerljivo mora biti z drugimi zdravili tako glede uspešnosti pri znižanju krvnega tlaka kot pri stroških zdravljenja.

Takšno zdravilo mora imeti predvidljivo krivuljo odziva na odmerek in **sprejemljiv, dobro prepoznaven profil stranskih učinkov.**

Proizvajalci zaviralcev konvertaze in blokatorjev angiotenzinskih receptorjev menijo, da so zdravila iz teh skupin približek idealnemu zdravilu. Vsi razen kaptoprila zahtevajo namreč odmerjanje le enkrat dnevno. Dosegajo 24 urni nadzor krvnega tlaka, ki je podoben drugim skupinam zdravil<sup>1</sup>, kot tudi učinkovitost pri zniževanju krvnega tlaka.<sup>2</sup>

Bolniki zelo dobro prenašajo zdravila iz obeh skupin, saj so raziskave pokazale, da manj bolnikov opusti jemanje zaviralcev konvertaze ali blokatorjev angiotenzinskih receptorjev v primerjavi z drugimi skupinami zdravil.<sup>3</sup> Obe skupini lahko kombiniramo z vsemi ostalimi zdravili za zniževanje krvnega tlaka in dosežemo aditivni ali v primeru nekaterih zdravil sinergični učinek.

Zaviralci konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev so zelo dobro zastopani na slovenskem trgu zdravil. Predvsem skupina zaviralcev konvertaze je v zadnjih desetletjih napredovala do statusa temeljnega zdravila za nadzor hipertenzije, nepogrešljiva je tudi v nekaterih drugih kliničnih okoliščinah.

V ZDA, kjer so glede zdravljenja hipertenzije dokaj konzervativni, so se zaviralci konvertaze povzpeli na drugo mesto, za diuretiki in pred blokatorje receptorjev beta. Blokatorji angiotenzinskih receptorjev so najhitreje rastoča skupina, poraba blokatorjev receptorjev alfa pa upada.<sup>4</sup>

Tako zaviralci konvertaze kot blokatorji angiotenzinskih receptorjev povzročijo manj stranskih učinkov v primerjavi s klasičnimi zdravili (diuretiki, blokatorji receptorjev beta), razen kašlja, ki je značilen predvsem za prvo skupino.

Pomembno je tudi, da je kvaliteta življenja pri jemanju obeh skupin zdravil boljša v primerjavi z drugimi ob sicer primerljivih rezultatih glede končnega izhoda bolezni.<sup>5</sup>

Ne povzročajo večjih laboratorijskih nenormalnosti z izjemo hiperkaliemije, ki se lahko pojavlja pri bolnikih z manjšo ledvično rezervo, posebno pri starejših ali sladkornih bolnikih. Potrebna je občasna kontrola elektrolitov in ledvične funkcije, posebno pri uvajanju zdravljenja. Poslabšajo lahko ledvično funkcijo pri bolnikih, ki imajo bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ob solitarni ledvici.

## **Zaviralci konvertaze**

Zaviralci konvertaze so varni, bolniki jih dobro prenašajo in imajo malo stranskih učinkov. Posebno dobro jih prenašajo starejši bolniki. Po profilu in pogostosti stranskih učinkov so si med seboj precej podobni. Le v eni pikolovski raziskavi so menili, da je s kaptoprilom kvaliteta življenja boljša kot z enalaprilom.<sup>6</sup>

Stranski učinki se delijo na tiste, ki so posledica farmakoloških lastnosti in kemične strukture. **Farmakološke lastnosti** povzročajo: kašelj, angioedem,

bronhospazem, pretirano znižanje krvnega tlaka, hipotenzijo prvega odmerka, hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic, hipoglikemijo; **kemična struktura** pa: motnjo okusa, izpuščaj in levkopenijo, ki so zelo redki.

Prav tako zelo redko opisujejo hipoglikemijo, pankreatitis, holestazno zlatenico in druge gastroenterološke nenormalnosti. Redke so nenormalnosti centralnega živčnega sistema.

**Nespecifični stranski učinki**, ki jih srečujemo tudi pri drugih zdravilih za zdravljenje hipertenzije pa so: glavobol, omotica, utrujenost, driska, navzea, holestazna zlatenica in pankreatitis.

Najpomembnejša stranska učinka, ki ju povzročajo zaviralci konvertaze sta kašelj in angioedem.

**Kašelj** je najpogostejši stranski učinek in se pojavi pri približno 5-20% bolnikov, ki jemljejo zaviralce konvertaze.<sup>7,8</sup>

Zaviranje konvertaze prepreči prehod angiotenzina I v angiotenzin II, kar ima izrazite pozitivne učinke pri patoloških stanjih. Kašelj je posledica zavrtosti konvertaze. Nabirajo se snovi, pri katerih presnovi konvertaza normalno sodeluje: bradikinini ali tahikinini (ki stimulirajo vagalno aferentno nitje) in substanca P.

Zadnje raziskave so v prid teoriji, da je nastanek kašlja bolj zapleten. Pokazalo se je, da bradikinin pospešuje nastajanje metabolitov arahidonske kisline in NO. Aktivirajo se vnetni (proinflamatorni) mehanizmi, ki povzročajo kašelj.<sup>9</sup> Pogost je tudi **bronhospazem**, ki se pojavi pri 5,5% bolnikov.<sup>10</sup>

**Angioedem** je redek in se pojavlja pri 1-2% zdravljenih bolnikov.<sup>11</sup> Pred kratkim končana raziskava OCTAVE, ki je vključevala 25.000 bolnikov s hipertenzijo je ugotovila nastanek angioedema pri zdravljenju z enalaprilom pri 0,68 % bolnikov.<sup>12</sup>

Mehanizem nastanka angioedema naj bi bil isti kot pri kašlju. Zaviranje konvertaze zmanjša katabolizem bradikinina. Po zadnjih izsledkih zaviralci konvertaze povečajo razpoložljivost bradikinina oziroma gre v tem primeru za nenormalnost v degradaciji aktivnega metabolita bradikinina.<sup>13</sup>

**Hipotenzija prvega odmerka** je pri zaviralcih konvertaze možna, pogostejša pa je pri hipovolemičnih bolnikih.<sup>14</sup>

## Blokatorji angiotenzinskih receptorjev

Blokatorji angiotenzinskih receptorjev vse bolj pridobivajo na pomenu. Številne raziskave so potrdile varnost in dobro prenašanje blokatorjev angiotenzinskih receptorjev. V kontroliranih raziskavah so blokatorji angiotenzinskih receptorjev pokazali, da skoraj ne povzročajo stranskih učinkov<sup>15,16</sup> in prekašajo zaviralce konvertaze tudi glede zavzetosti bolnikov za zdravljenje.<sup>17</sup>

Za razliko od zaviralcev konvertaze je pri blokatorjih angiotenzinskih receptorjev hipotenzije prvega odmerka manj in se pojavlja le v 0,5%. Eretilna disfunkcija, ki je velik problem zdravljenja arterijske hipertenzije, je bila v kontroliranih raziskavah z blokatorji angiotenzinskih receptorjev enaka v primerjavi s placebom.<sup>18</sup>

Vidal in sod. je v raziskavi dokazal, da je erektilna disfunkcija povzročena z zdravili iz drugih skupin antihipertenzivov, izginila po zamenjavi zdravila z blokatorjem angiotenzinskih receptorjev.<sup>19</sup>

Blokatorji angiotenzinskih receptorjev zelo redko povzročajo **kašelj**, kar je dokazano v številnih raziskavah.<sup>20,21</sup> **Angioedema** je manj kot pri zaviralcih konvertaze. Vzrok je odsotnost naraščanja kallidina v krvi pri blokatorjih angiotenzinskih receptorjev, ob sicer primerljivi koncentraciji bradikininina.<sup>22</sup>

Ker blokatorji angiotenzinskih receptorjev delijo pozitivne hemodinamske učinke zaviranja RAAS, a ne inhibirajo direktne aktivnosti konvertaze ali razgradnje bradikininina, so teoretično primerni za nadomestno zdravljenje pri bolnikih, ki imajo stranske učinke jemanja zaviralcev konvertaze, kot npr. kašelj.<sup>23</sup> Vrednosti kalija zvišajo podobno kot zaviralci konvertaze, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z oslABLjeno ledvično funkcijo ali pri takih, ki jemljejo kalijeve pripravke, oz. zdravila, ki varčujejo s kalijem.

Za zdravljenje z novimi zdravili velja, da je dražje od zdravljenja s konvencionalnimi zdravili za zniževanje krvnega tlaka. Zdravniki, ki se ukvarjamo z zdravljenjem bolnikov z visokim tlakom menimo, da je najdražja slaba zavzetost bolnikov za zdravljenje, ki je posledica stranskih in neželenih učinkov. Vsekakor pa niso zanemarljivi tudi skriti stroški njihovega zdravljenja.

## Literatura

1. Goldberg AI, Dunlay 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: 793-5.
2. Williams B, Poulter NR, Brown MJ. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004 Mar 13; 328 (7440): 593-4.
  3. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after one year therapy. *Clin Ther* 1998; 20 (4): 1-10.
  4. Woodwell DA, Cherry DK. National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 Summary. Advance data from vital and health statistics; No. 346. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2004.
  5. Paran E, Anson O, Neuman L. The effects of replacing beta-blockers with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the quality of life of hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1996; 9: 1206-13.
  6. Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK. Quality of life and hypertensive therapy in men. A comparison of captopril and enalapril. *N Engl J Med* 1993; 328 (13): 907-13.
  7. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-42.
  8. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in an outpatient clinic population. *Chest.* 1991; 99: 36-9.
  9. Trifilieff A, Da Silva A, Gies JP. Kinins and respiratory tract diseases. *Eur Respir J* 1993; 6: 76-587.
  10. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study, *Br J Clin Pharmacol*, 1995, vol. 39, 265-70.
  11. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *1983 N Engl J Med* Feb 17; 308 (7): 373-6.
  12. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1998; 18: 171-88.
  13. Molinaro G, Cugno M, Perez M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 232-7.
  14. Postma CT, Dennesen PJW, De Boo T. First dose hypotension after captopril; can it be predicted? A study of 240 patients. *J Hum Hypertens* 1992, vol. 6, no3, pp. 205-209
  15. Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P, Porcellati C, Hereng C, Oddou-Stock P. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996; 14: 1147-51.
  16. Physician's Desk Reference. 53th ed. Montvale, New York: Medical Economics Company, Inc; 1999: 1760-62.
  17. Conlin PR, Gerth WC, Fox J. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive classes. *Clin Theor* 2002; 23: 1999-2010.

18. Physician's Desk Reference. 53th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc; 1999: 1760-2.
19. Vidal JLL, Vicente JVL, Roca JA. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321: 336-41.
20. Paster RZ, Snavely DB, Sweet AR, et al. Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Ther* 1998; 20: 978-89.
21. Benz J, Oshrain C, Henry D, et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 101-7.
22. Markham A., Goa KL. Valsartan: A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension *Drugs* 1997, vol. 54, no2, pp. 299-311.
23. Grossman E, Messerli FH, Neutal JM. Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? *Arch Int Med* 2000; 160: 1905-11.

# NEŽELENI UČINKI ANTAGONISTOV KALCIJEVIH KANALOV, BLOKATORJEV RECEPTORJEV ALFA-1 IN NEPOSREDNIH VAZODILATORJEV

Primož Dolenc

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

## Antagonisti kalcijevih kanalov

Antagonisti kalcijevih kanalov so heterogena antihipertenzivna skupina zdravil in jih uporabljamo pri zdravljenju hipertenzije, angine pektoris, pri srčnih aritmijah in pri nekaterih drugih bolezenskih stanjih.<sup>1</sup> So posebej primerni za zdravljenje starejših bolnikov z izolirano sistolično hipertenzijo, ter bolnikov s hipertenzijo, ki imajo hkrati angino pektoris, Raynaudov fenomen, astmo ali kronično obstruktivno pljučno bolezen. Pogosto so učinkoviti pri bolnikih, kjer se druge skupine antihipertenzivnih zdravil niso izkazale, ali jih bolniki niso prenašali, pri kadičih in bolnikih, ki so občutljivi na sol ali ne upoštevajo omejitve soli v prehrani. Primerni so za zdravljenje v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil. Lahko ugodno vplivajo na periferno žilno bolezen in primarno pljučno hipertenzijo.

Nimajo neugodnega učinka na krvni sladkor, insulin ali lipide. Felodipin in nifedipin delujeta dalj časa, če bolnik zaužije tudi grenivkin sok. Pri bolnikih, ki prejemajo ciklosporin, bi bili antagonisti kalcijevih kanalov lahko zelo cenovno učinkoviti, zaradi znižanja njegovih odmerkov.<sup>2</sup>

Antagoniste kalcijevih kanalov razdelimo v dve skupini:<sup>3</sup>

- dihidropiridine, ki so pretežno vazodilatatorji, ki ne vplivajo na prevodnost in krčljivost srčne mišice. Razdelimo jih na:
  - kratko delujoče: nifedipin (kapsule s tekočino, tablete brez prirejenega sproščanja)
  - učinkovine s podaljšanim delovanjem in z majhnim zaviralnim vplivom na srčno mišico: felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin v prirejeni obliki (GITS, CC, Oros, XL) in nisoldipin

- dolgo delujoče, brez zaviralnega vpliva na srčno mišico: amlodipin, lacidipin, lerkanidipin
- nedihidropiridinska, verapamil (papaverinski) in diltiazem (benzodiazepinski), ki imata manj vazodilatatornega učinka kot dihidropiridini in zmanjšujeta krčljivost ter upočasnjujeta prevajanje v srcu.

### ***Stranski učinki antagonistov kalcijevih kanalov***

Stranski učinki v skupini so različni, glede na skupino. Izraziti vazodilatatorji povzročajo glavobol, omotičnost, rdečico obraza in periferne edeme pri 10-20% bolnikov. Periferni edemi so manj pogosti pri verapamilu in so posledica prerazporeditve tekočine iz žilja v intersticijski prostor. Najverjetneje je zatekanje posledica vazodilatacije, s porastom tlaka v kapilarnem delu krvnega obtoka.<sup>4</sup> Zdravljenje te oblike zatekanja z diuretikom zato večinoma ne bo zmanjšalo oteklin. Zatekanje je bistveno manj pogosto, če dihidropiridinski antagonist kalcijevih kanalov kombiniramo z inhibitorjem konvertaze (ACEI).<sup>5</sup> ACEI sproži dilatacijo venskega žilja, s čimer omogoča odstranjevanje tekočine, ki zastaja v območju kapilarnega žilja zaradi dilatacije arteriol pri zdravljenju z dihidropiridini. Kombinacija obeh zdravil je zato smiselna in bo verjetno zelo priljubljena s pojavom stalnih kombinacij obeh skupin antihipertenzivov.

Poglaviten stranski učinek verapamila je zaprtje, ki se pojavlja pri približno 25% bolnikov.

Verapamil in manj izrazito diltiazem<sup>6</sup> zmanjšujeta krčljivost srčne mišice in zavirata njeno prevodno aktivnost. Ti zdravili sta zato relativno kontraindicirani pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, pri bolnikih s hujšo stopnjo okrnjenosti sistolične funkcije levega prekata, pri boleznih sinusnega vozla in atrioventrikularnem bloku 2. ali 3. stopnje.

Zaradi negativnega inotropnega delovanja in povečane simpatične aktivnosti pri kratko delujočih dihidropiridinih, je uporabnost antagonistov kalcijevih kanalov pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem zaradi okrnjene sistolične funkcije levega prekata, omejena. Pri dolgo delujočih zdravilih, (npr. amlodipin, felodipin) se zdi pri bolnikih s srčnim popuščanjem njihova uporaba varna, pri zdravljenju hipertenzije ali angine pektoris.<sup>7</sup>

Redkejši stranski učinki zdravljenja z dihidropiridini so hiperplazija gingive, bolečine v očeh (verjetno zaradi vazodilatacije), ginekomastija. Antagonisti

kalcijevih kanalov lahko povzročajo različne kožne spremembe. Nastanek impotence pri njihovem jemanju je redek.<sup>2</sup>

V sredini 1990 let je bilo objavljenih več člankov o resnih posledicah kratko delujočih antagonistov kalcijevih kanalov v retrospektivnih analizah.<sup>8-10</sup> Kasnejše objave več randomiziranih kliničnih raziskav, ki so primerjale antagoniste kalcijevih kanalov z drugimi antihipertenzivi in placebom, so pokazale, da je šlo pri prvih objavah v veliki meri za neustrezne observacijske raziskave, na katere je vplivala vključitev bolnikov z visokim tveganjem za zaplete.<sup>2</sup>

Kratko delujoči antagonisti kalcijevih kanalov pa imajo nekatere nevarne stranske učinke. Med drugim lahko povečajo tveganje za srčnožilne zaplete in pri zgodnji uporabi zvečajo umrljivost po srčnem infarktu.<sup>11</sup>

## **Blokatorji receptorjev alfa-1**

Selektivni blokatorji receptorjev alfa-1 so edina skupina antihipertenzivnih zdravil, ki znižujejo koncentracijo LDL holesterola, zvišujejo koncentracijo HDL holesterola in povečajo občutljivost na insulin.<sup>1</sup> Primerni so za starejše moške, pri katerih omilijo simptomatiko benigne hipertrofije prostate. V skupino blokatorjev receptorjev alfa-1 sodijo kratko delujoči prazosin, doksazosin, ki ima najdaljše delovanje, in terazosin.

Uporaba te skupine zdravil je naraščala do leta 2000, ko so predčasno prekinili zdravljenje s doksazosinom v raziskavi ALLHAT – v primerjavi s skupino, ki je prejela klortalidon, je prišlo do pogostejšega srčnega popuščanja.<sup>12</sup> Izsledki bi lahko bili tudi navidezni, posledica načina načrtovanja raziskave in izbora bolnikov.

