

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

ZBORNİK

Ljubljana, 25. marec 2022

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

ZBORNİK

Ljubljana, 25. marec 2022

ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

UPRAVNI ODBOR ZDRUŽENJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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



<https://hipertenzija.org>

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



www.whleague.org

ORGANIZACIJSKI IN PROGRAMSKI ODBOR

Jana Brguljan Hitij
Primož Dolenc
Andrej Erhartič
Manuela Gorišek
Tina Mali
Barbara Salobir

UREDNIK ZBORNIKA

Primož Dolenc

GLAVNI SPONZORJI SREČANJA

Krka d.d., Novo mesto
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Servier Pharma d.o.o.

SPONZORJI SREČANJA

Amgen Zdravila D.O.O.
AstraZeneca UK Limited,
Podružnica v Sloveniji
Bayer d.o.o.
Berlin-Chemie AG, Podružnica
Ljubljana
Boehringer Ingelheim Rcv Gmbh &
Co Kg, podružnica Ljubljana

Diafit d.o.o.
Lek d.d., član skupine Sandoz
Medtronic, trgovina z medicinsko
tehnologijo in opremo d.o.o.
Merck d.o.o.
Pfizer, podružnica Ljubljana
Salvus MED d.o.o.
VPD, Bled d.o.o.

ZALOŽILO

Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo,
Dunajska 162, 1000 Ljubljana
XXX. strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik
Ljubljana, 25. marec 2022

Elektronska izdaja

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

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v
Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 100803587
ISBN 978-961-94337-9-9 (PDF)

Zdravniška zbornica Slovenije udeležbo na

XXX. strokovnem sestanku Združenja 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.....	7
Preiskave urina pri obravnavi bolnika z arterijsko hipertenzijo (<i>Barbara Salobir, Petra Šinigoj</i>).....	9
Selektivni/neselektivni nesteroidni antirevmatiki in arterijska hipertenzija (<i>Judita Knez, Aleksandra Vujanić</i>)	15
Bolnik s hipertenzijo v času covid-19 (<i>Matic Mihevc, Marija Petek Šter</i>)	21
Sistolična hipertenzija pri mladih (<i>Nina Božič Ješe, Borut Čegovnik</i>)	31
Vpliv anksioznosti pri obravnavi hipertenzije (<i>Maja Rus Makovec</i>)	41
Srčni ritem in aritmije pri bolnikih s hipertenzijo (<i>Amela Kabaklić, Primož Dolenc</i>).....	49
Kombinirano protitrombotično zdravljenje (<i>Marko Miklič</i>)	59
Bolnik z arterijsko hipertenzijo – kako olajšati in izboljšati zdravljenje sočasno prisotne hiperholesterolemije (<i>Zlatko Fras</i>)	67
Kombinirana antihipertenzivna zdravila v klinični praksi (<i>Jana Brguljan Hitij</i>)	83
Trombotična mikroangiopatija in arterijska hipertenzija (<i>Andreja Aleš Rigler</i>)	91
Pomisleki diabetologa pred uvajanjem zaviralca SGLT-2 kanalčkov (<i>Draženko Pongrac Barlovič</i>)	97
Primarni aldosteronizem in nosečnost – dva klinična primera (<i>Rok Vrčkovnik, Matej Rakuša, Tomaž Kocjan</i>)	107
Navidezno odporna arterijska hipertenzija – prikaz kliničnega primera (<i>Miša Vidmar, Andrej Erhartič</i>)	109
Primer učinkovitega zdravljenja odporne arterijske hipertenzije z minoksidilom (<i>Amela Kabaklić, Vid Leban</i>)	113
Mikotična anevrizma abdominalne aorte – redek vzrok renovaskularne hipertenzije – prikaz primera (<i>Maša Knehtl, Nejc Piko, Tadej Zorman, Benjamin Dvoršak, Sebastjan Bevc</i>).....	117
Predstavitev kliničnega primera (<i>Maja Kolšek Šušteršič</i>).....	121

Hipertenzija in atrijska fibrilacija – neugoden par, ki pogosto hodita z roko v roki (<i>Amela Kabaklić, Vid Leban</i>)	125
Arterijska hipertenzija pri parenhimski ledvični bolezni – prikaz kliničnega primera (<i>Brigita Celar, Andrej Erhartič</i>)	131
Vpliv zmanjšanja telesne mase na znižanje vrednosti krvnega tlaka (<i>Maruša Kopač Šokić, Andrej Erhartič</i>)	133

PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

7.30 – 8.20 Registracija

8.20 – 8.30 Uvodni nagovor (*Jana Brguljan Hitij, Ljubljana*)

Usmerjeno obravnavanje bolnika s hipertenzijo

Predsedstvo: *Maša Knehtl, Maribor, Judita Knez, Ljubljana*

8.30 – 8.45 Preiskave urina pri obravnavi bolnika z arterijsko hipertenzijo
(*Barbara Salobir, Petra Šinigoj, Ljubljana*)

8.45 – 9.00 Selektivni/neselektivni nesteroidni antirevmatiki in arterijska hipertenzija
(*Judita Knez, Aleksandra Vujanić, Ljubljana*)

9.00 – 9.15 Bolnik s hipertenzijo v času covid-19
(*Matic Mihevc, Marija Petek Šter, Ljubljana, Trebnje*)

9.15 – 9.30 Sistolična hipertenzija pri mladih
(*Nina Božič Ješe, Borut Čegovnik, Ljubljana*)

9.30 – 9.45 Vpliv anksioznosti pri obravnavi hipertenzije
(*Maja Rus Makovec, Ljubljana*)

9.45 – 10.00 Srčni ritem in aritmije pri bolnikih s hipertenzijo
(*Amela Kabaklić, Primož Dolenc, Ljubljana*)

10.00 – 10.10 Razpravljanje

10.10 – 10.30 Premor

Mednarodni del / International Part – uradni jezik sklopa predavanj s tujimi predavatelji je angleščina

Predsedstvo / Chair: *Jana Brguljan Hitij, Ljubljana*

10.30 – 10.55 Salt intake and blood pressure in Croatia – 15 years old war
(*Bojan Jelaković, Zagreb, Hrvaška*)

10.55 – 11.20 Patient adherence/non-adherence in hypertension and the role of single pill combination (*Krzysztof Narkiewicz, Gdansk, Poland*)

11.20 – 11.35 Razpravljanje

11.35 – 11.45 Premor

Kaj mora zdravnik upoštevati, če ima bolnika s hipertenzijo in ...

Predsedstvo: *Barbara Salobir, Ljubljana, Leopold Zonik, Bled*

11.45 – 12.00 Kombinirano protitrombotično zdravljenje (*Marko Miklič, Ljubljana*)

12.00 – 12.15 Bolnik z arterijsko hipertenzijo – kako olajšati in izboljšati zdravljenje
sočasno prisotne hiperholesterolemije (*Zlatko Fras, Ljubljana*)

12.15 – 12.30 Kombinirana antihipertenzivna zdravila v praksi
(*Jana Brguljan Hitij, Ljubljana*)

12.30 – 12.40 Razpravljanje

Združenje za arterijsko hipertenzijo – 30 let

12.40 – 13.00 Nagovori ob 30-letnici Združenja za arterijsko hipertenzijo

13.00 – 14.00 Kosilo

Program strokovnega sestanka (nadaljevanje)

Petek, 23. marec 2022

Pridružena bolezenska stanja pri arterijski hipertenziji

Predsedstvo: *Andreja Aleš Rigler, Nina Božič Ješe, Ljubljana*

- 14.00 – 14.15 Nove smernice o srčnem popuščanju (*Bojan Vrtovec, Ljubljana*)
- 14.15 – 14.30 Trombotična mikroangiopatija in arterijska hipertenzija (*Andreja Aleš Rigler, Ljubljana*)
- 14.30 – 14.45 Pomisleki diabetologa pred uvajanjem zaviralca SGLT-2 kanalčkov (*Draženka Pongrac Barlovič, Ljubljana*)
- 14.45 – 15.00 Razpravljanje
- 15.00 – 15.10 Premor

Arterijska hipertenzija v praksi – vzporedni popoldanski program

Predsedstvo: *Amela Kabaklić, Petra Šinigoj, Ljubljana*

- 15.10 Predstavitve zanimivih primerov bolnikov s hipertenzijo
 - Primarni aldosteronizem in nosečnost – dva klinična primera (*Rok Vrčkovnik, Matej Rakuša, Tomaž Kocjan*)
 - Navidezno odporna arterijska hipertenzija – prikaz kliničnega primera (*Miša Vidmar, Andrej Erhartič*)
 - Primer učinkovitega zdravljenja odporne arterijske hipertenzije z minoksidilom (*Amela Kabaklić, Vid Leban*)
 - Mikotična anevrizma abdominalne aorte – redek vzrok renovaskularne hipertenzije – prikaz primera (*Maša Knehtl, Nejc Piko, Tadej Zorman, Benjamin Dvoršak, Sebastjan Bevc*)
 - Predstavitve kliničnega primera (*Maja Kolšek Šušteršič*)
 - Hipertenzija in atrijska fibrilacija – neugoden par, ki pogosto hodita z roko v roki (*Amela Kabaklić, Vid Leban*)
 - Arterijska hipertenzija pri parenhimski ledvični bolezni – prikaz kliničnega primera (*Brigita Celar, Andrej Erhartič*)
 - Vpliv zmanjšanja telesne mase na znižanje vrednosti krvnega tlaka (*Maruša Kopač Šokić, Andrej Erhartič*)
 - 15.10 Obravnava bolnika s hipertenzijo – medicinske sestre in zdravstveni tehniki
 - 16.30 Zaključek strokovnega sestanka (*Jana Brguljan Hitij, Ljubljana*)
- ### **Združenje za arterijsko hipertenzijo**
- 16.40 Poslovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo

ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med.¹
prof. dr. Sebastijan Bevc, dr. med.^{2,3}
Nina Božič Ješe, dr. med.⁴
doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med.^{4,5}
Brigita Celar, štud. med.⁶
Borut Čegovnik, dr. med.⁴
mag. Primož Dolenc, dr. med.⁴
doc. dr. Benjamin Dvoršak, dr. med.^{2,3}
Andrej Erhartič, dr. med.⁴
prof. dr. Zlatko Fras, dr. med.^{7,5}
prof. dr. Bojan Jelaković, dr. med.^{8,9}
asist. dr. Amela Kabaklić, dr. med.^{4,5}
doc. dr. Maša Knehtl, dr. med.²
dr. Judita Knez, dr. med.⁴
prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.^{10,5}
Maja Kolšek Šušteršič, dr. med.^{11,12}
Maruša Kopač Šokić, dr. med.⁴
Vid Leban, dr. med.¹³
Matic Mihevc, dr. med.¹⁴⁻¹⁶
Marko Miklič, dr. med.¹⁷
prof. dr. Krzysztof Narkiewicz, dr. med.¹⁸
prim. prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med.^{14,16}
asist. Nejc Piko, dr. med.¹⁹
prof. dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr. med.^{10,5}
Matej Rakuša, dr. med.¹⁰
prof. dr. Maja Rus Makovec, dr. med.²⁰
prim. mag. Barbara Salobir, dr. med.⁴
dr. Petra Sinigoj, dr. med.⁴
Miša Vidmar, dr. med.⁴
Rok Vrčkovnik, dr. med.¹⁰
prof. dr. Bojan Vrtovec, dr. med.²¹
Aleksandra Vujanić, dr. med.⁴
asist. Tadej Zorman, dr. med.¹⁹

¹Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

²Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center
Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁴Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

⁵Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁶Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

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

- ⁸Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska
- ⁹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Šalata 3, 10000 Zagreb, Hrvatska
- ¹⁰Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- ¹¹Ambulanta Kus d.o.o., Prijateljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
- ¹²Qualitas vitae d.o.o., Zeljarska ulica 5, 1000 Ljubljana
- ¹³Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, 8210 Trebnje
- ¹⁴Interni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9, 1420 Trbovlje
- ¹⁵Inštitut za raziskave in razvoj osnovnega zdravstva, Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana
- ¹⁶Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana
- ¹⁷Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- ¹⁸Uniwersytet Gdański, Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214, Gdańsk, Polska
- ¹⁹Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
- ²⁰Center za izvenbolnišnično psihiatrijo, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Njegoševa 4, 1000 Ljubljana
- ²¹Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

SEZNAM KRATIC

ABSŽ	aterosklerotična bolezen srca in žilja
ACEi	zaviralec angiotenzinske konvertaze
ADAMTS	»disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs«
AF	atrijska fibrilacija (migetanje preddvorov)
AH	arterijska hipertenzija
aHUS	atipični hemolitično uremični sindrom
ALT	alanin aminotransferaza
AP	alternativna pot
ARB	zaviralec angiotenzinskih receptorjev
AST	aspartat aminotransferaza
ATP	adenozin trifosfat
AU	atrijska undulacija (plapolanje preddvorov)
AV	atrioventrikularni
BB	zaviralec adrenergičnih receptorjev beta
BSŽ	bolezn srca in žilja
C3	komplement 3
CCB	zaviralec kalcijevih kanalčkov
CD59	glikoprotein na celični površini
CDT	delež ogljikovih hidratov
CHA ₂ DS ₂ -VASc	točkovnik za ocenjevanje tveganja za možgansko kap
cKT	centralni krvni tlak
CoA	koencim A
covid-19	korona virusna bolezen 19
COX	ciklooksigenaza
CPAP	stalni nadtlak v dihalnih poteh
CPT	centralni pulzni tlak
CR1	komplementni receptor 1
CRP	C reaktivni protetin
CSKT	celodnevno spremljanje krvnega tlaka
DAF	faktor, ki pospešuje razpad
DH	družinska hiperholesterolemija
DKT	diastolični krvni tlak
DPP-4	dipeptidil peptidaza 4
EKG	elektrokardiogram
eRP	elektronski recept
ESC	Evropsko kardiološko združenje
ESH	Evropsko združenje za hipertenzijo
GGT	gama glutamil-transferaza
GLP-1	glukagonu podoben peptid 1
GRACE	»Global Registry of Acute Coronary Events«
GVT	globoka venska tromboza
HAS-BLED	točkovnik tveganja za veliko krvavitev
HBA _{1c}	glikirani hemoglobin
HDL	lipoprotein z visoko gostoto
HIV	virus humane imunске pomanjkljivosti
h-LDL	holesterol v lipoproteinih nizke gostote
HLP	hipertrofija levega prekata
HPLC-MS	»high performance liquid chromatography-mass spectrometry«
HR	razmerje ogroženosti
IgA	imunoglobulin A
iSGLT-2	zaviralec natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2
ISH	izolirana sistolična hipertenzija

Seznam kratic (nadaljevanje)

ITM	indeks telesne mase
IZ	interval zaupanja
KO	klinični oddelek
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen
KS	krvni sladkor
KT	krvni tlak
LDH	laktatna dehidrogenaza
LDL	lipoprotein nizke gostote
LKB	levokračni blok
MAP	srednji arterijski tlak
MCP	membranski kofaktorski protein
MDPŠ	medicina dela prometa in športa
MI	miokardni infarkt
MR	magnetna resonanca
NHANES	»National Health and Nutrition Examination Survey«
NOAK	neposredni peroralni antikoagulant
NSAID	nesteroidna protivnetna zdravila
NT-proBNP	N-končni prohormon možganskega natriuretičnega peptida
oDP	ocena dnevne proteinurije
oGF	ocenjena glomerulna filtracija
OSAS	sindrom obstruktivne apneje med spanjem
P2Y ₁₂	purinoceptor za adenozin difosfat (ADP)
PA	primarni aldosteronizem
PAB	periferna arterijska bolezen
PCI	perkutana koronarna intervencija
PCSK9	proprotein subtilisin/keksin konvertaza-9
PCSK9i	zaviralec proprotein subtilisin/keksin konvertaze-9
PE	pljučna embolija
PPT	periferni pulzni tlak
RAAS	sistem renin-angiotenzin-aldosteron
RAS	renin-aldosteron sistem
SARS-CoV-2	hudi akutni respiratorni sindrom koronavirus 2
SAS	sindrom apneje med spanjem
SB	sladkorna bolezen
SCORE	točkovnik »Systematic CO ronary R isk E valuation«
SDH	sistolično-diastolična hipertenzija
SE	standardna napaka
SGLT-2	natrij-glukozni prenašalni sistem 2
siRNA	sintetična interferenčna ribonukleinska kislina
SKT	sistolični krvni tlak
SpO ₂	nasičenost krvi s kisikom
SVES	prezgodnji nadprekatni utrip
SVT	nadprekatna tahikardija
SŽ	srčno-žilni
THBD	trombomodulin
TMA	trombotična mikroangiopatija
TTP	trombotična trombocitopenična purpura
UZ	ultrazvok
VES	prezgodnji prekatni utrip
ZD	zdravstveni dom

PREISKAVE URINA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA Z ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Urinalyses in the treatment of patients with arterial hypertension

Barbara Salobir, Petra Šinigoj

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

Izvleček

V prispevku so predstavljene preiskave urina, ki omogočajo učinkovitejšo obravnavo bolnikov z arterijsko hipertenzijo. Navedene preiskave, razen toksikološke analize urina, so dobro uveljavljene v vsakodnevni klinični praksi.

Ključne besede: hipertenzija, preiskava urina, albuminurija, proteinurija, uživanje soli, kateholamini v urinu, adherence, toksikološka preiskava urina

Abstract

In the paper different urine examinations that enable effective management of patients with arterial hypertension are presented. With the exception of toxicologic urine analysis, the diagnostic measures discussed are well established in everyday clinical practice.

Key words: hypertension, urinalysis, albuminuria, proteinuria, salt intake, catecholamines in urine, adherence, toxicological urine analysis

Uvod

Preiskava urina sodi med osnovne diagnostične preiskave pri obravnavi arterijske hipertenzije (AH). Pomembna je za etiološko opredelitev AH, oceno s hipertenzijo povzročene okvare ledvic, omogoča pa tudi spremljanje učinkovitosti zdravljenja ter adherence.