V evropskih in slovenskih smernicah so blokatorji receptorjev alfa-1 primerna skupina za zdravljenje arterijske hipertenzije v monoterapiji ali kombinaciji z diuretiki in blokatorji receptorjev beta.<sup>13,14</sup> Pri nekaterih bolnikih se postopoma razvije toleranca, ki je posledica zadrževanja vode in pospešenega srčnega utripa – zato je lahko uspešna kombinacija z diuretiki ali blokatorji receptorjev beta.

### ***Stranski učinki blokatorjev receptorjev alfa-1***

Stranski učinki v tej skupini so podobni kot tudi pri nekaterih drugih antihipertenzivnih zdravilih. Najpogostejša je omotičnost, redko tudi sinkopa, najizraziteje po prvem odmerku in ob povečevanju odmerkov, posebej pri

bolnikih s slabo hidracijo – npr. pri tistih, ki prejemajo tudi diuretike, ali tudi druga antihipertenzivna zdravila. Pogostejši so tudi glavobol, utrujenost in oslabelost. Težave so pogostejše pri prazosinu in najredkejše pri doksazosinu<sup>1</sup>, tako da se jim v največji meri izognemo, če začnemo z nizkimi odmerki in dolgo delujočimi zdravili. Pri ženskah je opisana tudi inkontinenca za vodo.<sup>2</sup>

## **Neposredni vazodilatatorji**

Neposredni vazodilatatorji so zmogljiva skupina antihipertenzivnih zdravil, ki delujejo neposredno na gladke mišične celice v žilni steni. Uporabljamo jih predvsem, če z drugimi skupinami zdravil nismo uspeli ustrezno urediti krvnega tlaka. Njihovi stranski učinki so pogosti, zato jih običajno dajemo z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil, da bi težave omilili.

V skupino vazodilatatorjev sodijo diazoksid, hidralazin, minoksidil in natrijev nitroprusid<sup>2</sup>; pri nas uporabljamo le še minoksidil in natrijev nitroprusid.

Minoksidil je močnejši od hidralazina, in je postal pomembno zdravilo za zdravljenje hude arterijske hipertenzije, posebej če ima bolnik tudi ledvično okvaro. Njegova posebnost, da pospešuje rast las, omejuje njegovo uporabo pri ženskah. Minoksidil učinkuje dolgotrajno, povzroča močno vazodilatacijo arteriol, kar pripelje do izrazitih stranskih učinkov. Pri večini bolnikov, ki ga jemljejo, je potrebno dodajati precejšnje odmerke diuretikov zanke in blokatorjev receptorjev beta. Minoksidil se uporablja tudi v raztopinah za lokalno uporabo pri plešavosti moškega tipa.

Natrijev nitroprusid je močan periferni vazodilatator, ki dilatira arteriole in venule. Ima zelo kratko razpolovno dobo. Uporabljamo ga pri hipertenzivnih nujnih stanjih. Na svetlobi razpade in pride do nastanka cianidov.

### ***Stranski učinki neposrednih vazodilatatorjev***

Stranski učinki so različni – bolečina v prsnem košu, pospešen utrip, palpitacije, zadrževanje tekočine (zatekanje), prebavne težave, omotičnost, rdečica obraza, glavobol, kongestija v nosu. V visokih odmerkih lahko nekateri vazodilatatorji sprožijo lupusu podobno simptomatiko (hidralazin).<sup>2</sup>

Najpogostejši stranski učinek pri minoksidilu, ki se razvije pri pribl. 80% bolnikov, je hirzutizem. Sprva porastejo tanjše dlake na obrazu, nato pa debelejšje po celem telesu. Učinek po ukinitvi zdravila postopoma izzveni. Ni posledica hormonskega delovanja, marveč kot posledica neposrednega delovanja

vazodilatacije. Perikardialni izliv se pojavi pri pribl. 3% bolnikov, ki prejemajo minoksidil.<sup>2</sup> Pri ljudeh, ki uporabljajo minoksidil lokalno za zdravljenje plešavosti, lahko pride do sistemskega delovanja – hipotenzije ali drugih stranskih učinkov.

Glavni stranski učinek pri zdravljenju z natrijevim nitroprusidom je cianidna ali redkeje tiocianatna zastrupitev. Na cianidno zastrupitev opozarjajo slabost, bruhanje, zmedenost, vztrajno zvišan krvni tlak, tahikardija, metabolna (laktatna) acidoza. Hitreje pride do zastrupitve pri visokih odmerkih, pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro, pri pomanjkanju vitamina B<sub>12</sub>, in pri daljšem zdravljenju. Tiocianatna zastrupitev nastane pri daljši uporabi natrijevega nitroprusida zaradi upočasnjene izločanja iz organizma. Pride do omotičnosti, letargije, slabosti, bruhanja, mišičnih tikov, ki se stopnjujejo do konvulzij ter kome.<sup>15</sup>

## Literatura

1. Kaplan NM, Rose BD. Indications for use of specific antihypertensive drugs. Uptodate 14.2, 2006.
2. Kaplan NM. Treatment of Hypertension: Drug therapy. V: Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006: 217-310.
3. Kaplan NM, Rose BD. Major side effects and safety of calcium channel blockers. Uptodate 14.2, 2006.
4. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 455-61.
5. Weir, MR, Rosenberger, C, Fink, JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens* 2001; 14: 963-8.
6. Abernethy, DR, Schwartz, JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-57.
7. de Vries, RJ, van Veldhuisen, DJ, Dunselman, PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J* 2000; 139: 185-94.
8. Psaty, BM, Heckbert, SR, Koepsell, TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
9. Furberg, CD, Psaty, BM, Meyer, JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326-31.
10. Pahor, M, Guralnik, JM, Salive, ME, et al. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am J Hypertens* 1996; 9: 694-9.
11. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; 349: 594–8.

12. 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.
13. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1001-53.
14. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B, v imenu delovne skupine. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003). *Zdrav Vestn* 2004; 73: 507-17.
15. Nitroprusside. Dosegljivo na: [http://www.aic.cuhk.edu.hk/web8/sodium\\_nitroprusside.htm](http://www.aic.cuhk.edu.hk/web8/sodium_nitroprusside.htm)

# NEŽELENI UČINKI NAJPOGOSTEJŠIH KOMBINACIJ ZDRAVIL

Jana Brguljan-Hitij

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

## Uvod

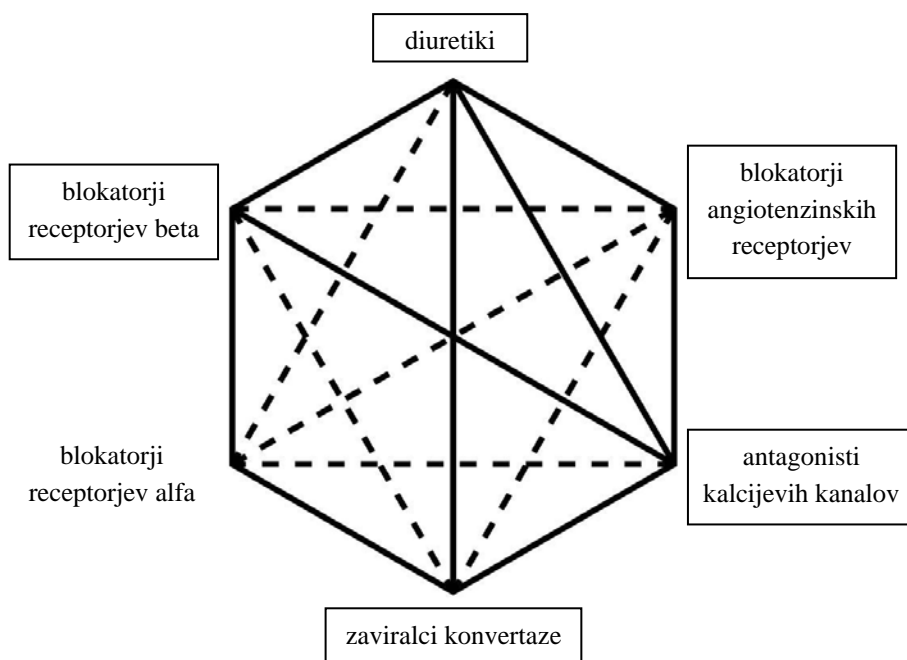
Znano je, da je neurejena arterijska hipertenzija zelo zahrbtna bolezen in hkrati velik dejavnik tveganja za srčnožilna obolenja. S posledično prizadetostjo tarčnih organov je lahko zelo okrnjena kvaliteta človeškega življenja. Jasno je, da so to dovolj veliki razlogi, da bi vsi želeli doseči ciljni krvni tlak pri naših bolnikih. V svojem prispevku bi se omejila na neželene učinke najpogostejših kombinacij antihipertenzivnih zdravil.

## Uspešnost kombinacijskega zdravljenja

Neuspešnost monoterapije je bila vidna že v raziskavi HOT. V tej raziskavi je bilo vključenih 6264 bolnikov, ki so prejeli le eno antihipertenzijsko zdravilo, vendar pa je njihov krvni tlak dosegal v povprečju vrednosti 161/98 mm Hg. Med raziskavo so intenzivirali terapijo in je krvni tlak v povprečju dosegal vrednost 142/83 mm Hg vendar pa je le še 32% preiskovancev ostalo na monoterapiji v primerjavi z 59% na začetku raziskave. Nezadovoljivo učinkovitost monoterapije dokazuje tudi Mancina v svojem članku kjer lahko vidimo, da je v 15 opravljenih študijah, za dosego ciljnega krvnega tlaka potrebno v okoli 60% poseči po kombinacijski terapiji.

Razlogov za uspešnost kombinacijske terapije je več:

- glede na etiologijo primarne hipertenzije bodo ljudje v populaciji reagirali različno na različne skupine antihipertenzivnih zdravil, zato bo kombinacija zdravil imela večjo statistično verjetnost za uspešnost terapije
- zdravila imajo aditivne in komplementarne farmakološke značilnosti, s tem je tudi izraznost stranskih učinkov lahko manjša
- zdravila iz različnih antihipertenzivnih skupin imajo lahko komplementarni učinek na različne tarčne organe.



Slika 1. V sliki so prikazane najbolj smiselne kombinacije antihipertenzivnih zdravil. Najboljše kombinacije – vezna črta, manj smiselne kombinacije – črtkana črta

## Izbor kombinacij zdravil

Ko se odločamo o kombinaciji antihipertenzivnih zdravil, moramo izbrati kombinacije, ki so smiselne glede na fiziološko delovanje zdravila. Izbiramo iz vseh razpoložljivih antihipertenzivnih skupin. Najbolj smiselne kombinacije nam pokaže slika 1.

Ob tem lahko vidimo, da je zelo uspešna in najpogosteje uporabljena kombinacija blokatorjev renin-angiotenzinskega sistema s hidroklorotiazidi. Diuretiki stimulirajo renin-angiotenzinski sistem z znižanjem volumna plazme, zato jih lahko zelo dobro kombiniramo z zaviralci konvertaze (ACEI) oz. zaviralci angiotenzinskih receptorjev, ki inhibirajo omenjeni sistem. Ko govorimo o komplementarnem učinku na tarčne organe mislimo med drugim na kombinacijo antagonistov kalcijevih kanalov (CCB) in ACEI. CCB povzročijo dilatacijo aferentne arteriole, medtem ko ACEI dilatirajo predvsem eferentno arteriolo, kar bi lahko pojasnilo večje zmanjšanje mikroalbuminurije pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s kombinacijo verapamila in ACEI. Ob tem pa vse kombinacije z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema nudijo poleg učinka

na znižanje krvnega tlaka še vse ugodne učinke na ledvično funkcijo, regresijo hipertrofije levega prekata, metabolizem ogljikovih hidratov in druge.

## **Stranski učinki kombinacij**

Kadar govorimo o stranskih učinkih kombinacij zdravil lahko rečemo, da so navadno le ti manj izraženi kot v monoterapiji, ker so odmerki uporabljeni v kombinaciji zdravil nekoliko manjši, stranski učinki pa se lahko nevtralizirajo, vendar pa moramo biti nanje kljub temu pozorni in jih spremljati.

V smislu zniževanja krvnega tlaka uporabljamo med diuretiki predvsem hidroklorotiazid in indapamid. Navadno svetujemo nizke odmerke, npr.: hidroklorotiazid 12,5 mg.

Hipokaliemija, ki jo povročajo diuretiki, se lahko omili v kombinaciji z inhibitorji renin-angiotezinskega sistema.

Obratno, se lahko ob dodatku inhibitorjev aldosterona (spironolaktona) inhibitorjem renin-angiotezinskega sistema poveča koncentracija  $K^+$  v krvi, zato moramo biti ob tej kombinaciji zelo pozorni na elektrolite v serumu, predvsem hiperkaliemijo. Kadar je prisotna še zmanjšana ledvična funkcija, so ti stranski učinki še bolj izraženi. Poleg tega moramo biti pozorni še na pojavnost ginekomastije kot stranskega učinka spironolaktona.

Skupina antagonistov kalcijevih kanalov se deli v dve skupini: dihidropiridinsko in nedihidropiridinsko. Dihidropiridini stimulirajo izločanje kateholaminov in aktivirajo renin-angiotenzinski sistem, zato je smiselna kombinacija z ACEI in blokatorji receptorjev beta. Nedihidropiridinska skupina (verapamil, dilitazem) zniža nivo cirkulirajočih kateholaminov v krvi, ob tem tudi deluje negativno kronotropno, zato kombinacija z blokatorji receptorjev beta ni smiselna in je lahko celo nevarna; lahko povzroči hudo bradikardijo, zato jih raje kombiniramo z ACEI.

Zaradi istega vzroka je lahko usodna tudi kombinacija centralno delujočih zdravil (moksonidin) in blokatorjev receptorjev beta, ki enako lahko povzročijo bradikardijo.

Dobra je kombinacija dihidropiridinskih CCB in ACEI ali ARB, kajti učinek na krvni tlak je enak, ker pa so CCB lahko v manjših odmerkih, je tudi pojavnost perifernih edemov manjša.

Fiksne kombinacije zdravil so zelo uspešne in zaželeno v zdravljenju hipertenzije. Z njimi lahko izboljšamo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Uporabne so tako kombinacije nizkih kot večjih odmerkov zdravil. Prve se lahko uporabljajo tudi za začetno zdravljenje hipertenzije. V Sloveniji sta med njim na razpolago dve zdravili: Noliprel (perindopril 2 mg in indapamid 0,625mg) in Lodoz (bisoprolol 2,5 mg in hidroklorotiazid 6,25 mg). Fiksne kombinacije večjih odmerkov so trenutno na voljo pri nas predvsem v kombinaciji ACEI, ARB s hidroklorotiazidi in blokator receptorjev beta s hidroklorotiazidom, ter verapamil in ACEI. Pomembno je, da imamo pred začetkom zdravljenja opravljen EKG bolnika, ki ga moramo nato ob uvedbi zadnje kombinacije ali blokatorja receptorjev beta ponoviti po 2 oz. 3 tednih od začetka terapije.

Kadarkoli uporabljamo fiksne kombinacije, se moramo zavedati, da je na tržišču trenutno veliko kombinacij in si je vse posamezne sestavine težko zapomniti, zato opozarjamo, da je treba preveriti za kakšno kombinacijo gre, da ne bi v nadaljevanju kombinatorike sprožili negativnih učinkov in kombinirali večjih odmerkov, npr. verapamila v fiksni kombinaciji, z blokatorjem receptorjev beta ali fiksni kombinaciji z večjim odmerkom hidroklorotiazida dodali še velik odmerek diuretika.

V pomoč izbiri fiksnih kombinacij naj dodamo še tabelo trenutno dosegljivih kombinacij na našem tržišču (tabela 1).

## **Starejše kombinacije**

- hidroklorotiazid+amilorid (Moduretic)
- oksprenolol+klortalidon (Hiperdon)
- pindolol+klopamid (Tenzimet)
- rezerpin+klopamid+dihidroergokristin (Brinerdin)
- rezerpin+hidroklorotiazid+dihidroergotoksin (Sinepres)
- alfa metildopa+amilorid+hidroklorotiazid (Alatan)

## **Zaključek**

Kombinacije zdravil so za zdravljenje arterijske hipertenzije zelo pomembne. Stranski učinki zdravil posameznih skupin v kombinacijah so zanesljivo manj izraženi zaradi uporabe manjših odmerkov zdravil in komplementarnih ter

Tabela 1. Trenutno dosegljive fiksne kombinacije antihipertenzivnih zdravil na našem tržišču

<b>zaviralec konvertaze</b>			
	<i>odmerek</i>	<i>hidroklorotiazid</i>	<i>zaščiteno ime</i>
enalapril	10 mg	12,5 mg	Enap HL
	10 mg	25 mg	Enap H
	20 mg	12,5 mg	Anaton, Enap HL 20, Olinapril H
fosinopril	20 mg	12,5 mg	Monopril Plus
lizinopril	20 mg	12,5 mg	Iruzid
ramipril	2,5 mg	12,5 mg	Ampril HL, Piramil H, Tritazide
ramipril	5 mg	25 mg	Ampril HD, Piramil H, Tritazide
<i>indapamid</i>			
perindopril	2 mg	0,625 mg	Noliprel
	4 mg	1,25 mg	Noliprel forte
<i>verapamil</i>			
trandolapril	2 mg	180 mg	Tarka
<b>blokator angiotenzinskih receptorjev</b>			
	<i>odmerek</i>	<i>hidroklorotiazid</i>	<i>zaščiteno ime</i>
irbesartan	150 / 300 mg	12,5 mg	Coaprovel
kandesartan	16 mg	12,5 mg	Atacand Plus
losartan	50 mg	12,5 mg	Hyzaar, Lorista H, Losartic HC
	100 mg	12,5 mg	Hyzaar
	100 mg	25 mg	Fortzaar
telmisartan	40 / 80 mg	12,5 mg	Micardis Plus, Pritor Plus
valsartan	80 mg	12,5 mg	Co-Diovan
	160 mg	12,5 / 25 mg	
<b>blokator receptorjev beta</b>			
	<i>odmerek</i>	<i>hidroklorotiazid</i>	<i>zaščiteno ime</i>
bisoprolol	2,5 / 5 / 10 mg	6,25 mg	Lodoz

aditivnih učinkov zdravil. Ob tem pa lahko z neustrezno kombinacijo celo ogrozimo človekovo življenje, zato moramo tudi ob uporabi fiksnih kombinacij zdravil poznati njihove komponente. V prihodnosti bo smiselno preučevati stranske učinke kombinacij in ne le stranskih učinkov monoterapije.

## Priporočena literatura

1. Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
2. Mancia G, Grassi G. Combination treatment in hypertension. V: Mancia G, Julius S, Chalmers J, Weber M, Saruta T, Ferrari A, Wilkinson I. Manual of Hypertension, 2002.
3. Opie LH, Messerli FH. Combination Drug Therapy for Hypertension. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.

4. Neutel JM. The role of combination therapy in the management of hypertension; *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1469-74.
5. Messerli FH, Oparil S, Zhanbin F. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (Benazepril) with calcium antagonist (either Nifedipine or Amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 86: 1182-7.

# HIPERTENZIJSKI PROBLEMI PRI BOLNIKIH Z NADOMESTNIM ZDRAVLJENJEM Z DIALIZO

Marko Malovrh

Klinični oddelek za nefrologijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7,  
1000 Ljubljana

## Uvod

Mineva že več kot 100 let, ko je angleški zdravnik Richard Bright ugotovil povezavo med boleznijo ledvic in arterijsko hipertenzijo. Prevalenca arterijske hipertenzije narašča s slabšanjem ledvičnega delovanja in je največja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo oz. pri kronični ledvični bolezni (KLB) 5. stopnje. Pri bolnikih zdravljenih s hemodializo je arterijska hipertenzija prisotna v 50-85%, pri bolnikih na peritonealni dializi pa v 30%.<sup>1,2</sup> Srčnožilna smrtnost je do 20-krat večja pri bolnikih na dializi kot pri bolnikih, ki niso na dializi. Povezava med hipertenzijo in umrljivostjo zaradi srčnožilnih bolezni pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je potrjena v mnogih raziskavah.<sup>3,4</sup> Arterijska hipertenzija je povezana s hipertrofijo levega prekata, ki je napovednik smrti zaradi ishemične srčne bolezni in srčnega popuščanja, povečano pa je tudi tveganje za možgansko atrofijo in možgansko kap. Ob ustreznem antihipertenzivnem zdravljenju pride do zmanjšanja hipertrofije in posledično zmanjšanja smrtnosti med dializnimi bolniki.<sup>5</sup>

## Patogeneza

Vzroki arterijske hipertenzije pri dializnih bolnikih so številni, delno so prikazani v tabeli 1.

Najpomembnejši vzrok za hipertenzijo pri hemodializnih bolnikih je povečana prostornina zunajcelične tekočine (ECT). Do porasta krvnega tlaka pride zaradi povečanja utripnega volumna in visoke sistemske rezistence, ki pa je verjetno pogojena s povečano aktivnostjo renin-angiotenzinskega sistema. Pri bolnikih na hemodializi določimo »suho telesno težo«, ki pomeni tisto težo bolnika, pri kateri ima bolnik normalen krvni tlak brez zdravil in kljub običajni pridobitvi telesne teže med dvema dializama. Kontrola volemičnega stanja pripomore k normalizaciji krvnega tlaka ali pa vsaj k znižanju in lažjemu zdravljenju z zdravili. Posamezni centri poročajo o 95% bolnikov na hemodializi z normalnim krvnim tlakom, ki ne potrebujejo dodatnega zdravljenja.<sup>6</sup> Suho telesno težo

Tabela 1. Vzroki arterijske hipertenzije pri dializnem bolniku

povečana prostornina izvencelične tekočine neupoštevanje navodil s prevelikim vnosom soli in tekočine in premajhna aktivnost dializne skupine za pouk in motivacijo bolnikov, vazoaktivne snovi, ki se sproščajo v povezavi s dinamiko prostornine telesne tekočine
motnje v delovanje sistema renin-angiotenzin –aldosteron
hiperaktivnost simpatičnega živčnega sistema
strukturne spremembe stene žil in endotelijska disfunkcija zvišan produkt kalcija in fosfata, sekundarni hiperparatiroidizem, odlaganja kalcija v steni žil in togost žil
zdravila in toksini simpatikomimetiki, rekombinantni humani eritropoetin, kajenje cigaret, izpostavitve svincu
cirkulirajoči dejavniki endogeni zaviralci dušikovega oksida, endogeni zaviralci $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -adenozin trifosfataze (ATP-aze), paratiroidni hormon, »uremični toksini«
predpisovanje hemodialize koncentracija natrija in kalija v dializni raztopini, kratka dializa, neustrezna določitev suhe telesne teže

običajno dosežemo že po enem mesecu nadomestnega zdravljenja, krvni tlak pa se znižuje do normalnega še vsaj 8 mesecev, kar imenujemo fenomen zamika. Povečanje suhe telesne teže je posledica zadrževanja vode in soli. Posamezni bolniki imajo lahko zvišan krvni tlak kljub doseganju suhe telesne teže, kar je posledica zvišanja nekaterih vazoaktivnih snovi kot so ouabain, ter njemu in digoksinu podobne substance. Zvišana je tudi koncentracija endogenega dimetil-L-arginina, ki zavira dušikov oksid, ki ima vazodilatatorni učinek. Prisotnost teh snovi naj bi bila tudi odgovorna za fenomen zamika.<sup>7</sup>

Doseganje suhe telesne teže pri hemodializnih bolnikih je glavni problem. Dejavniki, ki vplivajo na to so: prekomerno pridobivanje telesne teže med dvema dializama, visoke vrednosti atrijskega natriuretičnega peptida, pojavljanje hipotenzije in krčev (posebno ob prevelikih odvzemih tekočine na časovno enoto).<sup>8</sup>

Naslednji vzrok hemodializne hipertenzije je povečana simpatična aktivnost. Mehanizem ni jasen, verjetno pa je vzrok v ledvici, ker pri bolnikih po obojestranski nefrektomiji tega ni.<sup>9</sup>

Motena funkcija endotela je značilna za bolnike s končno ledvično odpovedjo. Povišan je endotelin-1, ki ima vazokonstriktorni učinek.<sup>10</sup> V zadnjem obdobju je lahko vzrok arterijske hipertenzije tudi eritropoetin, posebno če pride do hitre korekcije anemije in ima bolnik že pred tem zvišan krvni tlak.

## **Merjenje krvnega tlaka in ciljne vrednosti**

Napačno je vrednotenje krvnega tlaka izmerjenega neposredno pred in po dializnem zdravljenju. Pred-dializni krvni tlak je lahko precenjen, post-dializni pa podcenjen. Priporočeno je kontinuirano merjenje krvnega tlaka, ki pogosteje potrdi arterijsko hipertenzijo kot bi to lahko ugotovili z občasnimi ambulantnimi meritvami.<sup>11</sup> Pojavlja se tudi »fenomen bele halje«, saj je krvni tlak ob začetku dialize pogostokrat pomembno višji kot 15 minut kasneje. Pred-dializni krvni tlak >150/85 mm Hg ali >130/75 mm Hg po dializi v obdobju najmanj dveh tednov, ima za diagnozo hipertenzije 80% občutljivost; tlak pred dializo >160/90 mm Hg in po dializi >140/80 mm Hg ima za diagnozo 80% specifičnost.<sup>12</sup> Priporočene vrednosti krvnega tlaka so različne za posamezne skupine bolnikov: brez okvare tarčnih organov <140/90 mm Hg, pri starejših od 140/90 do 160/90 mm Hg; pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata ali bolnikih s sladkorno boleznijo naj bi bil krvni tlak <125/75 mm Hg. Pri starejših s prebolelim miokardnim infarktom ali angino pectoris je tlak nižji od 140/90 lahko nevaren.<sup>13</sup> Pri določitvi ciljne vrednosti krvnega tlaka za posameznega bolnika je priporočljivo upoštevati individualne karakteristike bolnika.<sup>14</sup>

## **Določitev suhe telesne teže**

Za uravnavanje krvnega tlaka sta pomembna pravilna določitev suhe teže kot tudi način kako jo z dializnim postopkom dosežemo. Poleg klinične ocene (edemi, zastoj nad pljuči, visok krvni tlak) si pri bolnikih, ki nimajo kliničnih znakov hipervolemije pomagamo z ultrazvočnim merjenjem premera spodnje votle vene in z oceno rentgenograma pljuč. Doseganje suhe teže v času ene hemodialize je lahko zelo zapleteno, ker se ob velikih odvzemih pojavijo hipotenzija, žeja in mišični krči, ki pa v takih primerih niso posledica prenizke suhe teže. Lahko pride tudi do prezgodnjega znižanja diureze v začetnem obdobju hemodializnega zdravljenja. Prekomerna ultrafiltracija povzroči lahko paradokсно hipertenzijo, ki je posledica aktivacije renin-angiotenzinskega sistema. Dolgotrajne dialize omogočajo postopno odvzemanje tekočine brez stranskih učinkov.<sup>6</sup> Podoben učinek imajo tudi vsakodnevne nočne hemodialize.

V obeh primerih imajo bolniki normalen krvni tlak brez dodatnih zdravil. Odvzemanje tekočine je otežkočeno tudi, če bolnik vzame pred hemodializo antihipertenzivna zdravila.

## **Zdravljenje z zdravili**

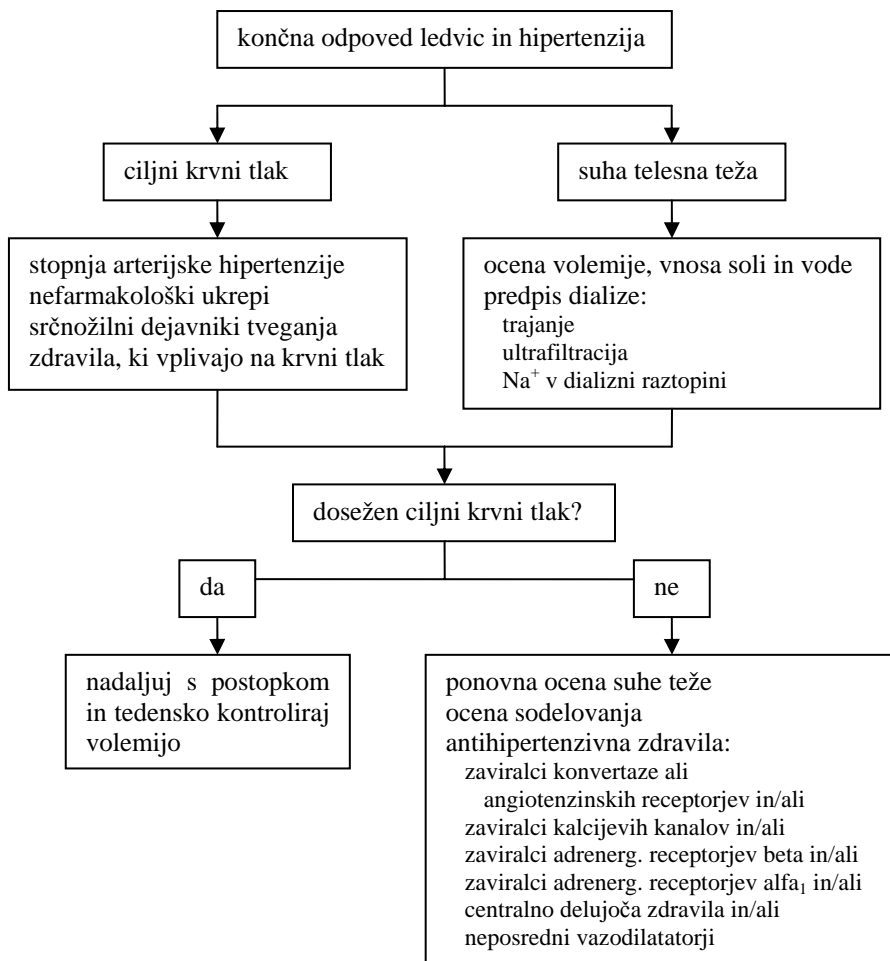
Dodatno zdravljenje krvnega tlaka z zdravili kljub normovolemiji potrebuje 25 do 30% bolnikov.<sup>15</sup> Pred uvedbo zdravil je potrebno spremeniti življenjski stil: manjši vnos soli in tekočine (diureza + 10 ml/kg telesne teže), redna telesna aktivnost, opustitev kajenja, zniževanje maščob v krvi, ipd.

Ob začetku zdravljenja z zdravili moramo upoštevati fenomen zamika, kar pomeni, da začne bolnik jemati zdravila 6-8 mesecev po doseženi suhi telesni teži, izjemoma prej, če so krvni tlaki >180/100 mm Hg.

Doslej ni nobena študija potrdila, da bi specifična antihipertenzivna zdravila vplivala na preživetje dializnih bolnikov. Na izbor zdravil bolj vplivajo druge spremljajoče bolezni<sup>16</sup>: antagonisti kalcijevih kanalov so bolj primerni za bolnike s hipertrofijo levega prekata in diastolično disfunkcijo in ne zahtevajo nadomeščanja po dializi; zaviralci konvertaze se uporabljajo pri srčnem popuščanju zaradi sistolične disfunkcije in po miokardnem infarktu – boljše preživetje je neodvisno od antihipertenzivnega učinka. Imajo pa tudi spremljajoče učinke: interferirajo z eritropoetinom s povečano eritropoezo, možna je anafilaktoidna reakcija ob membrani dializatorja AN69, povečano je tudi tveganje za hiperkalemijo; zaviralci angiotenzinskih receptorjev so učinkoviti, vendar imajo nekatere podobne interakcije kot zaviralci konvertaze, niso pa opisane anafilaktoidne reakcije na membrano; zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so posebno priporočljivi pri bolnikih po svežem miokardnem infarktu in bolnikih s sistolično disfunkcijo levega prekata, od stranskih učinkov pa se lahko pojavijo: hiperkalemija in bradikardija, posebna previdnost je potrebna ob istočasni uporabi antagonistov kalcijevih kanalov.<sup>17</sup> Priporočen algoritem za zdravljenje arterijske hipertenzije pri dializnih bolnikov je prikazan na sliki 1.

## **Rezistentna hipertenzija**

O rezistentni hipertenziji pri dializnem bolniku govorimo takrat, kadar je krvni tlak >140/90 mm Hg kljub doseženi suhi teži in imajo vsaj tri antihipertenzivna zdravila v maksimalnih odmerkih. Najpogostejši vzrok je neustrezno sodelovanje bolnika.<sup>19</sup> Od farmakoloških vzrokov so najpogostejša nesteroidna



Slika 1. Algoritem zdravljenja arterijske hipertenzije pri dializnih bolnikih<sup>18</sup>

protivnetna zdravila npr. Aspirin, Voltaren, ipd., ki vplivajo na prostaglandine in s tem zmanjšajo učinek antihipertenzivnih zdravil. Za doseganje ciljnega krvnega tlaka pri dializnih bolnikih so potrebni dobro sodelovanje bolnika, ustrezno dializno zdravljenje s trajnim doseganjem suhe telesne teže in ustrezna izbira antihipertenzivnih zdravil.

## Zaključek

Arterijska hipertenzija je pogosta pri bolnikih na dializi. Glavni razlog je hipervolemija. Hipertenzija je velik dejavnik tveganja za srčnožilno umrljivost pri dializnih bolnikih, ki imajo poleg običajnih dejavnikov tveganja še specifične dejavnike. Pri zdravljenju hipertenzije je na prvem mestu določitev in

vzdrževanje suhe telesne teže. Pri manjšem odstotku bolnikov je potrebno tudi dodatno zdravljenje z zdravili med katerimi so na prvem mestu antagonisti kalcijevih kanalov, ob upoštevanju možnih stranskih učinkov pa tudi zaviralci konvertaze in zaviralci angiotenzinskih receptorjev ter zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Dobro moramo poznati farmakodinamske učinke vseh zdravil, odmerjanje glede na stopnjo ledvične odpovedi (zmanjševanje odmerka ali povečevanje intervala) ter vpliv zdravil na dejavnike tveganja, da dosežemo optimalni učinek. Nujno pa je potrebno dobro sodelovanje bolnika in ustrezno dializno zdravljenje.

## Literatura

1. Agarwal R, Niessenson AE, Battle D, Coyne DW. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291-7.
2. Rocco MV, Flanigan MJ, Beaver S, et al. Report from the 1995 Core Indicators for Peritoneal Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 165-73.
3. Mazzuchi N, Carbonelli E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147-54.
4. Kalanchar-Zadeh k, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Greenland s, Kopple JD. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension* 2005; 4: 811-7.
5. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-67.
6. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 720-4.
7. Horl MP, Horl WH. Haemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 227-44.
8. Lins RL, Elsevier M, RogiersP. Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* 1997; 48: 29-33.
9. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 32:1912-8.
10. Shichiri M, Hirata Y, Ando K, Emori T, Ohta K, Kimoto S, Ogura M, Inoue A, Marumo F. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15: 493-6.
11. Premru V. Arterijski krvni tlak pri bolnikih, zdravljenih s peritonealno dializo in s hemodializo [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2002.
12. Locatelli F, Covic A, Chazot C. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1058-68.
13. Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: normotensive blood pressure values are essential for survival. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 469-74.

14. Mailloux LU. Hypertension in the dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 359-61.
15. Griffith TF, Chua BS, Allen AS, Klassen PS. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1260-9.
16. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 Suppl 3: S49–S78.
17. Horl PM, Horl WH. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004; 17: 288-94.
18. Wilcox CS. Management of hypertension in patients receiving dialysis therapy. In: Brady GRC, Wilcox CS, eds. *Current therapy in nephrology and hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.
19. Ross EA, Pittman TB, Koo LC. Strategy for the treatment of noncompliant hypertensive hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 1061-5.