Preiskava urina

Analiza urina, ki vsebuje tudi pregled sedimenta in določitev albuminurije, sodi med rutinske preiskave, ki jih opravimo v sklopu osnovne diagnostike

AH. Po priporočilih preiskavo ponovimo enkrat letno, v primeru albuminurije ali proteinurije pa vsaj 6 mesecev po uvedbi zdravljenja.

Albuminurija

Albuminurija je znak s hipertenzijo povzročene ledvične prizadetosti.

Po definiciji je albuminurija prisotna, kadar je količina albuminov v celodnevnem vzorcu urina trajno med 30–300 mg. V vsakodnevni praksi se za ugotavljanje albuminurije priporoča določanje razmerja med albumini in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu urina. Albuminurija je prisotna, če je razmerje albumin : kreatinin 30-300 mg/g ali 3,4-34 mg/mmol/L. Zaradi velike variabilnosti izločanja albuminov diagnozo lahko nedvoumno potrdimo šele, ko je test pozitiven v dveh od treh vzorcev urina odvzetih znotraj 1 tedna do 3 mesecev.

Albuminurije s testnimi lističi, ki so v rutinski rabi, ne moremo zaznati, saj ti prisotnosti albuminov v urinu ne zaznajo, dokler izločanje ne preseže 300–500 mg/dan.

Albuminurija v začetni fazi ob ustreznem zdravljenju lahko izzveni ali pa se vsaj zmanjša. Učinek zdravljenja se lahko pokaže že v nekaj tednih ali mesecih, zato s spremljanjem albuminurije lahko ocenjujemo tudi učinkovitost zdravljenja.

Albuminurija je dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, progres ledvične bolezni in prvi znak diabetične nefropatije.

Proteinurija

Stalna proteinurija je znak ledvične bolezni in se pojavi, ko je ledvično delovanje še normalno.

Proteinurija je prisotna kadar se na dan z urinom izloči več kot 150 mg beljakovin. Ugotovimo jo lahko s testnim lističem in s precipitacijsko metodo. S testnim lističem lahko ugotovimo albuminurijo v območju 300 do 500 mg/L, ne pa manjše, klinično že pomembne albuminurije. Testni listič omogoča semikvantitativno oceno, orientacijske vrednosti albuminurije v gramih na liter in ne na dan so predstavljene v tabeli 1. Reagent na testnem lističu zazna predvsem prisotnost albuminov, manj pa druge beljakovine. Te zaznamo s precipitacijsko metodo, zato je lahko pregled urina s testnim lističem negativen oz. normalen, s precipitacijsko

Tabela 1: Ocena albuminurije/proteinurije s testnim lističem*

Izvid	ocena proteinurije (g/L)
0	0
1	0,3
2	1,0
3	3,0
4	>3,0

*ocena je orientacijska, izvid je lahko lažno pozitiven pri koncentriranem urinu in lažno negativen pri razredčenem urinu

metodo pa pozitiven. Tak izvid je značilen pri prisotnosti lahkih verig in imunoglobulinov v urinu.

Če s presejalnim testom zaznamo proteinurijo, jo moramo kvantitativno ovrednotiti z določitvijo razmerja med beljakovinami in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu urina. Če je razmerje med U-beljakovinami in U-kreatininom nad 20 g/mol, je prisotna proteinurija. Iz enkratnega vzorca urina lahko s pomočjo formule izračunamo oceno dnevne proteinurije (oDP). Vrednost oDP nad 0,150 g/dan/1,73 m² označuje proteinurijo. Kadar je proteinurija prisotna v več zaporednih vzorcih urina, govorimo o stalni proteinuriji.

Formula za izračun oDP:

$$\text{oDP (g/dan/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{U-proteini (g/L)} \times 8,8 \text{ mmol/dan/1,73 m}^2}{\text{U-kreatinin (mmol/L)}}$$

Najbolj natančno kvantitativno oceno omogoča določanje proteinurije v 24-urnem vzorcu urina. Glede na količino izločenih beljakovin v 24-urnem urinu proteinurijo delimo na:

- blago (od 150 mg do 1 g beljakovin v 24-urnem urinu),
- zmerno (od 1 do 3 g beljakovin v 24-urnem urinu) in
- nefrotsko (več kot 3 g beljakovin v 24-urnem urinu ali 3,5 g/dan/1,73 m²).

Z dodatnimi preiskavami lahko opredelimo vrsto proteinurije in tako ugotovimo ali je proteinurija posledica glomerulne ali tubulne bolezni ali gre za prelivno proteinurijo.

Pri hipertenzijski ledvični bolezni je običajno prisotna blaga proteinurija, ki je običajno manjša kot 1 g/dan. Če je proteinurija večja kot 1 g/dan, je zaradi vzročno opredelitev le-te potrebna nadaljnja diagnostika.

Kateholamini v urinu

Pri sumu na feokromocitom, ugotavljanju hormonske aktivnosti incidentalomov nadledvičnih žlez in pri odporni hipertenziji določimo kateholamine (adrenalin in noradrenalin) in njihove presnovke (metanefrine in normetanefrine) v 24-urnem vzorcu urina. Test ima visoko specifičnost (99%) in nekoliko nižjo senzitivnost (87,5%).

Zaželeno je, da se urin zbere neposredno ob ali po hipertenzivni krizi.

Preiskovanci v času zbiranja urina ne smejo kaditi, uživati prave kave, čaja, alkohola, čokolade, kakava, vanilije, banan in citrusov. Na lažno pozitiven izvid lahko vpliva tudi jemanje tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov, levodope, simpatikomimetikov, kokaina, teofilina, fenoksibenzamina, tramadola in paracetamola. Na izvid lahko vpliva tudi jemanje blokatorjev-alfa in blokatorjev-beta, izpostavljenost stresu ali večjemu telesnemu naporu med zbiranja urina.

Da preprečimo razpad kateholaminov in njihovih presnovkov v urinu, moramo v posodo dodati stabilizator (HCl), posoda naj bo temna, hraniti jo je treba na hladnem in po zaključenem zbiranju čim prej dostaviti v laboratorij.

Natrij/sol

Čezmerno uživanje soli ne vpliva le na zvišanje krvnega tlaka, povezano je tudi z razvojem zapletov; povečane togosti arterij, hipertrofije levega prekata, albuminurije, proteinurije, kronične ledvične bolezni, povečane srčnožilne obolenosti in umrljivosti, demence ter drugih stanj (npr. ledvičnih kamnov, osteoporoze, karcinoma želodca ...). Zmanjšan vnos soli ima dokazano ugodne učinke na razvoj in potek AH ter navedenih zapletov, zato naj bi po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije omejili vnos soli na 5 g dnevno. Glede na običajne prehranjevalne navade večina zaužije povprečno 9 do 12 g soli dnevno.

Izraza sol in natrij pogosto izmenjaje uporabljamo. Sol, ki je glavni vir natrija v prehrani (≈90%), vsebuje 40% natrija in 60% klorida.

2,5 g soli = 1 g natrija = 43 mmol natrija.

Koliko soli oseba uživa, lahko ocenimo z določanjem natrija v urinu. Za oceno potrebujemo 24-urni vzorec urina. V stabilnih okoliščinah je dnevni vnos natrija enak količini natrija v 24-urnem vzorcu urina.

Določanje natrija v naključno odvzetem vzorcu urina ni zanesljivo, saj se količina izločenega natrija v urinu tekom dneva močno spreminja, (odvisna je od časa odvzema, volumna urina, vnosa tekočine, zaužitja soli pri predhodnem obroku, telesnega položaja ...).

Za določanje Na v 24-urnem vzorcu urina se odločamo pri bolnikih z nenadzorovanim krvnim tlakom, še posebej pri bolnikih z rezistentno hipertenzijo.

Toksikološka preiskava urina

Nenadzorovan krvni tlak je lahko posledica nezadostne adherence. Pogosto je ne prepoznamo ali pa zmotno pripisujemo rezistenci na zdravljenje. Z enostavnim in zanesljivim testom s katerim bi lahko ocenili adherence in bi bil uporaben v vsakdanji klinični praksi, žal, še ne razpolagamo.

Toksikološka analiza naključnega vzorca urina z uporabo tekočinske kromatografije visoke ločljivosti z masno spektrometrijo (angl. high performance liquid chromatography-mass spectrometry – HPLC-MS) omogoča ugotavljanje prisotnosti antihipertenzijskih zdravil ali njihovih metabolitov v urinu in s tem objektivno oceno adherence.

Adherenca je lahko popolna (bolnik jemlje vsa predpisana zdravila) ali delna (bolnik jemlje le nekatera predpisana zdravila). Pri popolni neadherenci pa bolnik predpisanih zdravil ne jemlje.

S HPLC-MS lahko ugotavljamo prisotnost večine najpogostejše predpisanih antihipertenzijskih zdravil. Vzorcju urina vedno priložimo seznam antihipertenzijskih zdravil, ki jih je bolnik zaužil 24 ur pred odvzemom urina.

Toksikološka analiza urina omogoča ločevanje navidezne in prave rezistentne hipertenzije. Pomembna je tudi za ocenjevanja učinka renalne denervacije ali barostimulacije na znižanje krvnega tlaka.

Zaključek

Preiskave urina zaradi svoje povednosti in dostopnosti sodijo med ključne preiskave pri obravnavi bolnikov z AH, saj ne omogočajo le odkrivanja in spremljanja različnih bolezni, temveč tudi ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja in ugotavljanja nekaterih vzrokov nenadzorovanega krvnega tlaka.