# MIKROALBUMINURIJA KOT KAZALEC PRIZADETOSTI SRČNOŽILNEGA SISTEMA

Jelka Zaletel-Vrtovec

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,  
Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

## **Mikroalbuminurija: njeni začetki in razvoj ideje**

Mikroalbuminurija pomeni, da je količina albuminov v urinu majhna. Po prvotni definiciji je to izločanje 20 do 200 µg albuminov na minuto oziroma 30 do 300 mg albuminov v 24 urah. Tako merjenje albuminurije je temeljilo na natančnem zbiranju urina, ki pa je v klinični praksi le redko pravilno izvedeno. V izogib zbiranju urina zato določimo razmerje med koncentracijo albumina in kreatinina v enkratnem, praviloma jutranjem curku urina. Z uporabo te metode je mikroalbuminurija definirana z vrednostjo od 30 do 300 µg albuminov na mg kreatinina (ali tudi mg/g). Izločanje albuminov z urinom je izjemno variabilno, zato je potrebno določiti razmerje albumin/kreatinin v dveh ali treh vzorcih urina v obdobju treh do šestih mesecev. Perzistentna albuminurija pomeni, da je razmerje albumin/kreatinin najmanj v dveh vzorcih od treh v navedenih mejah. Prehodno lahko albuminurijo povečajo telesni napor, okužba sečil, povišana telesna temperatura, akutno poslabšanje srčnega popuščanja, pomembna hiperglikemija in pomembna hipertenzija. Kadar je razmerje albumin/kreatinin vsaj v dveh vzorcih nad zgornjo mejo za definicijo mikroalbuminurije, imenujemo to makroalbuminurija. Takrat je praviloma že prisotna tudi proteinurija.

## **Mikroalbuminurija in sladkorna bolezen**

Mikroalbuminurija se je najprej uveljavila kot pomemben napovedni dejavnik za diabetično nefropatijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in je postala tudi osnovna komponenta za diagnozo začetne diabetične nefropatije. Sčasoma pa se je pokazala tudi kot napovedni dejavnik tudi za druge pozne zaplete sladkorne bolezni tako pri tipu 1 kot pri tipu 2 sladkorne bolezni.

Mikroalbuminurija je povezana z večjo umrljivostjo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 (razmerje tveganja 1,8) in tipa 2 (1,9). Večje je tveganje za proliferativno retinopatijo pri sladkorni bolezni tipa 1 (4,1), kar za sladkorno bolezen tip 2 ne velja. Pri sladkorni bolezni tipa 1 in tipa 2 je večje je tveganje

za končno ledvično odpoved (4,8 in 3,6), za pojav proteinurije (7,5 za oba tipa). Pogostnost napredovanja mikroalbuminurije v proteinurijo (19% in 24%) oziroma regresije v normoalbuminurijo (26% in 18%) sta podobni pri obeh tipih sladkorne bolezni. Pri normotenzivnih mikroalbuminuričnih bolnikih sladkorno boleznijo tipa 1 zdravljenje z zaviralcem konvertaze zniža tveganje za napredovanje v proteinurijo in poveča tveganje za regres v normoalbuminurijo, vpliva na glomerulno filtracijo ni bilo. Pri normotenzivnih in hipertenzivnih mikroalbuminuričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pa zdravljenje z zaviralcem konvertaze ugodno vpliva na srčnožilne bolezni ter pri normotenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ugodno tudi na pojav retinopatije, tako pri normoalbuminuričnih kot tudi pri mikroalbuminuričnih.

### **Mikroalbuminurija in srčnožilne bolezni**

Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo je mikroalbuminurija pogosto prisotna hkrati z dislipidemijo, endotelno disfunkcijo, insulinsko rezistenco in povečano aktivnostjo renin-angiotenzinskega sistema, s hipertrofijo levega prekata, zadebeljeno steno karotid in blago ledvično okvaro. Je izjemno močan in specifičen označevalec visoke srčnožilne obolevnosti in umrljivosti. Mikroalbuminurija zato predstavlja integrirani kazalec poškodbe tarčnih organov in celokupnega srčnožilnega tveganja, pri čemer sega povezanost tudi pod spodnjo mejo, s katero je definirana mikroalbuminurija.

Pri bolnikih s tveganjem za srčnožilne bolezni ali pa pri tistih, ki že imajo srčnožilno obolenje, je prevalenca kronične ledvične bolezni visoka. Zato je nujno izvajati uveljavljene presejalne metode za kronično ledvično bolezen, od katerih je ena možnost določanje albuminurije. Perzistentna albuminurija že pomeni, da je prisotna kronična ledvična bolezen. Druga možna presejalna metoda pa je merjenje serumskega kreatinina in izračunavanje ocenjene glomerulne filtracije po MDRD formuli. Če je ocenjena glomerulna filtracija ob dveh določitvah, ki sta 3 mesece narazen, pod  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , je to drugi način za diagnozo kronične ledvične bolezni. Tak bolnik s kronično ledvično boleznijo nujno potrebuje tudi nadaljnjo evaluacijo in primerno ukrepanje za upočasnitev napredovanja kronične ledvične bolezni. Po drugi stani pa ugotovitev kronične ledvične bolezni pri bolniku s tveganjem za srčnožilno obolenje ali pa če je srčnožilno obolenje že prisotno, močno poveča tveganje za nadaljnjo obolevnost in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja.

## **Mikroalbuminurija in nekatera druga stanja**

Mikroalbuminurija je morda tudi napovedni dejavnik za hujši potek bolezni in večjo umrljivost v enoti intenzivne nege, napoveduje slabši izhod nosečnosti in je dejavnik tveganja za sladkorno bolezen, vendar omenjene predpostavke še niso dovolj trdno potrjene z ustreznimi raziskavami.

## **Mikroalbuminurija v naših ambulantah**

V naših Diabetoloških ambulantah na Polikliniki izvajamo semikvantitativno oceno proteinurije s testnim trakom in od marca 2003 tudi semikvantitativno oceno albuminurije z ustreznim testnim trakom. Ob vsakem obisku v diabetološki ambulanti analiziramo vzorce jutranjega urina, ki ga bolnik prinese s seboj. Rezultate testov optično odčitujejo dobro usposobljeni laboranti z veliko izkušnjami, kar zagotavlja zanesljivost metode.

V obdobju od oktobra 2001 do junija 2006 je bilo analiziranih 44.873 vzorcev urina. Da bi lahko ocenili pogostnost stalne mikroalbuminurije in stalne proteinurije pri naših bolnikih s sladkorno boleznijo, smo iz analize izvzeli vse bolnike, ki so imeli manj kot 2 vzorca urina v tem obdobju. Ustrezne podatke imamo za 7524 bolnikov (100%). Z uporabo semikvantitativnih metod smo ocenili, da ima med njimi 1805 (24%) bolnikov stalno proteinurijo, 5512 (73%) bolnikov nima stalne proteinurije, za 207 (3%) bolnikov je število oddanih vzorcev urina še premajhno, saj se izvidi v dveh vzorcih razhajajo in je za dokončno določitev stanja potreben še tretji vzorec urina. Med bolniki, ki nimajo stalne proteinurije, je 2009 (27%) bolnikov normoalbuminuričnih, 322 (4%) bolnikov ima stalno mikroalbuminurijo, 3181 (42%) bolnikom pa bi bilo treba zaradi razhajanja izvidov za dokončno opredelitev potrebno določiti še tretji vzorec. Stanja albuminurije oz. proteinurije torej še ne moremo opredeliti kar za 3388 (45%) bolnikov.

Breme bolnikov s stalno mikroalbuminurijo oz. stalno proteinurijo, kar že predstavlja kronično ledvično bolezen, je torej izjemno veliko. Glede na zadnja priporočila in ugotovitve pa je izjemno pomembno, da skrajšamo čas, v katerem bolniku postavimo diagnozo stalne proteinurije oz. stalne mikroalbuminurije.

## **Dileme in mikroalbuminurija**

Ena od dilem je povezana z izbiro pravilne metode za določanje albuminurije. Raziskav, ki bi primerjale povednost posameznih metod za določanje

albuminurije je namreč malo. Končni konsenz uveljavljenih inštitucij pa se vendarle najbolj nagiba k uporabi razmerja albumin/kreatinin v enkratnem vzorcu urina, pri čemer je meritev zaradi visoke variabilnosti nujno ponoviti.

Pomembnejša dilema pa je povezana z določitvijo spodnje meje za mikroalbuminurijo. Izločanje albuminov z urinom je pri 95% zdravih posameznikov pod 30 µg albumina/mg kreatinina, kar je določilo spodnjo mejo za definicijo mikroalbuminurije. Vse bolj jasno pa postaja, da je povezava med albuminurijo in tveganjem tako za srčnožilno obolenje kot tudi za ledvične dogodke linearna in sega glede na podatke iz raziskave HOPE celo do 4,4 µg/g kreatinina.

Ob utemeljitvi pojma mikroalbuminurija so izsledki takratnih kliničnih raziskav kazali, da v 80% mikroalbuminurija napreduje v proteinurijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Ob novejših kliničnih raziskavah pa je ocenjena hitrost napredovanja manjša, poleg tega pa je bilo kljub dolgotrajni normoalbuminuriji pri nekaterih bolnikih ugotovljena z ledvično biopsijo potrjena diabetična nefropatija. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podatki o hitrosti napredovanja niso nedvomno poznani, najverjetneje pa je počasnejše.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pa poleg tako imenovane albuminurične poti za okvaro ledvic ostaja tudi ne-albuminurična. Zato je potrebno za natančno presejanje za kronično ledvično bolezen pri sladkorni bolezni tipa 2 uporabljati tudi kriterije, ki se vežejo na ocenjeno glomerulno filtracijo.

## **Zaključki**

Kljub nekaterim nejasnostim je perzistentna mikroalbuminurija pomemben napovedni dejavnik za ledvično in srčnožilno obolenost ter umrljivost pri bolnikih s sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo, pa tudi pri bolnikih z visokim tveganjem za srčnožilne dogodke ali z že prisotno boleznijo srca in ožilja. Je tudi ena od metod za zgodnje odkrivanje kronične ledvične bolezni tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo kot tudi pri nediabetikih.

## **Priporočena literatura**

1. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidn Int* 1987; 31: 673-89.
2. Mogensen CE, Kerne WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 364: 1080-4.

3. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *JASN Express*. Published on October 11, 2006 as doi: 10.1681/ASN.2006040377.
4. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399-408.
5. Macisaac RJ, Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 161-77.
6. Perkins BA, Krolewski AS. Early nephropathy in type 1 diabetes: a new perspective on who will and who will not progress. *Curr Diab Rep* 2005;5:455-63.
7. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidn Int* 2006; 70: 1214-22.
8. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii-vi, xiii-163.
9. Gopal S, Carr B, Nelson P. Does microalbuminuria predict illness severity in critically ill patients on the intensive care unit? A systematic review. *Crit Care Med* 2006; 34: 1805-10.
10. Pontremoli R, Leoncini G, Viazzi F, et al. Role of microalbuminuria in the assessment of cardiovascular risk in essential hypertension. *JASN* 2005; 16: S39-41.
11. Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council:the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care in Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006; 114: 1083-7.



# BOLEZNI ŠČITNICE IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Simona Gaberšček

Klinika za nuklearno medicino, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7,  
1000 Ljubljana

## Uvod

Na krvni tlak vplivata hipertiroza in hipotiroza, ne glede na vrsto ščitnične bolezni, ki ju povzroča. Hipertiroza je sindrom, ki vključuje zvišano serumsko koncentracijo ščitničnih hormonov in sposobnost tkiv, da se nanjo odzovejo. Pri hipotirozi je sinteza ščitničnih hormonov nezadostna za potrebe organizma. Najpogostejša vzroka hipertiroze sta avtonomno tkivo v ščitnici ter avtoimunska bolezen, običajno basedovka. Najpogostejši vzroki hipotiroze so avtoimunska bolezen ščitnice, običajno Hashimotov tiroiditis, zdravljenje z radioaktivnim jodom in tiroidektomija.

## Hipertiroza in žilje

Pri hipertirozi se sistemski žilni upor zmanjša za 50 do 70%. Pretok krvi skozi kožo, mišice, ledvice, prebavila in srce se poveča.<sup>1</sup> Ščitnični hormoni namreč neposredno povzročajo relaksacijo gladkih mišic v žilju, tudi uporovnem.<sup>2</sup> Ščitnični hormoni pa poleg tega tudi stimulirajo endotelijske celice v žilah k sintezi in sproščanju vazodilatatorjev, zlasti vazodilatatorjev, kot je na primer dušikov oksid (NO). Blokatorji receptorjev beta zavrejo učinke hipertiroze na sistemski žilni upor.

Volumen krvi, plazme in masa eritrocitov se pri hipertirozi povečajo zaradi zvečane serumske koncentracije eritropoetina in zvečane reabsorpcije natrija. Zvečana potreba po kisiku ob pospešenem metabolizmu zviša serumski eritropoetin. Reabsorpcija natrija se poveča zaradi aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zaradi zvečane perfuzije ledvic in zvečane aktivnosti  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaze}$ .

## Hipertiroza in srce

Ščitnični hormoni neposredno stimulirajo sinusni vozal, povečajo pa tudi tonus simpatičnega in zmanjšajo tonus parasimpatičnega živčevja. Frekvenca srca se

poveča. Več kot 90% hipertirotičnih bolnikov ima tahikardijo, večina sinusno tahikardijo, 2 do 15% pa atrijsko fibrilacijo.

Učinki trijodtironina ( $T_3$ ) na srce so genomski in negenomski.  $T_3$  se veže na posebne receptorje v jedru, kompleks hormon-receptor pa deluje kot transkripcijski faktor in pospešuje prepisovanje genov, ki so pod kontrolo ščitničnih hormonov. Skupni učinek je povečan vstop kalcija v sarkoplazemski retikulum, povečano število adrenergičnih receptorjev beta, povečano število kalijevih kanalov.  $T_3$  na negenomski način poveča tok natrija skozi natrijeve kanale, skrajša akcijski potencial, zveča transport kalcija v sarkoplazemski retikulum, tok magnezija in oksidativno fosforilacijo v mitohondrijih. Kontraktilnost srca se poveča, povečani sta sistolična in diastolična funkcija, povečan je iztisni delež. Zaradi povečanega preloada (predobremenitve) in zmanjšanega afterloada (sistoličnega bremena) se poveča utripni volumen v mirovanju in med naporom.

Masa srca je povečana, predvsem zaradi povečanega srčnega dela ob hemodinamskih spremembah, ki jih povzroči  $T_3$ . Blokatorji receptorjev beta preprečijo hipertrofijo srčne mišice pri hipertirozi.

## **Hipertiroza in arterijska hipertenzija**

Hipertiroza lahko povzroči arterijsko hipertenzijo in sicer sistolično hipertenzijo z znižanim ali normalnim diastoličnim krvnim tlakom in povečanim pulznim tlakom. Sistolični krvni tlak se zviša zaradi povečanega utripnega volumna, delno pa tudi zaradi zmanjšane podajnosti arterij, verjetno zaradi tahikardije. Diastolični krvni tlak se zniža zaradi periferne vazodilatacije. Hipertiroza le malo vpliva na srednji arterijski krvni tlak. Prevalenco arterijske hipertenzije so pri hipertirotičnih bolnikih med 30 in 65 letom starosti ocenili na 25%.

## **Hipotiroza in žilje**

Pri hipotirozi se sistemski žilni upor poveča za 50 do 60%.<sup>3</sup> Pomanjkanje  $T_3$  namreč poveča tonus gladkih mišic v žilah. Zmanjša se sproščanje in delovanje NO.<sup>2</sup> Pretok krvi se zmanjša. Zaradi kombinacije zmanjšanega pretoka krvi in zmanjšane porabe kisika v tkivih ob upočasneni presnovi je ekstrakcija kisika enaka kot pri zdravih. Zanimivo je, da fizična aktivnost zmanjša periferni upor.

Volumen krvi in plazme je zmanjšan, kljub temu pa se lahko pojavijo edemi. Povečana je namreč prepustnost kapilar, povečana je količina albuminov in vode

v intersticiju. Tekočina se lahko nabira tudi v perikardialnem prostoru. Perikardialni izliv je običajno minimalen in med zdravljenjem postopno izgine.

## **Hipotiroza in srce**

Frekvenca srca je normalna ali znižana. Bradikardija je posledica izgube kronotropnega delovanja ščitničnih hormonov na sinuatrialni vozal, oslabljen pa je tudi tonus simpatičnega živčevja. Kontraktilnost srca je normalna ali zmanjšana, moteni sta sistolična in diastolična funkcija. Masa srca je zmanjšana. Zaradi zvečanega perifernega upora je afterload zvečan, zaradi zmanjšanega volumna krvi in zmanjšane venske polnitve pa preload zmanjšan. Utripni volumen se zmanjša za 30 do 50%. Minutni volumen srca je zmanjšan zaradi zmanjšanega utripnega volumna, in v manjši meri, zaradi znižane frekvence. Bolniki s hipotirozo lahko s fizično aktivnostjo povečajo kontraktilnost, srčno delo, zmanjšajo periferni upor in povečajo utripni volumen na 85 do 90% normalnega.

## **Hipotiroza in arterijska hipertenzija**

Sistolični krvni tlak je pri hipotirozi znižan ali normalen, diastolični krvni tlak pa zvišan ali normalen. Pulzni tlak je zmanjšan. Prevalenca diastolične hipertenzije je pri hipotirozi ocenjena na 20%. Pojavi se lahko že pri blagi hipotirozi. Zaradi zvečanega sistemskega žilnega upora in zmanjšanega utripnega volumna srca je srednji krvni tlak nespremenjen. Pri hipotirozi se zmanjšajo pretok krvi skozi ledvice, glomerulna filtracija in plazemska reninska aktivnost. Med zdravljenjem s tiroksinom se hipertenzija lahko izboljša. Približno 3 do 5% hipertenzivnih bolnikov ima tudi hipotirozo.

Hipotiroza je predispozicija za aterosklerozo. Koronarna bolezen je pogostejša pri hipotirozičnih bolnikih s hipertenzijo, ne pa pri normotenzivnih.