Priporočena literatura

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–3104.
2. Lindič J. Preiskave ledvičnega delovanja. V: Kovač D, Lindič J, et al. (Ed.): *Bolezni ledvic*, tretja izdaja, 2014;31-41.
3. Blake MA, Sweeney TA. Pheochromocytoma Guidelines.
4. (<https://emedicine.medscape.com/article/124059-guidelines>, 20. avgust 2021)
5. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension an Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):632-647.
6. Lawson AJ, Shipman KE, George S, et al. A Novel 'Dilute-and-Shoot' Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Screening of Antihypertensive Drugs in Urine. *Journal of Analytical Toxicology*. 2016;40:17-27.
7. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017;70:1042–1048.

SELEKTIVNI/NESELEKTIVNI NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Selective and nonselective non-steroidal antirheumatic drugs and arterial hypertension

Judita Knez, Aleksandra Vujanić

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

Izvleček

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) inhibirajo biosintezo prostanoidov preko zaviranja encima ciklooksigenaza (COX). S tem tako selektivni kot neselektivni inhibitorji COX nasprotujejo pretežno vazodilatatornemu učinku prostanoidov, zmanjšajo glomerulno filtracijo ter izločanje vode in soli. Poleg neposrednega vpliva na krvni tlak (KT) NSAID zmanjšajo učinek večine antihipertenzivnih zdravil. Zvišanje KT je večje pri starejših, osebah z diagnozo arterijska hipertenzija, okrnjenim delovanjem ledvic in pri tistih z rezistentno hipertenzijo. V navedenih okoliščinah se zdravljenju z NSAID poskusimo izogniti, če pa je predpis indiciran, naj bo zdravljenje čim krajše in z najnižjim še učinkovitim odmerkom. Pri izbiri učinkovine in spremljanju bolnikov upoštevamo celokupno tveganje za srčno-žilne zaplete, poslabšanje delovanja ledvic in zaplete na nivoju prebavil. Od antihipertenzivnih zdravil z NSAID najmanj interferirajo dihidropiridinski kalcijevi antagonisti, pomemben je nižji vnos soli.

Ključne besede: nesteroidno protivnetno zdravilo, prostanoidi, arterijska hipertenzija

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) decrease prostanoid synthesis via inhibition of the cyclooxygenase enzyme (COX). Both selective and nonselective COX inhibitors oppose prostanoid's predominantly vasodilating effect, decrease glomerular filtration rate and cause water and salt retention. In addition to these direct blood pressure (BP) elevating mechanisms, NSAID also diminish the effect of most antihypertensive drugs. The consequent BP increase is more pronounced

in the elderly, in subjects with arterial hypertension, renal dysfunction and in those with resistant hypertension. In such circumstances, NSAID are best avoided or, when this is not possible, prescribed for shortest periods and in the lowest still effective doses. In choosing the appropriate active substance, cardiovascular, renal, and gastrointestinal risks must be considered. Of antihypertensive drugs, calcium channel blockers exhibit the least interference with NSAID and it is beneficial for BP control to decrease salt intake.

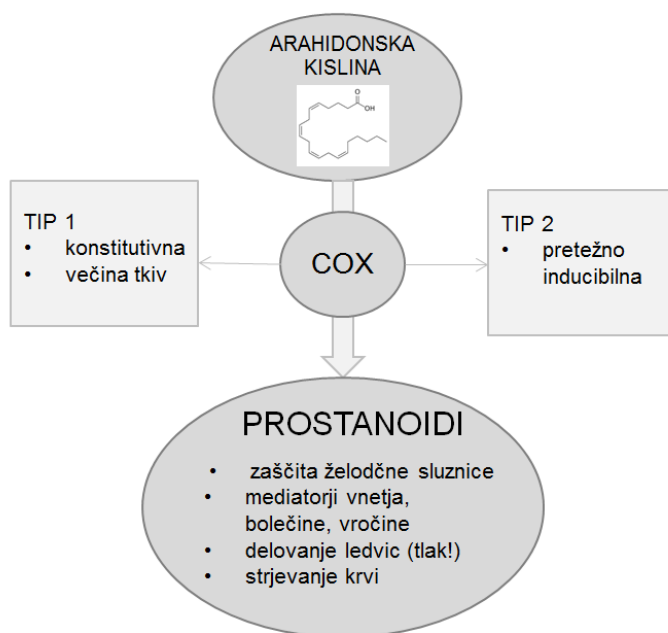
Key words: NSAID, prostanoids, arterial hypertension

Uvod

V razvitem svetu prevalenca arterijske hipertenzije (AH) v splošni populaciji dosega visokih 40% in s staranjem prebivalstva le še narašča.¹ Kljub zdravljenju krvni tlak (KT) često ni v tarčnem območju, k čemur lahko med drugim prispeva uživanje različnih prehranskih dodatkov in zdravil.¹⁻³ Zaradi dostopnosti slednjih v prosti prodaji njihova uporaba ni vedno nadzorovana s strani zdravstvenega osebja. Navedeno velja tudi za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), ki so na račun ugodnega nabora želenih učinkov pogosto uporabljana.^{2,3} Z vidika srčno-žilnega sistema so NSAID povezana med drugim s porastom krvnega tlaka in zmanjšanjem učinka najpogostejše predpisovanih antihipertenzijskih zdravil.³

Delovanje, klasifikacija in uporaba NSAID

Učinek NSAID temelji na preprečevanju vezave arahidonske kisline z aktivnim mestom encima ciklooksigenaza (COX), s čimer zavrejo tvorbo biološko aktivnih prostanoidov (slika 1).^{2,3} V človeškem telesu obstajata dve izo-obliki COX.² Konstitutivna COX-1 je prisotna v večini tkiv in sodeluje pri zaščiti želodčne sluznice, regulaciji tonusa žil, agregacije krvnih ploščic in uravnavanju delovanja ledvic. Encim COX-2 je v posameznih tkivih vključno z ledvicami konstitutiven, večinoma pa je tvorba inducibilna. Njegovo ekspresijo inducirajo mediatorji vnetja, njegovi produkti pa stimulirajo razvoj bolečine, vročine in vzdržujejo vnetni proces. Sprva je veljalo, da inhibicija COX-1 vodi pretežno v neželene, encima COX-2 pa v želene učinke NSAID. Razvoj in uporaba selektivnih COX-2



Slika 1. Delovanje encima ciklooksigenaza (COX)

inhibitorjev (koksibov) sta pokazala, da temu ni tako. Med produkti COX-2 so namreč tudi vazodilatatorne, antioksidativne in antitrombotične substance, katerih zavrta tvorba lahko prispeva k srčno-žilnim in ledvičnim zapletom.⁴ Delitev NSAID temelji na selektivnosti za COX in na kemijski strukturi. Med najpogosteje uporabljana neselektivna NSAID prištevamo salicilate (acetilsalicilna kislina), derivate propionske kisline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) in oksikame (meloksikam). Od selektivnih inhibitorjev COX-2 (koksibov) sta na našem tržišču na voljo celekoksib in etorikoksib. Uporaba NSAID v evropski populaciji na račun proste prodaje porašča, medtem ko je odstotek predpisa s strani zdravnikov stabilen.⁵

Nesteroidni antirevmatiki in krvni tlak

Višina KT je odraz kompleksne medigre avtonomnega živčevja, endokrinega sistema in delovanja ledvic ter srca, ki uravnavajo žilni tonus in učinkoviti intravaskularni volumen. Prostaglandini so v ta proces vpleteni na več nivojih. V ledvicah je njihova sinteza inducirana v primeru slabe prekrvavitve (hipotenzija, hipovolemija, itn.) z namenom preprečitve ishemične poškodbe organa in ohranitve glomerulne filtracije.⁶

Prostaglandini vplivajo na sekrecijo renina ter izločanje natrija in vode iz telesa, kar je glavni mehanizem njihovega vpliva na KT.^{3,6,7} Z zavoro tvorbe prostaglandinov NSAID nasprotujejo njihovemu pretežno vazodilatatornemu učinku, zmanjšajo glomerulno filtracijo ter izločanje vode in soli. Tako evropske kot ameriške smernice za zdravljenje AH opozarjajo na neugoden učinek sistemskih NSAID na KT, vendar se ne opredeljujejo glede predpisa posameznih učinkovin in tudi ne glede prilagoditev antihipertenzijskega zdravljenja. Vpliv namreč zavisi tako od vrste učinkovine, odmerka in trajanja zdravljenja kot tudi od značilnosti uporabnika vključno s starostjo in pridruženimi boleznimi. Izsledke raziskav vpliva NSAID na KT je zaradi metodoloških razlik težko primerjati. Velikost učinka je v povprečju ocenjena na približno 4/2 mm Hg, vendar je razpon precejšen.⁸⁻¹⁰ Večji učinek je pričakovati pri starejših, pri osebah z AH, okrnjenim delovanjem ledvic in pri tistih z rezistentno hipertenzijo. Zaenkrat nobena od razpoložljivih učinkovin ni smatrana kot povsem varna, izjema je acetilsalicilna kislina v nizkem odmerku.^{11,12} Izsledki obsežne analize raziskav zadnjih let nakazujejo ugodnejši srčno-žilni varnostni profil neselektivnega NSAID naproksena, ki tudi v visokih odmerkih in pri ogroženih osebah v primerjavi s placebom za razliko od ostalih pogosto uporabljanih NSAID ni zvišal tveganja za miokardni infarkt, možgansko kap ali vaskularno smrt.¹³ V nedavni prospektivni multicentrični randomizirani dvojno slepi raziskavi je naproksenu primerljivo srčno-žilno varnost pri dolgotrajnem jemanju in inicialno zvišanem srčno-žilnem tveganju izkazal selektivni COX-2 inhibitor celekoksib.¹⁴ Še več, v podanalizi navedene raziskave ne naproksen in ne celekoksib nista povzročila pomembnega porasta KT ocenjenega s celodnevnim spremljanjem, kar bi lahko vsaj delno prispevalo k predhodnim opažanjem.¹⁵ Kljub navedenim opažanjem glede KT pa je seveda pred predpisom kateregakoli NSAID potrebno upoštevati še tveganje za zaplete na nivoju prebavil, za druge srčno-žilne zaplete in za poslabšanje delovanja ledvic. Vsa NSAID lahko interferirajo z antihipertenzivnimi zdravili in tako prispevajo k nedoseganju ciljnih vrednosti KT ali celo vodijo v razvoj hipertenzijskih nujnih stanj. Osnova zdravljenja AH v primeru potrebe po dolgotrajnem jemanju NSAID so dihidropiridinski kalcijevi antagonisti in potencialno zaviralci alfa adrenergičnih receptorjev, saj NSAID zmanjšajo učinek večine preostalih antihipertenzijskih zdravil vključno z antagonisti sistema renin-

angiotenzin-aldosteron in diuretiki.³ Ker je porast krvnega tlaka delno posledica zmanjšane izločanja natrija, je ključno tudi znižanje vnosa soli.

Zaključek

Jemanje selektivnih ali neselektivnih NSAID lahko vpliva na KT in zmanjšuje učinek večine antihipertenzijskih zdravil. Pri osebah z AH se tovrstnemu zdravljenju poskusimo izogniti, če pa je predpis indiciran, naj bo zdravljenje čim krajše in z najnižjim učinkovitostnim odmerkom. Pri izbiri učinkovine in spremljanju bolnikov upoštevamo tveganje za srčno-žilne zaplete, poslabšanje delovanja ledvic in zaplete na nivoju prebavil. Z vidika zdravljenja AH je potrebno prilagoditi shemo antihipertenzivnih zdravil (predpis dihidropiridinskega kalcijevega antagonista) in poudariti pomen nižjega vnosa soli.

Literatura

1. Melgarejo JD, Maestre GE, Thijs L, Asayama K, Boggia J et al. Prevalence, Treatment, and Control Rates of Conventional and Ambulatory Hypertension Across 10 Populations in 3 Continents. *Hypertension*. 2017;70(1):50-58.
2. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1491-502.
3. White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension* 2007;49:408-418.
4. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81-110.
5. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, Wolf IK, Grams D et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16: 28.
6. Green T, Gonzalez AA, Mitchell KD, Navar LG. The complex interplay between COX-2 and angiotensin II in regulating kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):7-14.
7. Lauridsen TG, Vase H, Starklint J, Graffe CC, Bech JN, Nielsen S et al. Increased renal sodium absorption by inhibition of prostaglandin synthesis during fasting in healthy man. A possible role of the epithelial sodium channels. *BMC Nephrol*. 2010;11:28.
8. Morrison A, Ramey DR, van Adelsberg J, Watson DJ. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2395-2404.
9. Aw T-J, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005;165:490-6.
10. Chan CC, Reid CM, Aw T-J, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27:2332-41.

11. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 2008;371:270–273.
12. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens*. 2002;20:1015–1022.
13. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79.
14. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher LF, Libby P et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016; :2519-2529.
15. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3282-3292.

BOLNIK S HIPERTENZIJO V ČASU COVID-19

Patient with hypertension during COVID-19

Matic Mihevc,^{1,2,3} Marija Petek Šter^{1,3}

¹Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, 8210 Trebnje

²Inštitut za raziskave in razvoj osnovnega zdravstva, Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana

³Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

Izveček

Epidemija bolezni covid-19 je zaradi svojega nepredvidljivega in hitrega poteka, pojavljanja novih različic virusa SARS-CoV-2 kot tudi nevarnosti prenosa na zdravstvene delavce močno posegla v organizacijo zdravstvenega sistema. Kot stranski učinek ukrepov za zamejitev epidemije beležimo slabšo urejenost in nadzor nad kroničnimi bolniki, kamor sodijo tudi bolniki z arterijsko hipertenzijo (AH). Neurejen krvni tlak pa prispeva k povečani incidenci srčno-žilnih zapletov. Eno izmed rešitev za boljši nadzor bolnikov predstavlja telemedicina. V prispevku je predstavljena telemedicinska strategija, ki smo se je v Zdravstvenem domu Trebnje poslužili za vodenje visokorizičnih bolnikov s covid-19. Strategija, ki je v osnovi asinhrona telemedicina z izposojo validiranih pulznih oksimetrov in naknadnimi telefonskimi konzultacijami, je enostavna, lahko izvedljiva in prenosljiva na kronične bolezni kot je AH. Glede na vsestransko prisotnost SARS-CoV-2 v populaciji je razvoj in pilotiranje telemedicinskih pristopov nujen. Na dolgi rok pa je potrebno ugotoviti, kateri kronični bolniki imajo od takega pristopa večje koristi.

Ključne besede: covid-19, hipertenzija, sladkorna bolezen, telemedicina, pulzna oksimetrija

Abstract

The COVID-19 epidemic has had a significant impact on public health organisation due to its unpredictable and rapid course, the emergence of new SARS-CoV-2 virus variants, and the risk of transmission to healthcare workers. As a side effect of measures taken to contain the epidemic, we are experiencing poorer disease control in chronic patients, including

those with arterial hypertension (AH). Unregulated blood pressure, however, contributes to an increased incidence of cardiovascular complications. One of the solutions for better management of chronic patients is telemedicine. In this paper, we present a telemedicine strategy that was used in the Primary Healthcare Centre Trebnje to manage high-risk patients with COVID-19. The strategy is based on the principle of asynchronous telemedicine with a loan of validated pulse oximeters followed by telephone consultations. It is simple, easy to implement, and transferable to chronic diseases like AH. Given the long-term nature of the epidemic, the development and testing of new telemedicine approaches is essential. First, however, it is necessary to identify which chronic patients will benefit most from such an approach in the long term.

Key words: COVID-19, hypertension, diabetes, telemedicine, pulse oximetry

Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) je najpogostejša kronična bolezen pri bolnikih srednjih let in starostnikih. Slednji med drugim predstavljajo populacijo, ki nosi višje tveganje za težji potek bolezni covid-19 (angl. coronavirus disease 2019).¹ Prve metaanalize so pokazale, da je prisotnost AH povezana z do 3-krat višjimi obeti za hujši potek, hospitalizacijo in umrljivostjo zaradi covid-19.² Medtem pa najnovejše raziskave opravljene na velikem vzorcu ugotavljajo, da bolniki z urejenim krvnim tlakom (KT) in brez pridruženih srčno-žilnih bolezni nimajo znatno višjega tveganja za umrljivost zaradi covid-19.³

Kot eden izmed dejavnikov tveganja za težji potek covid-19 se je v začetku epidemije izpostavljalo tudi zdravljenje AH z zaviralci angiotenzinske konvertaze in sartani. Slednji predstavljajo terapijo prvega izbora pri bolnikih z AH. Trenutne raziskave so to domnevo ovrgle, njihova uporaba pa se je pokazala kot varna in celo povezana z nižjo umrljivostjo zaradi covid-19.⁴