## **Evtiroza in krvni tlak**

Tudi pri ljudeh z normalnim delovanjem ščitnice so opazili, da imajo tisti z višjo koncentracijo TSH znotraj območja normalnih vrednosti značilno višji diastolični krvni tlak.<sup>4</sup> Opazili so tudi visoko normalen TSH v družinah s hipertenzijo, že samo družinska anamneza hipertenzije je bila povezana s višjo koncentracijo TSH. Posumili so na genetsko povezanost, ki naj bi vplivala na uravnavanje krvnega tlaka in koncentracije TSH.<sup>5</sup>

## Zaključek

Ščitnični hormoni vplivajo tudi na krvni tlak. Bolniki s hipertirozo imajo lahko zvišan sistolični krvni tlak in normalen ali znižan diastolični krvni tlak, bolniki s hipotirozo pa normalen ali znižan sistolični krvni tlak in zvišan diastolični krvni tlak. Že zdravljenje ščitnične bolezni lahko pomembno izboljša vrednosti krvnega tlaka. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo je koristno pomisliti tudi na morebitno motnjo v delovanju ščitnice.

## Literatura

1. Klein IL, Danzi S. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. V: Braverman LE, Utiger RD, (ur). Werner & Ingbars's The Thyroid. A fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 559-68.
2. Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 197-212.
3. Klein IL. The cardiovascular system in hypothyroidism. V: Braverman LE, Utiger RD, (ur). Werner & Ingbars's The Thyroid. A fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 774-80.
4. Gumeniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3455-61.
5. Gumeniak O, Hurtwitz S, Perlstein TS, et al. Aggregation of high-normal thyroid-stimulating hormone in hypertensive families. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5985-90.

# ARTERIJSKA HIPOTENZIJA

Anton Grad

Klinični oddelek za nevrologijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7,  
1000 Ljubljana

Nihče ne dvomi, da je arterijska hipertenzija bolezen, ki je hkrati tudi pomemben dejavnik tveganja za bolezni možganov, srca, ledvic, itd. Zato je pomembno, da visok krvni tlak zdravimo. Znižanje visokega krvnega tlaka je pomembno povezano z znižanjem obolevnosti in smrtnosti, kar je vodilo do gesla: »Čim nižji krvni tlak, tem boljša prognoza.« V desetletjih, ko so se kopičili dokazi za navedeno reklo, pa je pomen arterijske hipotenzije kot bolezni izgubljal na pomenu. Celó več, v anglosaksonskih deželah je niso več šteli za bolezen<sup>1</sup>, v celinski Evropi, kjer je bila »kronična arterijska hipotenzija« pred 50-timi leti pogosto uporabljena diagnoza, je le-ta postala vprašljiva oz. je bila degradirana na nivo sindroma oz. simptoma<sup>1,2</sup>, čeprav se je v zahodni Nemčiji leta 1980 1,8% moških in 5,6% žensk v starosti 30-69 let zdravilo zaradi arterijske hipotenzije.<sup>2</sup> Na voljo jim je bilo kar 60 za zdravljenje arterijske hipotenzije registriranih zdravil.<sup>2</sup>

Vendar pa je 5-letna prospektivna raziskava na Finskem pokazala, da je tudi nizek krvni tlak povezan z večjo smrtnostjo, posebno še pri starejših.<sup>3</sup> Rezultate te raziskave so potrdila tudi kasneje opravljena epidemiološka opazovanja.<sup>4</sup> Zaradi tega doživljamo danes »renesanso« obravnave bolnikov z nizkim krvnim tlakom.

## Definicija, epidemiologija

Kot bolnika bomo šteli tistega preiskovanca, ki smo mu večkrat ambulantno izmerili nizek krvni tlak (manj kot 110/65 mm Hg pri moških in manj kot 100/60 mm Hg pri ženskah) in ima ob tem tudi bolezenske simptome: omotico, utrujenost, palpitacije, omedlevico, prekomerno znojenje, motnje vida, zaspanost, depresijo.<sup>1,2,4,5</sup>

Bolnike z arterijsko hipotenzijo razdelimo v dve skupini:

- na tiste, ki imajo stalno nizek krvni tlak – **kronična konstitucionalna hipotenzija**

- na tiste, pri katerih se simptomi in nizek krvni tlak pojavijo le v stoječem položaju – **ortostatska hipotenzija**.

Diagnozo bomo postavili po večkratnih ugotovitvah nizkega krvnega tlak in hkratno spremljajočih simptomih. Veliko bolje kot ambulatno merjenje je kontinuirano merjenje krvnega tlaka ob hkratnem beleženju aktivnosti oz. simptomov.<sup>5</sup> Za ortostatsko hipotenzijo bomo šteli padec krvnega tlaka za 20/10 mm Hg.

Upoštevajoč navedene kriterije je pogostost kronične arterijske hipotenzije 1,6-2,7% med moškimi in 0,3-3,6% med ženskami.<sup>4</sup> Ortostatska hipotenzija je pogostejša, predvsem pri starejših, saj je pogostnost ortostatske hipotenzije v populaciji starejših od 65 let kar 18,2%.<sup>1</sup>

### **Simptomi**

Najpogostejša pritožba bolnikov z arterijsko hipotenzijo je **omotica**, ki je povezana s stanjem, vstajanjem, opravljanjem težjega dela. Pogosto jo bolniki zamenjujejo za vrtoglavico. Vendar ne gre za iluzijo gibanja – kot je definirana vrtoglavica – in bolniki ne znajo povedati, ali so se predmeti vrteli ali oni. Ponavadi povedo, da se »jim vrti v glavi« ali pa celo opišejo, da imajo »lahko, prazno glavo«. Ob tem so prisotne tudi **motnje vida** v smislu meglene vida, občutka zoženega vidnega polja, prisotnost barvnih lis, krogov, itd. Takšnemu stanju pogosto sledi **omedlevica** oz. sinkopa, ki je praviloma pogojena z vstajanjem ali pa dolgotrajnim stanjem v toplih prostorih. Gre za refleksno sinkopo.

Enako pogosta pritožba je stalna **utrujenost**, predvsem zjutraj, prve ure po vstajanju. Bolniki se težko lotijo dela, čeprav fizično ni pretežko. Gre za utrujenost brez vsakega vzroka, vedno se pojavi še pred začetkom aktivnosti, prisotna je v vseh mišičnih skupinah. Mišična nemoč naj bi bila posledica slabe prekrvavitve mišic zaradi arterijske hipotenzije.<sup>1</sup> Tako bolniki niso sposobni opravljati dalj časa trajajočega fizičnega dela. Arterijska hipotenzija je vedno prisotna pri bolnikih s kronično utrujenostjo, zato menijo, da je utrujenost pri bolnikih s kronično arterijsko hipotenzijo predstopnja kronične utrujenost, oz. jo celo povzroča.<sup>2</sup> Bolniki vedno opisujejo tudi stanje brez vsake energije. Ta **anergija** naj bi bila pogojena s slabšo prekrvavitvijo možganov<sup>5</sup>, kar naj bi veljajo tudi za pogosto prisotno **depresijo**, **anksioznost**, **motnje spomina**<sup>4</sup> in seveda tudi **zaspanost**.<sup>2</sup>

Bolniki z ortostatsko hipotenzijo pogosto čutijo hitro razbijanje srca – **palpitacije**. Če ugotovimo porast frekvence srca v petih minutah po dvigu iz ležečega v stoječi položaj, oz. ima preiskovanec frekvenco pulza nad 120 utripov/minuto, oz. porast pulza nad 30 utripov/minuto v enakem času in ravno tako stoje, govorimo o **sindromu posturalne tahikardije**, oz. z že uveljavljeno angleško kratico - POTS.<sup>6</sup> Nesposobnost krajše ali daljše stoje, oz. simptomov ob dvigu iz ležečega položaja, imenujemo **ortostatska intoleranca**. Razdelimo jo po stopnjah prizadetosti zaradi tega<sup>6</sup>:

- stopnja 0: brez znakov ortostatske hipotenzije
- stopnja 1: ortostatski simptomi so redki. Pojavijo se le po dvigu iz ležečega položaja. Sposobni so stati več kot 15 minut
- stopnja 2: vsaj tedenski pojavi simptomov ortostatske hipotenzije. Napadi se pojavijo ob ortostatskem stresu. Sposobni stati več kot pet minut
- stopnja 3: simptomi se pojavljajo skoraj vsak dan. Sposobni so stati manj kot eno minuto
- stopnja 4: ortostatska hipotenzija je vedno prisotna. Bolniki so zaradi tega invalidi, pogosto vezani na posteljo, voziček. Pogosti so simptomi (pre)sinkope.

## Patofiziološki mehanizem

Patofiziološkega mehanizma vzroka ne poznamo. Po dvigu iz ležečega v stoječi položaj se 300 do 800 ml krvi takoj »pretoči« v spodnje ude. Kot nadomestilo začne srce s preostalo krvjo takoj hitro biti. Aktivira se renin-angiotenzin-aldosteronski sistem. Normalno traja prilagoditev na stoječi položaj le nekaj sekund. Če pa temu ni tako, prihaja do vedno večjega intenzivnega dela srca. Vendar ima tudi srce določene omejitve, saj nikakor ne more delati »na prazno«, zato nenadoma pride do zavrtja, inhibicije simpatičnega in stimulacije parasimpatičnega dela avtonomnega živčevja s posledničnim padcem srčne frekvence in vazodilatacijo, kar vodi v padec krvnega tlaka in padec frekvence srca. Telo je tako ostalo brez kompenzatorjih mehanizmov, zato sledi prehodna nezavest zaradi pomanjkanja kisika v možganih. Praviloma pride do ortostatske sinkope.<sup>7</sup>

Vendar v vsem tem refleksnem odgovoru (ki pri nekaterih vodi v izgubo zavesti, pri drugih pa ne) ni bolezenskih sprememb. Vsak element tega refleksa je

popolnoma normalen, zato so začeli iskati vzroke za nizek krvni tlak oz. ortostatsko hipotenzijo v drugih organih. Ugotovili so<sup>2</sup>, da je hipotenzija povezana s prirojeno motnjo v resorpciji natrija v proksimalnih ledvičnih kanalčkih, saj je izločanje natrija z urinom večje kot pri drugi populaciji. Tako pride do večjih diurez, relativne dehidracije in padca krvnega tlaka. Stanje se je bolnikom bistveno izboljšalo po dnevnem dodatku 6 g natrijeve soli.

## Diferencialna diagnoza

Nizek krvni tlak oz. ortostatska hipotenzija, pa ni vedno le skupek slabo definiranih simptomov, temveč je pogojena z nekaterimi težkimi obolenji. V tem primeru gre za sekundarno arterijsko hipotenzijo<sup>8</sup>:

- nevrološke bolezni, ki prizadenejo avtonomno živčevje
  - generalizirana primarna avtonomna odpoved: izolirana odpoved, multipla sistemska atrofija, akutna pandisavtonomija
  - delna primarna avtonomna odpoved: pomanjkanje dopamin beta-hidroksilaze, sindrom posturalne ortostatske tahikardije
- bolezni centralnega živčevja: tumorji, številni infarkti, tabes dorsalis, Wernicke encefalopatija
- sistemske bolezni z avtonomno nevropatijo: diabetična nevropatija, primarna sistemska amiloidoza, poliradikulonevritis, porfirija, paraneoplastična avtonomna nevropatija
- endokrine in metabolne bolezni: adrenalna odpoved, feokromocitom, hipokalijemija
- bolezni z zmanjšanim minutnim volumnom srca: intravaskularna hipovolemija, zmanjšan priliv v desno srce, bolezni miokarda
- iatrogeni vzrok: antihipertenzivi, psihotropna zdravila, antiparkinsoniki, vazodilatorji
- drugi vzroki: hiperbradikinizem, kronična dializa, anoreksija nervoza.

Nekatere od teh bolezni je lahko prepoznati, druge pa ostajajo dolgo časa prikriti. Kot praktično navodilo svetujem, da ocenimo stopnjo ortostatske intolerance. Pri sekundarni obliki arterijske hipotenzije je prizadetost hujša in se bo s časom slabšala, kar pa ne velja za t. i. primarno obliko.

## Zdravljenje arterijske hipotenzije

V letu 1980 je 1-8% celotnega prebivalstva zahodne Nemčije jemalo antihipotenzive.<sup>4</sup> Registriranih je bilo 60 preparatov.<sup>2</sup>

Danes moram poudariti, da zdravljenje temelji na nefarmakološki obravnavi. Bolnika moramo informirati o naravi in pričakovanem poteku njegove bolezni, kateri mora prilagoditi svoje življenje: dovolj počitka, počiva naj z zvišanim zglavjem, ne sme uživati alkohola, kompresija ven goleni, izogibati se mora dolgotrajnemu stanju, vročim prostorom ali delu na soncu, porazdeliti obroke hrane na več manjših, da se izognemo postprandialni hipotenziji. Naučiti se mora počasnega vstajanja: nekaj minut mora obsedeti na postelji. V kolikor vse to ni uspešno, svetujem dodatek soli k prehrani v odmerku do 6 g dnevno. Šele po tem začnemo z medikamentoznim zdravljenjem.

Zdravila:

- fludrokortizone (kortikosteroid z mineralokortikoidnim učinkom) v odmerku 0,1-1 mg. Omejitveni dejavnik je pojav edemov<sup>1</sup>
- midodrine je agonist alfa-1-adrenoreceptorjev, ki ga dajemo v naraščajočem odmerku. Začnemo z 2,5 mg dvakrat dnevno. Če ni učinka, povečamo odmerek na vsakih nekaj dni<sup>2</sup>
- ugoden učinek so dosegli tudi po aplikaciji eritropoetina, saj imajo ti bolniki pogosto kronične, rezistentne anemije<sup>2</sup>
- nekateri priporočajo kofein<sup>1</sup>, vendar učinka niso nikoli preverili v raziskavi.

## Obravnava preiskovanca z nizkim krvnim tlakom

- če ima preiskovanec le nizek krvni tlak (<110/65 mm Hg pri moškem, <100/60 mm Hg pri ženskah) ali ortostatsko hipotenzijo (padeč krvnega tlaka >20/10 mm Hg), ne pa tudi simptomov – diagnostična obdelava in zdravljenje ni potrebno.

Sicer pa:

- anamneza in heteroanamneza (zlasti po morebitni sinkopi)
- klinični pregled z merjenjem krvnega tlaka leže in stoje (stati mora vsaj dve minuti)

- pregled osnovnega laboratorija: krvni sladkor, elektroliti s kreatininom, hemogram, dušični retenti, pregled urina
- 24-urno kontinuirano merjenje krvnega tlaka z beleženjem aktivnosti oz. simptomov
- testiranje funkcije avtonomnega živčevja
- v primeru sinkope naj opravi tudi test z nagibno mizo

Vse druge preiskave opravimo na podlaga suma, da gre za sekundarno arterijsko hipotenzijo: nevrološki pregled, endokrinološko testiranje, kardiološki pregled z ehokardiogramom, itd.

## Literatura

1. Owens PE, O'Brien ET. Hypotension: A forgotten illness. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 2: 3-14.
2. Pechere-Bertschi A, Nussberger J, Burnier M. L'hypotension constitutionnelle existe-t-elle? *Therapeutische Umschau* 1999; 56: 49-54.
3. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. *Brit Med J* 1988; 296: 887-9.
4. De Buyzere M, Clement DL, Duprez D. Chronic low blood pressure: A review. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1998; 12: 29-35.
5. Owens PE, Lyons SP, O'Brien. Arterial hypotension: Prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertension* 2000; 14: 243-7.
6. Low PA, ed. Update on the elevation, pathogenesis, and management of neurogenic ortostatic hypotension. *Neurology* 1995; 45 (suppl 5): S4-S25.
7. Smith JJ. Circulatory response to the upright posture. CRC Press Boca Raton, Ann Arbor, Boston 1990: 3-40.
8. Meglič B, Šinkovec M, Grad A. Nekardiogena sinkopa – pogled nevrologa. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 623-6.

# KAKO NASTANEJO SMERNICE? KLINIČNE RAZISKAVE, Z DOKAZI PODPRTA MEDICINA

Rok Accetto

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

## Uvod

Do sredine 20. stoletja je veljala pri diagnostiki in zdravljenju bolezni t.i. aksiomatika. Izkušeni zdravniki so opisovali simptome, ki so jih opazovali pri bolnikih in ugotavljali, da je nek način zdravljenja pri takih bolnikih uspešen. Najpogosteje vzrokov in/ali mehanizmov bolezenskih procesov niso poznali. Še do danes so se ohranila imena bolezni, ki nimajo nič skupnega z nastankom ali razvojem bolezni, ampak so v čast prvim opisovalcem imenovana po njih ali pa po bolnikih. Vsi poznamo npr. Hornerjev sindrom, morbus Basedow, itd. Z razvojem biokemije in fiziologije ter patofiziologije pa smo spoznali mehanizme in tudi vzročne dejavnike, ki privedejo do bolezenskih stanj. To obdobje pomeni tudi začetek zelo hitrega razvoja farmakologije in z njo povezane farmacije. Še danes je poznavanje vzrokov in/ali mehanizmov delovanja organizma v zdravem in bolezenskem stanju ključna informacija, na osnovi katere lahko razmišljamo o vrsti tudi medikamentozne intervencije. S prekinitvijo bolezenskega mehanizma je torej bolnik ozdravljen. Žal pa vedno temu ni tako. Čeprav z intervencijo prekinemo patofiziološki proces, se tveganje za obolevnost in celo smrt ne spremeni ali pa se le zmanjša. Zato učinkovitost zdravljenja ne ocenjujemo le z ugotavljanjem uspešnosti zavore določenega bolezenskega procesa (mehanizma), ampak z ugotovitvijo, da je tveganje za obolevnost in smrt zmanjšana. Sodobna medicinska znanost temelji na dokazih, da določen način zdravljenja zmanjša obolevnost in umrljivost. Govorimo o medicini, podprti z dokazi.

Veliko je še bolezni in bolezenskih stanj, za katere ne vemo vzroka in tudi mehanizma nastanka ter razvoja bolezni ne. Ena takih bolezni je vsekakor visok krvni tlak, ki je eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za nastanek srčno-žilnih zapletov, torej za srčnožilno obolevnost in umrljivost. Hipertenzija je rezultat številnih patofizioloških mehanizmov, ki so v veliki meri zapisani v več genih. Bodisi da gre za patološko aktivnost enega gena ali pa za spremenjen gen. Ker gre za tako velik število možnih mehanizmov, je tudi medikamentoznih

intervencij več. Zdravnik praktik se zato znajde pred vprašanjem, katero od zdravil je najustreznejše za doseg cilja, to je zmanjšanje tveganja za srčno- in možganskožilne zaplete, ki pomembno vplivajo na kakovost in trajanje življenja. Odgovor dajejo klinične raziskave učinkovitosti in varnosti zdravil. Rezultati teh raziskav so osnova za smernice in napotke o zdravljenju bolnikov, ki jih po pravilu pripravljajo strokovnjaki iz posameznih držav in so torej nacionalna priporočila o zdravljenju. Tudi pri nas imamo jasna priporočila o tem, kako nastanejo smernice, ki so tudi podlaga za klinične poti.<sup>1</sup>

## Klinične raziskave

Omejil se bom na klinične raziskave na področju neinvazivne srčno-žilne medicine, kamor zdravljenje arterijske hipertenzije nedvomno sodi. Poznamo več vrst kliničnih raziskav z različnih področij obravnave bolnikov, ki odgovarjajo na zastavljena vprašanja:

- učinkovitost zdravljenja: kakšna je učinkovitost novih zdravil ali kombinacij zdravil?
- preventivne raziskave: kateri ukrepi preprečijo nastanek bolezni oz. ponovno pojavljanje bolezni?
- diagnostične raziskave: kateri diagnostični postopki so pri določeni bolezni primernejši?
- presejalni testi: kakšen je najboljši način za ugotavljanje zdravstvenega stanja?
- kakovost: kako izboljšati kakovost življenja posameznih bolnikov?

Klinične raziskave opravljamo v več fazah in vsaka faza ima svoj namen<sup>2,3</sup>:

- **prva faza klinične raziskave:** v tej fazi klinične raziskave ugotavljamo varnost novega zdravila, varne odmerke zdravila ter identificiramo morebitne stranske učinke prvič pri ljudeh (ponavadi gre za majhno skupino od 20 do 80 zdravih prostovoljcev)
- **druga faza klinične raziskave:** v tej fazi ocenjujemo varnost in učinkovitost zdravila pri večji skupini bolnikov, ponavadi od 100 do 300 bolnikov. Ugotavljamo razmerje med odmerkom ter terapevtskim učinkom
- **tretja faza klinične raziskave:** v tej fazi preskušanja zdravil pa zdravilo dajemo večji skupini bolnikov, ponavadi med 1000 in 3000 bolnikom,

ocenjujemo uspešnost zdravljenja in varnost zdravljenja (stranski učinki) v primerjavi z drugimi (ustaljenimi) načini zdravljenja. Rezultati te faze vodijo v registracijo in komercializacijo zdravila

- **četrta faza kliničnih raziskav:** govorimo tudi o postmarketinških raziskavah. V teh raziskavah opazujemo učinkovitost zdravljenja z zdravili, ki jih že uporabljamo in imajo jasno indikacijo zdravljenja. Opazujemo morebitna tveganja, dobiti in ocenjujemo optimalno uporabo.

Gre za delikatno področje raziskovalnega dela, pri katerem je potrebno v mislih imeti vedno tudi človekovo psihofizično integriteto in dostojanstvo. Zato že več kot desetletje veljajo pravila kliničnega preskušanja zdravil, ki jih morajo upoštevati vsi in ta pravila je Evropska unija, kot obvezo vseh članic strnila v vrsti direktiv, kot so splošno priznani principi dobre klinične prakse ter dobre prakse proizvodnje. Princip dobre klinične prakse je skupek etičnih in znanstvenih standardov za zavarovanje tistih, ki v raziskavah sodelujejo, ter zagotavlja verodostojnost rezultatov raziskav. Osnovo vsem kliničnim raziskavam v Evropi daje direktiva o tehnično-legalnih vidikih 2001/20/EC, ki jo je sprejel Evropski parlament 4. aprila 2001 in dopolnil 4. avgusta 2005.

Točno je definirana tudi struktura klinične raziskave, ki mora vsebovati splošno informacijo o pomenu, utemeljitev raziskave, cilje in namen, obliko raziskave, vključitvene in izključitvene kriterije, način zdravljenja, kako oceniti učinkovitost ter stranske učinke, oceno varnosti, statistične metode, pot do dokumentov in podatkov, zagotavljati mora kakovost vseh procedur, spoštovati etična merila, predpisati načine varovanja in shranjevanja podatkov, definirati finančne aspekte ter zavarovanje in predvideti objavo rezultatov.

Poznamo več tipov kliničnih raziskav, ki jih uporabljamo v skladu z obravnavo bolezenskega procesa oz. vrsto zdravila, ki ga testiramo.

Raziskava je lahko slepa, največkrat kar dvojno slepa. To pomeni, da bolnik, zdravnik ali pa oba, ne veda, katero zdravilo bolnik prejema – testno ali primerjalno ali morda placebo. V kliničnih raziskavah hipertenzije se primerjav testnega antihipertenzijskega zdravila s placebom ne poslužujemo, saj je nedvomno dokazano, da je zdravljenje hipertenzije povezano z zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne dogodke in torej take raziskave iz etičnih razlogov niso sprejemljive. Primerjamo testno zdravilo z zdravilom, ki ga označujemo kot zlati standard. Raziskave so lahko prospektivne, retrospektivne, observacijske ali terapevtske.

## **Z dokazi podprta medicina**

Pri zdravljenju hipertenzije se vse bolj srečujejo z dejstvom, da je sicer ključnega pomena znižanje krvnega tlaka do ciljnih vrednosti, da pa so med posameznimi antihipertenzijskimi zdravili tudi ključne razlike, ki privedejo do večjega ali manjšega vpliva na obolevnost, umrljivost in s tem na tveganje posameznika. Zato so potrebne obsežne klinične raziskave različnih načinov zdravljenja, govorimo o medicini podprti z dokazi. Takšne raziskave so randomizirane in kontrolirane. Ker pa rezultati ne odražajo povsem realnega sveta, se je v kliničnih raziskavah uveljavil princip PROBE, ki je akronim in predstavlja Prospective, Randomized, Open-label, Blinded, End point. Torej, prospektivna raziskava mora vključevati bolnike, ki so v terapevtski režim vključeni naključno, uporabljamo znana zdravila in cilj je proučiti definirane izhode zdravljenja.<sup>4</sup>

Ob presojanju rezultatov kliničnih raziskav učinkovitosti različnih načinov zdravljenja hipertenzije, ki je kronična bolezen, se je potrebno zavedati, da ponavadi raziskava traja do največ pet let. V tem času mora v opazovani populaciji bolnikov priti do definiranih izhodov zdravljenja. Vemo, da je pri arterijski hipertenziji morda usodna prizadetost tarčnega organa prisotna šele po petnajstih ali dvajsetih letih trajanja bolezni in tudi zdravljenja. Zato so v večini raziskav vključeni bolniki, ki so bolj ogroženi in imajo večje tveganje kot populacija bolnikov s hipertenzijo na sploh. Rezultate takih raziskav pa posplošujemo na njihovo celotno populacijo.

## **Meta-analize kliničnih raziskav**

Klinične raziskave niso neposredno primerljive in iz zagate, katero zdravilo oz. način zdravljenja je boljši, nas poskuša izmotati statistika. Čeprav smo se vedno učili, da so »hruške nekaj drugega od jabolk«, pa prav statistična metoda »meta-analiza« govori, da lahko rezultate raziskav, ki niso neposredno primerljive, primerjamo. V predgovoru k priročniku piše: »Meta-analysis is the statistical procedure for combining data from multiple studies«...

Pri tem pa se pojavlja veliko pasti, ki so predmet številnim razpravam v strokovnih krogih. Ali so različne klinične raziskave res primerljive? Ali lahko primerjamo rezultate raziskav učinkovitosti dveh antihipertenzijskih zdravil in rezultate raziskav učinkovitosti zdravila proti placebo? Gotovo ne. Spomnim naj le na razpravo o tem, ali so antagonisti kalcijevih kanalov res smrtno nevarna zdravila.

V strokovnem časopisu JAMA se je namreč v letu 1995 pojavil članek Psaty-ja in sodelavcev, ki je govoril o rezultatih meta-analiz več raziskav, skupaj je bilo zajetih 335 bolnikov zdravljenih z nifedipinom in 1395 kontrolnih bolnikov. Med bolniki, ki so jemali nifedipin, je bilo tveganje za miokardni infarkt večje kar za 60%! Polemika o tem se je preselila tudi v dnevno časopisje in kar nekaj let je trajalo, da smo na strokovnih osnovah prišli do spoznanja, da je potrebno meta analize načrtovati in tudi brati z veliko mero razuma in modrosti.<sup>5,6</sup>

Velja torej vedno kritično presoditi, ali so rezultati objavljenih meta analiz res odraz stanja v populaciji, ali gre morda le za spretno računsko statistično manipulacijo.

## **Kako so nastale Slovenske smernice za obravnavo bolnikov s hipertenzijo?**

Smernice za zdravljenje bolnikov nastanejo na osnovi medicine podprte z dokazi. Zavedamo se prednosti in pomanjkljivosti.

Prednosti so nedvomno:

- randomizacija je najvarnejša metoda za izogibanje pristranskosti
- veliko število bolnikov je zagotovilo za statistično moč pri ugotavljanju razlik
- večina dogodkov, ki jih v raziskavah uporabljajo za cilj, so dobro definirana klinična stanja.

Pomanjkljivosti pa so:

- izbrani so bolniki z velikih tveganjem
- moč za vrednotenje sekundarnih ciljev je pogosto neadekvatna
- program zdravljenja je različen od prakse
- opazovanja trajajo le 4-5 let (bolniki so zdravljeni 20-30 let).

Zadnje Slovenske smernice za obravnavo bolnikov z arterijsko hipertenzijo so bile pripravljene leta 2003, saj je bilo od leta 1999, ko so bile sprejete prejšnje Slovenske smernice, obilo novih spoznanj. V letu 2003 so bile objavljene nove ameriške smernice (JNC 7) in nove evropske smernice (ESH/ESC). Prejšnje smernice so temeljile na Smernicah WHO/ISH, ki so bile pripravljene za globalne svetovne probleme, niso bile posebej prilagojene evropskemu načinu

življenja. Populacija in način življenja je v Sloveniji bolj podoben evropskemu kot ameriškemu.

Sedanje Smernice so nastale na pobudo Sekcije za arterijsko hipertenzijo Slovenskega zdravniškega društva in pri pripravi so v Komiteju za pripravo smernic sodelovali zdravnice in zdravniki – strokovnjaki s področja hipertenziologije, kardiologije, nefrologije, endokrinologije, ginekologije, družinske medicine: Rok Accetto (predsednik), Jurij Dobovišek, Borut Kolšek, Aleš Žemva, Olga Pirc-Čerček, Barbara Salobir, Jana Brguljan-Hitij, Bruno Bucić, Borut Čegovnik, Primož Dolenc, Bojana Žvan, Vasilij Cerar, Staša Kaplan-Pavlovčič, Radovan Hojs, Marjana Ujčič-Navotnik, Marko Medvešek, Miha Koselj, Marija Petek-Šter. Upoštevani so bili dokazi o ustreznosti diagnostičnih in terapevtskih postopkov. Pripravljene so bile na podmeni, da smernice priporočajo, ne pa odrejajo. Čeprav velike randomizirane raziskave in meta-analize raziskav jasno kažejo pot pri številnih načinih zdravljenja, je strokovno stališče plod tudi številnih drugih znanstvenih dognanj.

## Zaključek

Kaj nam govorijo najnovejše klinične raziskave in meta-analize teh raziskav? Ali je že čas za spremembo Smernic za zdravljenje hipertenzije? Morda. Ali je dokazov, da so nekatera antihipertenzijska zdravila manj uspešna od drugih že dovolj in jih je torej potrebno uvrstiti v »drugo linijo«? Morda. Ali je strategija takojšnjega zdravljenja hipertenzije z zdravili in spremembo slabega življenjskega stila bolj primerna kot stopnjevanje zdravljenja? Morda. Veselim se razprave ob koncu tega sklopa predavanj, ki bo verjetno pokazala, da je dokazov dovolj, da priporočila v veljavnih Smernicah ponovno prevetrimo.

## Literatura

1. Yazbeck AM, Robida A (ur). Metodološka priporočila za oblikovanje in uvajanje kliničnih poti. Ministrstvo za zdravje, Ljubljana 2006, 52 str, ISBN 961-6523-17-1.
2. Dosegljivo na: <http://www.clinicaltrials.gov>.
3. Canziani P, Graziani P, Mantovani R, Notari M. Clinical trials in Europe. Milano: Informatics & Communication S.r.L, 2005: 233 str.
4. Glasser SP, Howard G. Clinical Trial Design Issues: At Least 10 Things You Should Look For in Clinical Trials. The Journal of Clinical Pharmacology, 2006; 46: 1106-15.
5. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD in sod. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug treatment. JAMA 1995; 274: 620-5.

6. Ad hoc Subcommittee of the WHO and ISH. Effects of calcium antagonists on the risk of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertension* 1997; 15: 105-15.



# ALI SO POTREBNE SPREMEMBE SMERNIC ZA ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE Z ZDRAVILI? ZA

Aleš Žemva

## Uvod

Pobudo za spremembo smernic za zdravljenje hipertenzije sta podali National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in British Hypertension Society (BHS).<sup>1</sup> Pobudo so utemeljili z meta-analizo raziskav, v katerih so preskušali naslednja zdravila za zniževanje krvnega tlaka:

- zaviralce konvertaze
- zaviralce angiotenzinskih receptorjev
- zaviralce adrenergičnih receptorjev beta
- zaviralce kalcijevih kanalov
- tiazidne diuretike.

Upoštevali so raziskave, ki so bile objavljene do 19. decembra 2005. Niso upoštevali študij:

- z neustrezno randomizacijo
- z nezadostno statistično močjo, kar pomeni, da je bil vzorec manjši od 200 bolnikov in je študija trajala manj kot 12 mesecev
- če je vzorec vključeval izključno diabetike ali otroke
- če med izidi bolezni (endpoints) ni bilo navedeno število možganskih kapi, miokardnih infarktov in umrljivosti.

V meta-analizi so proučevali:

- smrtnost
- možgansko kap (ishemično in hemoragično)
- miokardni infarkt (tudi nemi, če je bilo navedeno)
- srčno popuščanje

- novo nastalo sladkorno bolezen.

V meta-analizo so vključili 20 študij (tabela 1). Na začetku posamezne študije so bolniki prejeli eno zdravilo, kar pa večinoma ni zadoščalo. Zato so postopoma dodajali drugo ali celo tretje zdravilo, dokler niso dosegli ciljnega krvnega tlaka. Tako so veliko večino bolnikov zdravili s kombinacijam dveh ali več zdravil. Avtorji meta-analize predpostavljajo, da imajo vsa zdravila neke skupine enak učinek («class effect«).

Tabela 1. Pregled kliničnih raziskav, ki so jih vključili v meta-analizo

raziskava	1. zdravilo	2. zdravilo	dodatna zdravila	Število bolnikov	
				1. zdravilo	2. zdravilo
ALLHAT <sup>2</sup>	lizinopril	amlodipin	BB/CAA	8778	8790
ALLHAT <sup>2</sup>	lizinopril	klortalidon	BB/CAA	8778	14836
ALLHAT <sup>2</sup>	amlodipin	klortalidon	BB/CAA	8790	14836
ANBP2 <sup>3</sup>	enalapril	hidroklorotiazid	BB/CCB/ARB	3044	3037
ASCOT <sup>4</sup>	atenolol	amlodipin	TD/ACEI	9618	9639
ELSA <sup>5</sup>	atenolol	lacidipin	TD	114	1128
HAPPY <sup>6</sup>	atenolol/ metoprolol	bendrofluazid/ hidroklorotiazid	LD/VD	3265	3240
INSIGHT <sup>7</sup>	nifedipin	co-amilozid (hidroklorotiazid)	BB/ACEI	3223	3203
INVEST <sup>8</sup>	atenolol+ trandolapril	verapamil+ trandolapril	TD/ACEI	11041	10967
JMIC-B <sup>9</sup>	enalapril/ imidapril	nifedipin retard	AB	822	828
LIFE <sup>10</sup>	losartan	atenolol	TD	4557	4546
MIDAS <sup>11</sup>	isradipin	hidroklorotiazid	ACEI	442	441
MRC <sup>12</sup>	propranolol	bendroflumetazidin	CCA	3558	3519
MRC-O <sup>13</sup>	atenolol	hidroklorotiazid (amilorid)	BB/TD/CCB	1102	1081
NICS-EH <sup>14</sup>	nikardipin	triklometazidin	ni podatka	204	210
PHYLLIS <sup>15</sup>	fosinopril	hidroklorotiazid	CCB	254	253
SHEP 1985 <sup>16</sup>	klortalidon	placebo	rezerpin, BB hidralazin	443	108
SHEP 1991 <sup>17</sup>	klortalidon	placebo	BB, rezerpin	2365	2371
STOP-H2 <sup>18</sup>	enalapril/ lizinopril	felodipin/isradipin	TD/BB	2205	2196
SYST- EUR <sup>19</sup>	nitrendipin	placebo	ACEI/TD	2398	2297
VALUE <sup>20</sup>	amlodipin	valsartan	TD	7596	7649
VHAS <sup>21</sup>	verapamil	klortalidon	ACE	707	707

AB – zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa, ACEI – zaviralec konvertaze, ARB – zaviralec angiotenzinskih receptorjev, BB – zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, CAA – centralni spodbujevalec adrenergičnih receptorjev alfa-2, CCB – zaviralec kalcijevih kanalov, LD – diuretik zanke, TD – tiazidni diuretik, VD – vazodilatator

Učinkovitost posameznih zdravil so primerjali s pomočjo števila let zdravega življenja. Gre za leta, ki jih je bolnik preživel, ne da bi umrl zaradi srčnožilne bolezni, doživel miokardni infarkt brez smrtnega izida, možgansko kap brez smrtnega izida, srčno odpoved ali sladkorno bolezen. Zanimalo jih je tudi, koliko let zdravega življenja doživi bolnik s hipertenzijo, ki ga ne zdravimo. Nato so izračunali, koliko stane vsako leto zdravega življenja, če bolnika zdravimo z neko skupino zdravil. Ugotovili so, da so za vse starostne skupine najugodnejši zaviralci kalcijevih kanalov ali diuretiki, kar zlasti velja za starejše od 55 let. V analiziranih študijah je bilo mlajših od 55 let zelo malo. Ker v tej starosti zaviralci konvertaze bolj znižajo krvni tlak kot zaviralci kalcijevih kanalov in tiazidni diuretiki, in ker predvsem zniževanje krvnega tlaka doprinese k zdravim letom, so sklepali, da so za mlajše od 55 let zaviralci konvertaze najprimernejši.