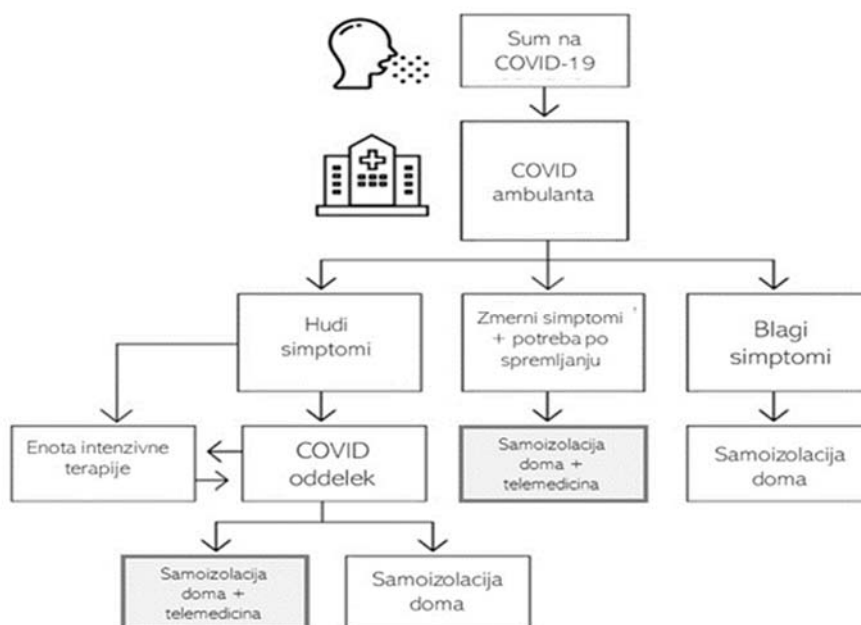
Po drugi strani je epidemija otežila dostop do zdravnikov na primarni ravni, ki skrbijo za vodenje kroničnih bolnikov, hkrati pa onemogočila diagnostiko in zdravljenje tudi na sekundarni in terciarni ravni. Dodatno je k slabšemu vodenju prispeval tudi strah starostnikov pred okužbo s SARS-CoV-2, ki zato niso obiskali izbranega zdravnika ali referenčne ambulante. Trenutno še ni jasno, v kolikšni meri bosta zastala diagnostika in zdravljenje vplivala

na povečano incidenco srčno-žilnih dogodkov v omenjeni populaciji. Nasprotno prve raziskave ugotavljajo, da bi ravno neurejen KT lahko prispeval k razvoju dolgotrajnega covid sindroma. Slednji se pojavlja tako v skupini z blagim in težjim potekom covid-19. Predlagani mehanizmi pa med drugim vključujejo tudi endotelno disfunkcijo in endotelitis izhajajoč iz okužbe s SARS-CoV-2, na katerega ima velik vpliv tudi KT.^{5,6}

Eno izmed metod izboljšanja vodenja bolnikov z AH v času epidemije covid-19 predstavlja telemedicina, ki je definirana kot diagnosticiranje in zdravljenje na daljavo z uporabo sodobnih komunikacijskih sredstev. Zagotavlja virtualno okolje, ki omogoča interakcijo med izvajalcem zdravstvene dejavnosti in pacientom na daljavo. Vrsta interakcije je odvisna od namena uporabe. Ločimo tri podtipе telemedicinskih interakcij:^{7,8}

- asinhrono pridobivanje in shranjevanje medicinskih podatkov se pogosto uporablja za vodenje kroničnih bolezni. Bolnik in zdravnik pri taki interakciji nista fizično prisotna, posredovani podatki pa zdravniku služijo pri kliničnem odločanju (npr. opravljene 14-dnevne meritve KT in titracija terapije za AH)
- telemonitoring omogoča spremljanje vitalnih ali drugih kliničnih parametrov v realnem času na daljavo in predstavlja nadgradnjo asinhronе telemedicine. Posredovani podatki so bolj zanesljivi, saj se uporablja preizkušene in umerjene aparate, možna pa je hitra intervencija zdravnika
- telekonzultacije omogočajo izvajanje posvetov s pacienti na daljavo. Potekajo lahko preko videokonferenčnih sistemov ali preko telefona. Predstavljajo lahko dodatek zgoraj omenjenima različicama ali se izvajajo kot izolirana telemedicina.

V nadaljevanju bo predstavljena telemedicinska strategija vodenja bolnikov visokorizičnih covid-19 bolnikov na daljavo v Zdravstvenem domu Trebnje. Strategija je enostavna, lahko izvedljiva in prenosljiva na kronične bolezni kot je AH.



Slika 1. Protokol obravnave bolnikov s covid-19 v COVID ambulanti

Nadzor nad bolniki z dejavniki tveganja za težji potek covid-19 na daljavo

Izhodišča

Razširjenost epidemije covid-19, nepredvidljiv in hiter potek bolezni, pojavljanje novih različic SARS-CoV-2 virusa, nevarnost prenosa okužbe na zdravstvene delavce ter prekomerne delovne in psihične obremenitve kličejo po novih oblikah spremljanja bolnikov na daljavo, tudi tistih z AH.⁹⁻¹¹ V ta namen smo v ZD Trebnje po vzoru ameriških in nizozemskih modelov pripravili protokol za telemedicinsko spremljanje bolnikov s covid-19, še posebej tistih z zmerno simptomatiko bolezni in dejavniki tveganja za hujši potek.^{12,13}

Cilji so bili: a) tvoriti slovenski model spremljanja covid-19 bolnikov na daljavo, b) določiti dejavnike tveganja povezane s 14-dnevno hospitalizacijo pri bolnikih vključenih v spremljanje na daljavo, c) oceniti čas do hospitalizacije in d) glede na rezultate pilotne izvedbe predlagati izboljšave modela spremljanja na daljavo.

Metode

Pilotna raziskava je bila opravljena med oktobrom 2020 in junijem 2021. V raziskavo so bili vključeni bolniki z zmernimi simptomi bolezni covid-19 (dispneja, bolečina v prsnem košu, bruhanje, povišana telesna temperatura), potrjeno boleznijo covid-19 s PCR testom, pridruženimi kroničnimi boleznimi in z zmožnostjo uporabe pulznega oksimetra. Raziskava je prejela odobritev Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (0120-59/2021/3).

Opis protokola spremljanja bolnikov

Bolnike, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem, so v spremljanje na daljavo vključevali zdravniki v COVID ambulant (slika 1). Ob vključitvi so bolniki prejeli telemedicinski paket, ki je vključeval pulzni oksimeter in protokol merjenja. Večinoma so bolniki doma imeli tudi merilnik KT in telesne temperature. V primeru, da jih niso imeli, so si merili zgolj nasičenost krvi s kisikom (SpO_2). Bolniki so si nato morali 3-krat dnevno meriti vrednosti KT, frekvence srca, SpO_2 in telesne temperature ter vrednosti zapisovati v obrazec, ki so ga prejeli v COVID paketu. COVID zdravnik je določil mejne vrednosti vitalnih parametrov, izvedel edukacijo o pravilni uporabi pulznega oksimetra ter podal navodila, kdaj aktivirati službo nujne medicinske pomoči. Bolniki so si merili vitalne parametre naslednjih 14 dni. V primeru normalnih vrednosti so vsak drugi dan kontaktirali osebnega zdravnika, ki je meritve vpisal v karton. V primeru odstopanj pa so morali vrednosti sporočiti urgentni službi. Spremljanje na daljavo se je zaključilo po 14-tih dneh brez hospitalizacije.

Opis merskega instrumenta

Ob vključitvi bolnikov v projekt telemedicinskega spremljanja smo s pomočjo strukturirane ankete pridobili socio-demografske (ime in priimek, starost, spol) in klinične podatke (pridružene bolezni, datum pričetka simptomov, datum potrjene okužbe s SARS-CoV-2, datum zadnjega stika z osebo s potrjeno okužbo s SARS-CoV-2). Sočasno je bila odvzeta kri za osnovne laboratorijske preiskave (krvna slika, C reaktivni protein, ledvični retenti, elektroliti, jetrni testi, krvni sladkor – KS). Nadalje smo ob zaključku spremljanja na daljavo opazovali tudi izide: hospitalizacija, čas do hospitalizacije, čas trajanja telemedicinskega spremljanja, umrljivost.

Opis vzorca

V raziskavo je bilo vključenih 77 bolnikov. Povprečna starost vključenih bolnikov je znašala $67,8 \pm 14,9$ let. Od tega je bilo 64,9% moških, 66,2% jih je imelo AH, 28,6% sladkorno bolezen (SB) tipa 2, 22,1% kronično obstruktivno pljučno bolezen ali astmo in 20,8% srčno-žilno bolezen drugo kot AH. Delež hospitalizacij je znašal 31,2%. Povprečen čas od vključitve do hospitalizacije je znašal $2,2 \pm 2,6$ dni.

Analiza podatkov

Podatke smo analizirali s pomočjo računalniškega programa IBM SPSS Statistics for Windows. Za primerjavo med skupinama smo za numerične spremenljivke uporabili t-test za neodvisna vzorca, za kategorične spremenljivke hi-kvadrat test oz. Fisherjev eksaktni test (v primerih, ko je bilo $>80\%$ pričakovanih frekvenc < 5). Za primerjavo krivulj ogroženosti za hospitalizacijo v 14-tih dneh smo uporabili log-rank test. Za določitev neodvisnih napovednikov 14-dnevne ogroženosti za hospitalizacijo smo uporabili Coxov regresijski model sorazmernih tveganj. Za statistično značilne rezultate smo upoštevali vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

Primerjava osnovnih socio-demografskih in kliničnih značilnosti med bolniki, ki so bili hospitalizirani in tistimi v domači oskrbi je prikazana v tabeli 1.

Primerjava laboratorijskih značilnosti ob vstopu v raziskavo med bolniki, ki so bili hospitaliziranimi in tistimi, ki niso bili hospitalizirani, je prikazana v tabeli 2. Med bolniki smo ugotavljali pomembne razlike v vrednostih trombocitov ob vstopu ($p = 0,019$).

Kaplan-Meierjeva krivulja je pokazala, da je tveganje za hospitalizacijo večje pri bolnikih starejših od 60 let (log-rank test, $p < 0,05$) v primerjavi z bolniki mlajšimi od 60 let. Pomembne razlike v tveganju za hospitalizacijo smo ugotavljali tudi za bolnike s trombocitopenijo (log-rank test, $p < 0,05$).

V multivariatnem modelu Coxove regresije (tabela 3) smo ugotavljali, da sta glavna neodvisna napovednika hospitalizacije SB tipa 2 (HR 3,68, 95% IZ 1,16–11,69, $p = 0,027$) in trombocitopenija (HR 6,32, 95% IZ 1,89–21,09, $p = 0,003$).

Tabela 1. Primerjava opazovanih kliničnih in socio-demografskih značilnosti med hospitaliziranimi bolniki in tistimi, ki niso bili hospitalizirani.

	Vsi (n=77)	Domača oskrba (n=53)	Hospitalizirani (n=24)	p
	povprečje ± SD ali n (%)			
Starost	67,8 ± 14,9	66,9 ± 11,3	69,9 ± 11,3	0,414
Moški spol	50 (64,9)	36 (67,9)	14 (58,3)	0,414
AH	51 (66,2)	34 (64,2)	17 (70,8)	0,566
Sladkorna bolezen	22 (28,6)	12 (22,6)	10 (41,7)	0,087
Dislipidemija	10 (13,0)	5 (9,4)	5 (20,8)	0,168
Srčno-žilna bolezen	21 (20,8)	16 (30,2)	5 (20,8)	0,393
KOPB ali astma	17 (22,1)	10 (18,9)	7 (29,2)	0,313
Predhodna GVT ali PE	2 (2,6)	1 (1,9)	1 (4,2)	0,560

n – število, SD – standardni odklon, AH –arterijska hipertenzija, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, GVT – globoka venska tromboza, PE – pljučna embolija

Tabela 2. Primerjava izhodiščnih laboratorijskih značilnosti med hospitaliziranimi bolniki in tistimi, ki niso bili hospitalizirani

	Vsi (n=77)	Domača oskrba (n=53)	Hospitalizirani (n=24)	p
	povprečje ± SD ali n (%)			
Hemoglobin (g/L)	136,5 ± 16,1	135,4 ± 16,6	138,8 ± 15,3	0,492
Trombociti (10 ⁹ /L)	211,6 ± 83,5	230,4 ± 85,3	171,7 ± 65,2	0,019
CRP (mg/L)	55,4 ± 60,3	53,6 ± 61,5	58,8 ± 59,4	0,768
Kreatinin (μmol/L)	96,2 ± 50,4	99,1 ± 61,7	91,4 ± 23,5	0,637
AST (μkat/L)	0,55 ± 0,30	0,51 ± 0,30	0,61 ± 0,30	0,386
ALT (μkat/L)	0,62 ± 0,35	0,62 ± 0,42	0,62 ± 0,24	0,975

n – število, SD – standardni odklon, CRP – C reaktivni protein, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza

Zaključki

Zastavljen slovenski protokol spremljanja bolnikov s covid-19, ki predvidena merjenje vitalnih parametrov 3-krat dnevno in konzultacijo z osebnim zdravnikom na vsaka dva dni, je izvedljiva in med bolniki dobro sprejeta metoda spremljanja na daljavo. Posebna pozornost je potrebna prvih 5 dni spremljanja, zlasti pri bolnikih starejših od 60 let s SB tipa 2 in trombocitopenijo, saj imajo večje tveganje za hospitalizacijo kot ostala

Tabela 3. Coxov regresijski model dejavnikov tveganja za 14-dnevno hospitalizacijo

Napovedni dejavnik	B	SE	Wald	HR	95% IZ	p
AH	-0,622	0,677	0,846	0,54	0,14–2,02	0,358
SB tipa 2	1,303	0,590	4,886	3,68	1,16–11,69	0,027
KOPB ali astma	-0,396	0,877	0,204	0,67	0,12–3,76	0,652
Moški spol	-0,261	0,573	0,208	0,77	0,25–2,37	0,648
Trombocitopenija	1,843	0,615	8,984	6,32	1,89–21,09	0,003
Starost >60 let	1,540	0,884	3,036	4,66	0,83–26,35	0,081

B – regresijski koeficient, SE – standardna napaka, HR – razmerje ogroženosti, 95% IZ – 95% interval zaupanja, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, AH – arterijska hipertenzija, SB – sladkorna bolezen.

populacija. Protokol spremljanja bi bilo smiselno prilagoditi tako, da bi bolnike, ki imajo enega od treh dejavnikov tveganja: starost >60 let, SB tipa 2, trombocitopenijo spremljali prvih 5 dni vsak dan in ne vsak drugi dan. Po potrebi pa bi lahko ob velikih obremenitvah po petih dneh spremljanja poročanje o simptomih podaljšali na vsake 3 dni. Po zaključku epidemije je model smiselno prenesti na kronične bolezni kot je AH. Stroški za njegovo izvajanje so ob rednem delu zdravnikov vezani zlasti na nakup naprav in tako relativno majhni.

Sklep

Epidemija covid-19 je močno posegla v organizacijo celotnega zdravstvenega sistema. Kot stranski učinek ukrepov za njeno obvladovanje beležimo slabšo urejenost in nadzor nad kroničnimi bolniki, kamor sodijo tudi bolniki z AH. Eno izmed rešitev za boljši nadzor kroničnih bolnikov predstavljajo sodobne tehnologije, zlasti telekonzultacije in telemonitoring. Na primarnem nivoju se lahko ob nizkih stroških poslužujemo asinhrono telemedicine z izposajo validiranih merilcev KT, KS ali pulznih oksimetrov. Ob sofinanciranju pa tudi bolj zanesljivih telemedicinskih sistemov v obliki sinhronega telemonitoringa. Z vpeljavo genetskih označevalcev tveganja za kronične bolezni (npr. srčno popuščanje, kronična ledvična bolezen) pa še dodatno stimuliramo ljudi k boljšemu vodenju svojih bolezni. Glede na vsestransko prisotnost SARS-CoV-2 v populaciji je razvoj in pilotiranje telemedicinskih pristopov nujen. Na dolgi rok pa je potrebno ugotoviti, kateri kronični bolniki imajo od takega pristopa večje koristi.

Literatura

1. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res.* 2021;128(7):1062-79.
2. Geng J, Yu X, Bao H, Feng Z, Yuan X, Zhang J, et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review With Cumulative Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:588013.
3. Clark CE, McDonagh STJ, McManus RJ, Martin U. COVID-19 and hypertension: risks and management. A scientific statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens.* 2021;35(4):304-7.
4. Sattar Y, Mukuntharaj P, Zghouzi M, Suleiman AM, Attique H, Ullah W, et al. Safety and Efficacy of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in COVID-19 Population. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021;28(4):405-16.
5. Anaya J-M, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102947.
6. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA.* 2020;324(22):2251-2.
7. Sood S, Mbarika V, Jugoo S, Dookhy R, Doarn CR, Prakash N, et al. What is telemedicine? A collection of 104 peer-reviewed perspectives and theoretical underpinnings. *Telemed J E Health.* 2007;13(5):573-90.
8. Tuckson RV, Edmunds M, Hodgkins ML. Telehealth. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1585-92.
9. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020;21(5):343-60.
10. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS One.* 2020;15(11):e0241955.
11. Tan BYQ, Chew NWS, Lee GKH, Jing M, Goh Y, Yeo LLL, et al. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):317-20.
12. Silven AV, Petrus AHJ, Villalobos-Quesada M, Dirikgil E, Oerlemans CR, Landstra CP, et al. Telemonitoring for Patients With COVID-19: Recommendations for Design and Implementation. *J Med Internet Res.* 2020;22(9):e20953.
13. Blazey-Martin D, Barnhart E, Gillis J, Jr., Vazquez GA. Primary Care Population Management for COVID-19 Patients. *J Gen Intern Med.* 2020;35(10):3077-80.

SISTOLIČNA HIPERTENZIJA PRI MLADIH

Isolated systolic hypertension in the young

Nina Božič Ješe, Borut Čegovnik

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

Izvleček

Izolirana sistolična hipertenzija (ISH) je značilna in najpogostejša oblika arterijske hipertenzije pri starejših, kjer imamo tudi dovolj dokazov o njeni napovedni vrednosti za razvoj s hipertenzijo povzročene okvare organov in pojav srčno-žilnih dogodkov, zato v tem primeru odločitev o uvedbi antihipertenzijskega zdravljenja ne predstavlja večje dileme. Vendar lahko ISH srečamo tudi pri mlajših osebah, predvsem mlajših moških, kjer pa njen mehanizem, klinični pomen in prognostična vrednost še vedno niso povsem razjasnjeni. Dolgo je veljalo, da gre pri mladih z ISH za »lažno hipertenzijo«, ki predstavlja benigno stanje in ne zahteva ukrepanja. V zadnjih letih pa je več raziskav pokazalo, da je ISH pri mladih heterogeno stanje, in da vsaj del bolnikov iz te skupine dejansko potrebuje uvedbo ukrepov ali vsaj dolgoročno sledenje.