Na osnovi te meta-analize in domnev njenih avtorjev je Britansko združenje za hipertenzijo v soglasju z britanskim ministrstvom za zdravje sprejelo smernice, ki priporočajo, da za zdravljenje hipertenzije:

- pri starejših od 55 let, ter črncih vseh starosti kot prvo zdravilo uporabljamo zaviralce kalcijevih kanalov ali tiazidne diuretike
- pri mlajših od 55 let kot prvo zdravilo uporabljamo zaviralce konvertaze
- pri starejših od 55 let uporabljamo kot drugo zdravilo zaviralec konvertaze, ki ga dodamo bodisi zaviralcu kalcijevih kanalov ali tiazidnemu diuretikumu
- če kot prvo zdravilo pri mlajših od 55 let uporabimo zaviralec konvertaze, kot drugo zdravilo dodamo zaviralec kalcijevih kanalov ali tiazidni diuretik
- če je potrebno zdravljenje s tremi zdravili, kombiniramo zaviralec konvertaze, zaviralec kalcijevih kanalov in tiazidni diuretik
- bolnikom, ki ne prenašajo zaviralcev konvertaze, predpišemo zaviralce angiotenzinskih receptorjev (ocenjujejo, da je takih bolnikov 20%)
- če kombinacija treh zdravil ne zadošča, priporočajo bodisi zvišanje odmerka tiazidnega diuretika, bodisi dodaten diuretik (ki ni tiazid), ali pa uvedbo zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ali alfa
- zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so primerni za mlajše od 55 let, če so zaviralci konvertaze in zaviralci angiotenzinskih receptorjev kontraindicirani ali če jih bolniki ne prenašajo; pri ženskah v rodnem obdobju; pri bolnikih s

povečanim tonusom simpatičnega živčnega sistema; v teh primerih kot drugo zdravilo priporočajo zaviralec kalcijevih kanalov in kot tretje zdravilo tiazidni diuretik.

Britanske smernice so korak v pravo smer predvsem zato, ker upoštevajo stroške zdravljenja. Sprejete so bile v soglasju z vladnimi organi in upoštevajo tudi interese plačnika zdravil, ne samo mnenje stroke in koristi prodajalcev zdravil.

## Literatura

1. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care (partial update). Royal College of Physicians of London, May 2006 1-94.
2. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *Journal of the American Medical Association - Express* 2002; 288: 2981-97.
3. Wing LMH, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT BPLA: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
5. Zanchetti A, Bond MG, Henning et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double blind, long-term study. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
6. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. Beta blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-72.
7. Brown MJ, Palmer CR, Castaine A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366-72.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized, controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
9. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2004; 27: 181-91.
10. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan

- Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-62.
11. Borhani NO, Mercuri M, Borhari PA et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *JAMA* 1996; 276: 785-91.
  12. Medical Research Council Working Party. MRC trial treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
  13. MRC Working Party. Medical Research Council Trial treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
  14. Kuwajima I, Kuramoto K, Ogihara T et al. Tolerability and safety of calcium channel blocker in comparison with a diuretic in the treatment of elderly patients with hypertension: Secondary analysis of the NICS-EH. *Hypertension Research* 2001; 24: 475-80.
  15. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS - a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-2812.
  16. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1985; 56: 913-20.
  17. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
  18. Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood Pressure* 2000; 9: 17-20.
  19. Stassen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
  20. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
  21. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15: 1337-44.



# ALI SO POTREBNE SPREMEMBE SMERNIC ZA ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE Z ZDRAVILI? PROTI

Jurij Dobovišek

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

## Uvod

Smernice za zdravljenje neke bolezni, ki jih izda strokovno združenje na mednarodni ali nacionalni ravni nimajo veljave zakonskega predpisa niti doktrine. Zato niso obvezujoče, ampak so priporočilo, kako naj se na osnovi dotedanjih spoznanj najustrezneje obravnava neka bolezen ali zdravstveni problem. Znano je, da je lažje pripraviti smernice kot obravnavati posamezne bolnike. Iz tega razloga modri avtorji v smernicah ne priporočajo togih shem, saj bi te lahko omejevale presojo pri obravnavi posameznih bolnikov, ki se med seboj razlikujejo po osebnih, medicinskih in kulturnih lastnostih. V tem, bolj liberalnem smislu so zasnovane zadnje evropske<sup>1</sup> in slovenske<sup>2</sup> smernice za obravnavo arterijske hipertenzije, ki omogočajo širok izbor antihipertenzijskih zdravil, zahtevajo pa prilagoditev bolniku. Nekoliko bolj se v terapevtskem delu zdijo toge zadnje tovrstne ameriške smernice<sup>3</sup>, ki dajejo določeno prednost diuretikom. Še neprimerno bolj toge, že kar zapovedovalne, pa se zdijo letošnje britanske smernice za nadzor hipertenzije na primarni ravni.<sup>4</sup> Priporočajo tog stopenjski sistem.

Ni enostavno odgovoriti na vprašanje, po koliko letih je treba spreminjati smernice. Vseeno se zdi obdobje treh let nekam kratko razen v primeru, da je v tem času prišlo do zelo velikih, skoraj revolucionarnih sprememb

## Ali je treba spremeniti smernice?

Ali je torej po treh letih že čas za spremembo terapevtskega dela nacionalnih smernic za obravnavo arterijske hipertenzije? Če želimo pozitivno ali negativno odgovoriti na to, je treba prej poznati odgovore na nekaj vprašanj:

- ali je v zadnjih 3 letih prišlo v državi do poslabšanja nadzora hipertenzije?

- ali v tem času v državi ugotavljamo porast zbolewnosti in umrljivosti zaradi srčnožilnih in ledvičnih zapletov in če je tako, ali je za to odgovoren predvsem neustrezen nadzor hipertenzije?
- ali so v svetu v času po zadnjih evropskih smernicah<sup>1</sup>, po katerih so se ravnale tudi naše<sup>2</sup>, z rezultati velikih raziskav nedvoumno dokazali, da je sedaj veljavna priporočila treba spremeniti?
- ali so se v tem času na trgu pojavila nova, ob enaki ali večji učinkovitosti bolj varna antihipertenzijska zdravila?
- ali so se v tem času pojavili nedvoumni dokazi, da je katera od obstoječih glavnih farmakoloških skupin antihipertenzijskih zdravil premalo varna ali nezadostno učinkovita?
- ali je vztrajanje samo na izboljšanju življenjskega sloga brez zdravil za določen čas pri bolnikih s hipertenzijo in nevelikim srčnožilnim tveganjem še smiselno?
- v kolikšni meri zdravniki pri obravnavi bolnikov s hipertenzijo zlasti na primarni ravni sploh upoštevajo priporočila nacionalnih smernic?

***Ali je v zadnjih 3 letih v državi prišlo do poslabšanja nadzora hipertenzije?***

Ko bi hoteli odgovoriti na to vprašanje, bi najprej morali vedeti, kakšen je bil nadzor hipertenzije v letu 2003. Tega podatka ni. Zadnji objavljen podatek je iz leta 2001<sup>5</sup>, nastal pa je na osnovi ankete v osnovnem zdravstvu in ne v epidemiološki raziskavi, zato je njegova zanesljivost vprašljiva, po drugi strani pa poznavajoč »uspehe« drugje v Evropi morda ni zelo daleč od resnice. Takrat naj bi imelo krvni tlak pod 140/90 mm Hg 15% moških in 18% žensk zdravljenih zaradi hipertenzije. Za leto 2006 podatka ni. Torej ne moremo trditi, da je po sprejetju zadnjih smernic prišlo do poslabšanja nadzora hipertenzije v državi. Lahko samo domnevamo, da je nadzor še vedno nezadosten.

***Ali v tem času v državi ugotavljamo porast obolevnosti in umrljivosti zaradi srčnožilnih in ledvičnih zapletov in če je tako, ali je za to odgovoren predvsem neustrezen nadzor hipertenzije?***

Hipertenzija je glavni dejavnik tveganja za možganskožilne zaplete, zlasti za možgansko krvavitev. Če nimamo na razpolago neposrednih epidemioloških podatkov o nadzoru hipertenzije, lahko po gibanju zlasti obolevnosti za možgansko kapjo posredno sklepamo na uspešnost nadzora krvnega tlaka v

nekem okolju. Za koronarno bolezen velja, da zanjo hipertenzija ni najpomembnejši dejavnik tveganja in je posredno sklepanje v tem primeru tvegano. Enako velja za končno ledvično odpoved, kjer močno vodi sladkorna bolezen, pri nas pa so za razliko od ZDA na drugem mestu še vedno vnetne bolezni ledvic.

Do leta 2000 je bila obolevnost za možgansko kapjo v Sloveniji v blagem porastu, umrljivost zaradi nje pa od leta 1985 do 2000 v postopnem upadanju. Po zadnjih podatkih, ki so na voljo na spletni strani Inštituta za varovanje zdravja RS, je do leta 2004 umrljivost zaradi vseh srčnožilnih bolezni v stalnem počasnem upadanju, podobno kot v Evropski uniji, le da je tam manjša. Ni podatkov o umrljivosti zaradi posameznih bolezenskih stanj, ki sodijo v ta krog. Pri obolevnosti, če lahko o njej sodimo po hospitalizacijah, je v Sloveniji do leta 2003 pri možganskožilnih boleznih opazna stagnacija, pri vseh srčnožilnih boleznih in koronarni bolezni pa blag porast. Novejših podatkov ta čas še ni na voljo. Torej si z epidemiološkimi podatki za obdobje po letu 2003 ne moremo pomagati. Postopno upadanje umrljivosti zaradi srčnožilnih bolezni je zelo verjetno posledica boljšega zdravljenja teh bolezni, predvsem njihovih akutnih zapletov.

***Ali so v svetu v času po zadnjih evropskih smernicah<sup>1</sup>, po katerih so se ravnale tudi naše<sup>2</sup>, z rezultati velikih raziskav nedvoumno dokazali, da je sedaj veljavna priporočila treba spremeniti?***

Veljavne smernice ESH/ESC iz leta 2003<sup>1</sup> omenjajo pomembne do tedaj zaključene novejšje intervencijske raziskave, kot so HOPE<sup>7</sup>, LIFE<sup>8</sup>, ELSA<sup>9</sup>, ALLHAT<sup>10</sup>, INVEST<sup>11</sup>, CONVINCENCE<sup>12</sup> in še kakšna. Kasneje so bile končane raziskave ANPB-2<sup>13</sup>, VALUE<sup>14</sup>, SCOPE<sup>15</sup> in kot zadnja od velikih ASCOT-BPLA.<sup>16</sup> Še poteka zelo velika raziskava ONTARGET<sup>17</sup>, od katere veliko pričakujemo, rezultati pa bodo na voljo v najboljšem primeru konec leta 2007.

Avstralska raziskava ANBP-2<sup>13</sup> je dala nasproten rezultat kot ALLHAT.<sup>10</sup> Z zaviralcem konvertaze (ACEI) so namreč dosegli boljši zaščitni učinek kot s tiazidnim diuretikom (TD). Seveda je potekala pri povsem drugačni, evropski bolj primerljivi populaciji. V raziskavi VALUE<sup>14</sup> se je zdravljenje, ki je imelo za osnovo zaviralec angiotenzinskih receptorjev (ARB) izkazalo za manj učinkovitega kot tisto z dihidropiridinskim antagonistom kalcijevih kanalov (CCB) kot osnovnim zdravilom. V raziskavi SCOPE<sup>15</sup> se ARB v pogledu zaščite pred miokardnim infarkt in srčnožilno umrljivostjo ni izkazal pomembno

bolje kot placebo. Raziskava ASCOT-BPLA<sup>16</sup> je pokazala, da je kombinacija novejših zdravil (CCB-ACEI) za večino končnih stanj učinkovitejša in nasploh varnejša kot kombinacija starejših, to je zaviralca adrenergičnih receptorjev beta (BB) in TD.

Pri ocenjevanju teh učinkov je treba upoštevati, da gre pravzaprav za primerjanje kombinacijskih zdravljenj, saj je velika večina bolnikov zaradi doseganja čim nižjega krvnega tlaka v teh raziskavah prejela dve, tri ali več antihipertenzijskih zdravil. Ponekod je šlo tudi za prekrivanja (četrti zdravilo v INVEST). Z monoterapijo je bilo zdravljenih v raziskavi LIFE le 11%, v ASCOT pa v eni veji 15% in v drugi 11% bolnikov. Zaradi tega na osnovi omenjenih raziskav objektivno ni mogoče trditi, da je določena farmakološka skupina slabša od drugih. Slabši je lahko samo način zdravljenja oz. kombinacija.

#### *Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta*

Če sprejmemo malo prej omenjeno stališče, se zdijo spremembe v letošnjih britanskih smernicah<sup>4</sup>, ki BB iz prve predstavljajo v četrti izbiro, strokovno dvomljive. V nobeni raziskavi jih namreč niso uporabljali pretežno v monoterapiji.

V raziskavah, v katerih je bil BB osnovno (prvo) zdravilo<sup>8,9,11,12,16</sup>, so kot drugo zdravilo vedno dodajali TD. V vseh teh raziskavah so pri tej kombinaciji opazili bistveno več pojavnost nove sladkorne bolezni kot v primerjanem načinu zdravljenja. Na tej osnovi se zdi tendenciozno govoriti o diabetogenosti BB nasploh. Dva razloga sta za to: (1) bolj diabetogeni so TD in (2) edini BB v teh raziskavah je bil atenolol, ki ni najbolj kardioselektiven in nima dodanih lastnosti. Vendar nas najbrž izkušnja o pogostejši novi sladkorni bolezni pri daljši uporabi kombinacije BB in TD le navaja na sklep, da ta kombinacija dolgoročno ni dovolj varna in zato ni priporočljiva. Menim, da se je, kar zadeva razvoj nove ali poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni, sicer treba bolj bati TD kot BB.

#### *Diuretiki*

Zanimivo je, da doslej ni pomembnega nasprotovanja uvrščanju TD v prvo izbiro za nadzor hipertenzije kljub njihovim dobro znanim in razmeroma pogostim neželenim učinkom vključno z njihovo diabetogenostjo. Američani jim dajejo celo določeno prednost pred drugimi zdravili.<sup>3</sup> TD so v monoterapiji

nedvomno učinkoviti pri bolnikih s hipertenzijo, občutljivih na sol. Med slednje sodi večina starejših bolnikov s hipertenzijo, praktično vsi debeli bolniki s hipertenzijo in tisti z renoparehimsko hipertenzijo, ki je najpogostejša sekundarna oblika. Ker je hipertenzija predvsem bolezen starejše populacije in gre zelo pogosto z roko v roki s preveliko telesno maso, je seveda večina bolnikov s hipertenzijo občutljivih na sol in se zato dobro odzovejo tako na omejitve soli v prehrani kot na diuretik. Znano je tudi, da dodatek diuretika najbolj okrepi antihipertenzijski učinek zdravil, ki učinkujejo na renin-angiotenzinski sistem, BB in centralno delujočih zdravil. Po drugi strani je pri uporabi vseh diuretikov, zlasti pri večjih odmerkih tudi v kombinacijskem zdravljenju, potreben dokaj strog nadzor nekaterih laboratorijskih kazalcev (elektroliti, dušikovi retenti, glukoza, lipidi). Kljub temu, da vse smernice uvrščajo tiazidne in njim podobne diuretike v prvo izbiro za nadzor hipertenzije, pa klinična praksa pri nas temu sploh ne sledi. Anketa iz leta 2001<sup>5</sup> je razkrila, da se na osnovni ravni pri nas v primeru monoterapije hipertenzije 50% bolnikov zdravi z ACEI, 20% s CCB in samo 1% s TD. Tudi v kombinacijah so bili takrat diuretiki šele na četrtem mestu. Ker imamo na razpolago indapamid, je pravzaprav takšno odločanje v monoterapiji presenetljivo in skregano s stroko, saj je večina bolnikov najbrž starejših in debelih in je TD zanje teoretično zelo primerno zdravilo. Nekoliko dvomim v verodostojnost rezultata pri kombinacijah, ker smo že tedaj imeli veliko uveljavljenih stalnih kombinacij TD z ACEI in je nenavadno, da jih zdravniki na primarni ravni ne bi uporabljali v večji meri.

#### *Zaviralci angiotenzinskih receptorjev*

Pozornost zasluži že omenjena nepričakovano slabša učinkovitost ARB v preprečevanju smrti in miokardnega infarkta pri srčnožilnih bolnikih z velikim tveganjem, zlasti v primerjavi z ACEI.

Splošno je sprejeto, da ACEI znatno zmanjšujejo umrljivost in zaplete vključno z miokardnim infarktom pri bolnikih s srčno odpovedjo.<sup>18,19</sup> Neposredno so primerjali ARB in ACEI v treh raziskavah pri bolnikih s srčno odpovedjo: ELITE I<sup>20</sup>, ELITE II<sup>21</sup> in Val-HeFT.<sup>22</sup> Pri bolnikih s hipertenzijo in večjim tveganjem ju primerjajo tudi v raziskavi ONTARGET<sup>17</sup>, vendar ta še ni zaključena. Manjša raziskava ELITE I<sup>20</sup> je nepričakovano pokazala pomembno boljši učinek losartana v primerjavi s kaptoprilom na preživetje, česar pa večja raziskava ELITE II<sup>21</sup> ni potrdila; nasprotno, preživetje je bilo večje po kaptoprilu. Tudi pri sekundarnih izhodih, to je nenadni srčni smrti ali oživljanju

zaradi srčnega zastoja so pri kaptoprilu opazili nepomembno boljši rezultat. Število miokardnih infarktov je bilo približno enako. Ker je bila ELITE II<sup>21</sup> zasnovana kot raziskava superiornosti in se losartan ni izkazal kot uspešnejši od kaptoprila, je nejasno, ali je losartan učinkovitejši kot placebo.<sup>24</sup> Možno je, da je bil odmerek losartana (50 mg/dan) premajhen v primerjavi s kaptoprilom (150 mg/dan). V raziskavi Val-HeFT<sup>22</sup> so primerjali učinke valsartana do 320 mg/dan in placebo poleg standardnega zdravljenja (ARB, BB, diuretik, digoksin). Ni bilo razlike v umrljivosti, kombinacija umrljivosti in zapletov pa je bila nekoliko ugodnejša pri valsartanu kot pri placebo. V raziskavi CHARM-Alternative<sup>25</sup> so pri bolnikih s srčno odpovedjo in iztisnim deležem levega prekata manjšim kot 40%, ki niso prenašali zaviralcev konvertaze, primerjali kandesartan do 32 mg/dan in placebo. Ni bilo razlik pri sami srčnožilni umrljivosti, po kandesartanu je bilo pomembno več miokardnega infarkta in pomembno manj hospitalizacij zaradi srčne odpovedi. Pri bolnikih z iztisnim deležem >40% med skupinama ni bilo pomembnih razlik razen manj hospitalizacij zaradi srčne odpovedi po kandesartanu.<sup>26</sup>

Ni sporno, da so ACEI pokazali zelo dobre zaščitne učinke v sekundarni preventivi po miokardnem infarktu, najbolj pri bolnikih z večjim tveganjem.<sup>27,28</sup> ARB so neposredno primerjali s kaptoprilom v dveh raziskavah. V raziskavi OPTIMAAL<sup>29</sup> je šlo za bolnike z akutnim miokardnim infarktom in srčno odpovedjo, uporabili pa so losartan do 50 mg/ ali kaptopril do 150 mg/dan. Med skupinama v učinkovitosti ni bilo pomembnih razlik razen srčnožilne umrljivosti, ki je bila pomembno manjša pri zdravljenih s kaptoprilom. V raziskavi VALIANT<sup>30</sup> je šlo za preživetje in zaplete. Primerjali so valsartan do 320 mg/dan in kaptopril do 150 mg/dan ter njuno kombinacijo pri bolnikih po akutnem miokardnem infarktu (v prvih 10 dneh). Med načini zdravljenja ni bilo pomembnih razlik v učinkovitosti. VALIANT je bila ena redkih velikih raziskav, v kateri se ARB niso izkazali kot varnejše zdravilo od primerjanega.

V raziskavi VALUE<sup>14</sup> je šlo za bolnike s hipertenzijo, primerjali pa so zdravljenje, ki je temeljilo na valsartanu z zdravljenjem, ki je temeljilo na amlodipinu. Ni bilo razlik v srčni obolevnosti in umrljivosti niti v splošni umrljivosti. V skupini, ki je prejela valsartan, je bilo pomembno več miokardnega infarkta, vendar je bilo zdravljenje na osnovi amlodipina učinkovitejše v znižanju krvnega tlaka.

Tudi v raziskavah, ki so bile sicer primarno namenjene ohranitvi delovanja ledvic pri diabetikih z ledvično okvaro, kot sta RENAAL<sup>31</sup> in IDNT<sup>32</sup>, losartan

oz. irbesartan v primerjavi s placebom oz. amlodipinom in placebom nista imela pomembno ugodnejšega vpliva na srčnožilno obolevnost in umrljivost. V obeh raziskavah so bili srčnožilni zapleti pogostejši kot končna ledvična odpoved. Učinek nanje je bil enak ali malo slabši kot s placebom, amlodipin pa je bil očitno uspešnejši v pogledu zmanjšanja srčnožilne umrljivosti in še posebej miokardnega infarkta kot irbesartan.

V večini omenjenih raziskav ARB niso dosegli učinka na srčnožilno umrljivost in pojavljanje miokardnega infarkta, ki bi bil primerljiv z ACEI. Še več, bili so manj uspešni kot dihidropiridinski CCB oz. je bil zaščitni učinek marsikdaj na ravni placeba. Najbrž so bili v raziskavah, ki so potekale pri bolnikih s hipertenzijo n.pr. VALUE<sup>14</sup>, odmerjani prenizko. Temu v prid lahko govori raziskava VALIANT<sup>30</sup>, v kateri so valsartan uporabili v končnem odmerku, ki je dvakrat večji kot veljavni za hipertenzijo. Vendar, ali so hipertenzija, srčna odpoved in sekundarna preventiva po miokardnem infarktu ista zgodba?

#### *Antagonisti kalcijevih kanalov in zaviralci konvertaze*

Niso sporni.

#### *Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa-1 in centralno delujoča zdravila*

So z drugimi primerljivo učinkovita antihipertenzijska zdravila. Z njimi doslej niso bile napravljene raziskave o vplivu na srčnožilno zbolewnost in umrljivost.

#### ***Ali so se v tem času na trgu pojavila nova, ob enaki ali večji učinkovitosti bolj varna antihipertenzijska zdravila?***

Odgovor je negativen.

#### ***Ali so se v tem času pojavili nedvoumni dokazi, da je katera od obstoječih glavnih farmakoloških skupin antihipertenzijskih zdravil premalo varna ali nezadostno učinkovita?***

Kombinacija BB+TD se je v vseh raziskavah izkazala bolj diabetogena kot primerjane kombinacije. Ni trdnih dokazov, da bi bila katera od farmakoloških skupin sama po sebi manj učinkovita od drugih.

***Ali je vztrajanje samo na izboljšanju življenjskega sloga brez zdravil za določen čas pri bolnikih s hipertenzijo in nevelikim srčnožilnim tveganjem še smiselno?***

Gre za težko in nehvaležno vprašanje. Na eni strani vemo, da je zvišan krvni tlak močan dejavnik tveganja in ga je zato treba čim prej normalizirati. Vemo, da je samo z izboljšanjem življenjskega sloga večinoma možno nadzorovati blago hipertenzijo. Problem je vztrajanje v tem slogu. Po drugi strani nimamo zanesljivih dokazov, da lahko samo nefarmakološki ukrepi zmanjšajo srčnožilno zbolewnost in umrljivost, ker takih raziskav doslej preprosto ni bilo. Vse to navaja k zgodnjemu ukrepanju z zdravili. Nasproti stoji zdravstvena zavarovalnica z omejenimi sredstvi za pri nas predraga antihipertenzijska zdravila, predvsem generična. Bolnikov je namreč zelo veliko in večina jih ima blago hipertenzijo ter ob odkritju bolezni majhno tveganje za zaplete. Nekateri priporočajo takoj po preverjenem odkritju hipertenzije ne glede na raven tveganja začeti z zdravilom, nato pa poizkušati motivirati bolnika k izboljšavi življenjskega sloga in kasneje opustiti zdravila, če se izkaže, da jih bolnik za nadzor hipertenzije ne potrebuje več.<sup>33</sup> Menijo, da nefarmakološki ukrepi niso nadomestilo za zdravila, ampak njihovo dopolnilo.

Po veliko letih ukvarjanja s hipertenzijo, opazanju nezadostnega nadzora in slabe sprejemljivosti bolnikov za izboljšave življenjskega stila vedno bolj nagibam k temu, da ima Franz Messerli<sup>33</sup> prav. Menim, da bi čas opazovanja nefarmakoloških ukrepov ne smel presegati 6 mesecev. Zlasti pri starejših bolnikih bi se veljalo prej odločiti za uporabo zdravil kot trenutno smernice priporočajo. Vendar je vprašanje, ali je takšno stališče pri nas široko sprejemljivo upošteva tudi prej omenjene razloge na strani države.

***V kolikšni meri zdravniki pri obravnavi bolnikov s hipertenzijo zlasti na primarni ravni upoštevajo priporočila nacionalnih smernic?***

Najkoristnejši podatek iz ankete objavljene leta 2001<sup>5</sup> je, da dve tretjini slovenskih zdravnikov v osnovnem zdravstvu ne težita k normalizaciji krvnega tlaka pri svojih bolnikih s hipertenzijo. Ker vse smernice že od nekdaj priporočajo doseganje normalnega krvnega tlaka, lahko sklepamo, da so pred 5 leti zdravniki na primarni ravni pri nas slabo upoštevali eno glavnih priporočil prvih nacionalnih smernic<sup>34</sup>, ki so izšle leto pred tem. Novejših podatkov, ki bi zajeli podoben ali večjih krog zdravnikov, nimamo na razpolago. Da zdravniki na primarni ravni pred 5 leti pri izbiri zdravil niso upoštevali priporočil smernic, priča tudi to, da so se v monoterapiji v okoli 70% odločali za ACEI ali CCB, ki

so sicer novejša, vendar tudi precej dražja zdravila kot TD ali BB. Poleg tega leta 2001 ni bilo nobenih dokazov, da so novejša antihipertenzijska zdravila na splošno učinkovitejša od starejših. Kakšno je stanje pri predpisovanju antihipertenzijskih zdravil na primarni ravni letos, ni jasno, ker ni zanesljivih objav. Najbrž po signalih iz zdravstvene zavarovalnice v zadnjih letih ni bistveno drugačno.

V ambulanto na Kliničnem oddelku za hipertenzijo večinoma ne prihajajo bolniki s hipertenzijo, pri katerih bi zdravnik na primarni ravni obupal že po monoterapiji. Vendar tisti, ki pridejo, tudi sedaj skoraj nikoli niso na monoterapiji s TD in le redko z BB ali CCB. Pretežno jemljejo še vedno ACEI ali celo ARB. Leta 2004 so izšle zadnje nacionalne smernice<sup>2</sup>, ki priporočajo kot alternativo monoterapiji že na začetku uvajanje kombinacije 2 zdravil v majhnih odmerkih (pri nas kot stalni kombinaciji le perindopril/indapamid in bisoprolol/HCTZ). Skoraj se ne spominjam, da bi kdaj srečal bolnika, ki mu je njegov osebni zdravnik kot prvi ukrep zapisal stalno kombinacijo dveh majhnih odmerkov.

### ***Kaj prinašajo odgovori na zastavljena vprašanja?***

- ni mogoče neposredno niti posredno oceniti, da se je nadzor hipertenzije v zadnjih treh letih poslabšal
- v glavnem ni zanesljivih objektivnih dokazov, da je katera antihipertenzijska farmakološka skupina sama po sebi pomembno manj učinkovita kot druge. Dokazano je precej manj učinkovita kombinacija atenolol+TD v primerjavi s kombinacijo CCB+ACEI in v nekaterih pogledih tudi s kombinacijo ARB+TD. ARB se pogledu zaščite pred srčnožilno umrljivostjo in posebej pred miokardnim infarktom v dosedanjih raziskavah niso ravno »izkazali«. Zdi se, da je njihov zaščitni učinek slabši od učinkovitosti ACEI
- v zadnjih 3 letih v klinično prakso niso bila uvedena antihipertenzijska zdravila iz novih farmakoloških skupin
- kombinacija atenolol+TD je v pogledu pojavljanja nove sladkorne bolezni manj varna kot primerjane kombinacije. Novih dokazov o škodi, ki bi jo povzročala izključno sama po sebi katera od farmakoloških skupin, ni
- po veliko letih ukvarjanja s hipertenzijo, opažanju nezadostnega nadzora in slabe sprejemljivosti bolnikov za izboljšave življenjskega sloga vedno bolj nagibam k temu, da ima Franz Messerli<sup>33</sup> prav. Njegov nasvet je kratko

povedano: takoj uvedi zdravilo, potem pa se pogajaj z bolnikom o bolj zdravem življenju. Čas opazovanja učinkovitosti nefarmakoloških ukrepov ne bi smel presegati 6 mesecev. Zlasti pri starejših bolnikih bi se veljalo prej odločiti za uporabo zdravil kot trenutno priporočajo smernice. Vendar je vprašanje, ali je takšno stališče pri nas široko sprejemljivo upošteva tudi prej omenjene varčevalne razloge na strani države

- upoštevanje terapevtskega dela nacionalnih smernic je pri nas zelo verjetno neustrezno, tako pri doseganju ciljnega krvnega tlaka kot pri izbiri zdravil.

## Zaključek

Moje mnenje je, da ta čas ni potrebno spreminjati smernic za obravnavo arterijske hipertenzije. Ključno, kar nam manjka, da ne bi zašli v »kozmetiko«, so zanesljivi rezultati o nadzoru hipertenzije na nacionalni ravni. Dokazi zadnjih velikih raziskav niso dovolj prepričljivi, da bi zaradi njih kazalo spreminjati smernice. Vemo, da zlasti primarna raven pomanjkljivo upošteva veljavne smernice, kar seveda ni kakšna slovenska posebnost.

Pogosto spreminjanje smernic, kadar zato ni resnično pomembnih razlogov, je lahko izraz nepotrpežljivosti, samopotrjevanja in samopromocije tistih, ki jih pišejo. Nekatera strokovna združenja menijo, da je njihova obveza, da vsakih nekaj let napišejo nove smernice ali spremenijo obstoječe. Ko bi se zdravniki, ki zdravimo bolnike z zvišanim krvnim tlakom bolj držali smernic, lahko tudi starejših, bi učinkoviteje zdravili svoje bolnike in ne bi rabili nobenih novih smernic. Še vedno namreč velja, da je primarna naloga čim učinkovitejše znižanje krvnega tlaka in da ima izbira zdravil sekundarni pomen, da bi se izognili večji srčnožilni zbolewnosti in umrljivosti. Britanci so morali biti zelo nezadovoljni z rezultati nadzora hipertenzije v svoji državi, da so se odločili za precej drastične spremembe v letošnjih spremembah svojih smernic.<sup>4</sup> Dvomim, da so to storili samo na osnovi raziskave ASCOT.<sup>16</sup>

Če se omejim samo na izbiro zdravil, bi morali v Sloveniji skladno z zadnjimi smernicami:

- pogosteje pri starejših bolnikih s hipertenzijo v monoterapiji uporabljati TD (predvsem indapamid)
- pogosteje ciljano uvajati BB zlasti pri mlajših bolnikih hipertenzijo (predvsem nebivolol in bisoprolol)

- omejiti nekritično predpisovanje ACEI pri bolnikih s hipertenzijo, ki ne izkazujejo velikega tveganja
- morda večkrat začeti zdravljenje s stalno kombinacijo majhnih odmerkov dveh zdravil
- pogosteje pomisliti, da je lahko tudi dolgo delujoči zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa-1 učinkovito prvo zdravilo pri bolniku s hipertenzijo, ki ima hkrati tudi benigno hipertrofijo prostate ali če želi biti mlajši bolnik s hipertenzijo in hiperlipemijo v večji meri telesno aktiven.

Strokovno združenje, to je Sekcija za hipertenzijo SZD bi morala izdati dve opozorili na nacionalni ravni:

- odsvetuje se uporaba kombinacije BB+TD, v kateri je odmerek TD večji kot 6,25 mg HCTZ ali primerljivega odmerka drugega TD z izjemo indapamida
- dokler ne bo objektivno razčiščeno, kaj je z neučinkovitostjo ARB v zaščiti zlasti pred miokardnim infarktom, ta zdravila ostajajo v drugi vrsti kot nadomestilo za ACEI, kadar le-teh bolnik ne prenaša.

## Literatura

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1001-53.
2. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B, v imenu delovne skupine. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003). *Zdrav Vestn* 2004; 73: 507-17.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians, 2006.
5. Accetto R, Žemva A, Dolenc P. Nadzor arterijske hipertenzije v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 279-83.
6. Moravec Berger D. Epidemiologija arterijske hipertenzije in nekaterih drugih srčnožilnih bolezni v Sloveniji. V: Dobovišek J, Accetto R (ur): Arterijska hipertenzija, 5. izdaja. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, 2004: 19-30.
7. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.

8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
9. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, et al. Calcium antagonist slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term study. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting-enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
11. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized, controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
12. Black HR, Elliot WJ, Grandits G, et al. for the CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
13. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
15. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
16. Dahlof B, Sever P, Poulter NR, et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BLPA: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
17. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al; the ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61.
18. European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 4: 11-2.
19. Hunt SA, Baker SW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.

20. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
21. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
22. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
23. Gombert-Maitland M, Frison L, Haplerin JL. Active-control clinical trials to establish equivalence or noninferiority: methodological and statistical concepts linked to quality. *Am Heart J* 2003; 146: 398-403.
24. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
25. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
26. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
27. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: a systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 2202-12.
28. The OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
29. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velasquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1839-906.
30. Brenner VM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
31. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 543-9.
32. Messerli FH. *Clinician's Manual on Treatment of Hypertension*. Hoboken, NJ: Science Press 2004: 5-8.
33. Accetto R, Dobovišek J. *Slovenske smernice za obravnavanje bolnikov z arterijsko hipertenzijo*. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD 2000; 1-66.