Ključne besede: sistolična hipertenzija, mladi, moški, srčno-žilno tveganje

Abstract

Isolated systolic hypertension (ISH) is the most characteristic and common form of arterial hypertension in the elderly. For this group of patients, we have sufficient evidence of its role in development of hypertension mediated organ damage and its predictive value for cardiovascular events, and the guidelines are clear about the benefit of initiation of the antihypertensive treatment. However, ISH also typically occurs in younger persons, especially males, where its mechanism, clinical significance and prognostic value are still not fully elucidated. It has long been thought that young people with ISH have »pseudo- or spurious hypertension«, which was thought to be a benign condition that does not require any action. In recent years, however, several studies have shown that ISH in the young is a heterogeneous condition and that at least some of these patients actually need some kind of medical intervention or at least long-term follow-up.

Key words: systolic hypertension, young, male, cardiovascular risk

Definicija, pojavnost in (pato)fiziološki mehanizmi

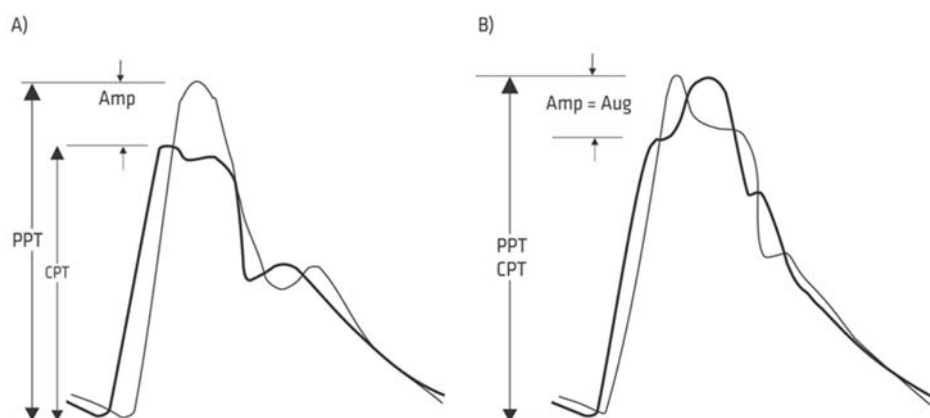
Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije so srčno-žilne bolezni še vedno vodilni vzrok smrti na svetu.¹ Glavni in neodvisni dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni je arterijska hipertenzija (AH).²

Izolirana sistolična hipertenzija (ISH) je podtip AH in je dejansko najpogostejša oblika hipertenzije tako pri starejših kot mladih.³

Glede na smernice za zdravljenje hipertenzije Evropskega kardiološkega združenja (ESC) in Evropskega združenja za hipertenzijo (ESH) iz leta 2018 je ISH definirana kot sistolični krvni tlak (SKT) ≥ 140 mm Hg in normalen diastolični krvni tlak (DKT) < 90 mm Hg, merjeno na nadlakti.⁴

Podatki o prevalenci se precej razlikujejo, in sicer od 2–8% v populacijskih raziskavah ter 14–50% med bolniki z AH, velike razlike je verjetno pripisati razlikam v starosti (ponekod so mladi definirani kot stari 18–30 let, ponekod < 50 let), rasi in pogostnosti debelosti v vzorcih zajetih v teh raziskavah.⁵ V raziskavi ENIGMA so pojavnost ISH med mladimi med 18 do 27 leti ocenili na 8%, ISH je bila najpogostejša oblika AH v tej starostni skupini (v vzorcu je imelo povišan krvni tlak – KT 12% posameznikov).⁶ Glede na raziskavo NHANES pa je bila ocenjena prevalenca ISH pri mladih med leti 1999 in 2004 1,6% (2,23% pri moških in 0,92% pri ženskah). V isti raziskavi so ugotovili, da se je prevalenca ISH v zadnji dekadi praktično podvojila, predvsem pri moških. Neodvisen dejavnik tveganja za večjo pojavnost ISH pri mladih so predstavljali debelost, moški spol, nižji socio-ekonomski status in aktivno kajenje.⁷

ISH pri starejših (> 50 let) je pogosto okarakterizirana kot fenomen staranja, saj SKT, v nasprotju z DKT, s starostjo narašča zaradi naraščanja togosti arterij, posebej po 40. letu starosti. V tej skupini naj bi bil glavni patomorfološki substrat za nastanek ISH prav povečanje togosti in zmanjšanje podajnosti arterij (kar se odraža v povečanju hitrosti pulznega vala), kar je posledica naravnega procesa staranja v kombinaciji z nekaterimi drugimi dejavniki tveganja, kot sta sladkorna bolezen in debelost. Pri starejših je ISH dokazano povezana z okvaro organov v sklopu povišanega KT in večjim srčno-žilnim (SŽ) tveganjem, zato v tej skupini bolnikov farmakološko zdravljenje predstavlja jasno dobrobit.⁸



Slika 1. Prikaz ojačitve perifernega pulznega tlaka pri mladih. Centralna (debelejša črta) in periferna (tanka črta) oblika pulznega vala. A) pri mladem, zdravem posamezniku. B) pri starostniku. Periferni in centralni pulzni tlak pri starostniku se izenačita zaradi centralne avgmentacije.

Amp – periferna ojačitev ali amplifikacija, PPT – periferni pulzni tlak, CPT – centralni pulzni tlak, Aug – avgmentacija.

Prirejeno po Turk M, Lunder M, Janić M, Skarlovnik A, Šabovič M. Pomen hitrosti pulznega vala in centralnega arterijskega tlaka v klinični praksi. Med Razgl, 2014;53(2):171-80.

Mehanizem nastanka in dejavniki tveganja za razvoj ISH pri mladih (predvsem starih 18–30 let) pa naj bi bili drugačni, kar je pokazala tudi večina do sedaj opravljenih raziskav, izsledki nekaterih pa so bili nedokončni. Predlagani mehanizmi nastanka ISH pri mladih obsegajo fenomen pretirane ojačitve sistoličnega krvnega tlaka na nadlaktnih arterijah (slika 1), elastičnost arterij, povečan utripni volumen in povišana srčna frekvenca (hiperkinetično stanje ob povišani aktivnosti simpatičnega živčevja) ali pri nekaterih dejansko povečanje hitrosti pulznega vala zaradi povečane togosti arterij – podoben mehanizem kot pri starejših. Bistveno pa je, da se večina teh mehanizmov razlikuje od sistolično-diastolične hipertenzije (SDH), kjer je ključnega pomena povečanje perifernega upora.^{8,9}

Glede na opisan fenomen periferne ojačitve pulznega vala in posledično »lažno« višjega KT izmerjenega po klasični poti z nadlaktno manšeto, se zdi centralni KT (cKT), ki predstavlja dejanski tlak v aorti, bolj natančen in uporaben pokazatelj, saj bolje prikaže dejanski vpliv KT na velike organe in dejansko predstavlja tlak proti kateremu črpa kri levi prekat (vpliv na

razvoj hipertrofije levega prekata). Prav tako so metaanalize raziskav dokazale povezavo med cKT in nastankom hipertrofije levega prekata, debelino intima-media kompleksa in pojavom albuminurije, in to neodvisno od perifernega KT.¹⁰

Omeniti velja še fenomen hipertenzije bele halje, ki ga je potrebno izključiti preden diagnosticiramo ISH, saj je bilo ugotovljeno, da je pri velikem odstotku mladih z visokim SKT (celo do 75%) v ozadju dejansko hipertenzija bele halje.¹¹

Klinični pomen izolirane sistolične hipertenzije in ocena srčno-žilnega tveganja

Pojav hipertenzije v mladosti zagotovo zahteva posebno pozornost. Ne glede na (pato)fiziološki mehanizem v ozadju, pa je predvsem za klinično delo ključno vprašanje ali tak posameznik potrebuje nadaljnje ukrepe, v smislu dodatnih preiskav ali uvedbe antihipertenzijskega zdravljenja. Zdravljenje ob nejasno definirani dobrobiti za posameznika je nesmiselno in potencialno škodljivo. Zato je pomembno razumevanje osnovnih mehanizmov, ki pripeljejo do ISH in ustrezna ocena dolgoročnega SŽ tveganja pri posamezniku, kar vodi naše nadaljnje klinične odločitve.

Kljub vsem raziskavam in izsledkom klinični pomen še vedno ni povsem jasen. Nekateri so v preteklosti ISH razglasili za »lažno AH«, ki ne zahteva ukrepanja. Nekaj raziskav je predvsem pri mlajših, dobro treniranih moških zaključilo, da ISH ne predstavlja povečanega SŽ tveganja,¹² medtem ko drugi menijo, da gre za skupino s povečanim SŽ tveganjem.¹³ Nedaven pregled podatkov iz Chicago Heart Association Detection Project je pokazal, da imajo mladi z ISH podobno SŽ tveganje kot posamezniki z visoko normalnim KT ter da je ISH pri mladih tesno povezana s kajenjem. V analizo je bilo zajetih 15.868 moških in 11.213 žensk, starih 18 do 49 let (srednja starost 34 let), sledili so jih 31 let. SŽ tveganje pri moških z ISH je bilo enako kot pri tistih z visoko normalnim KT, vendar manjše kot pri izolirani diastolični hipertenziji (IDH) in SDH. Pri ženskah pa je bilo tveganje pri ISH dejansko večje kot pri visoko normalnem KT in IDH ter manjše kot pri SDH.⁵

V še novejšem pregledu podatkov in metaanalizah pa se nakazuje, da bi lahko te posameznike dejansko razdelili v 2 skupini: tiste »nezdrave«, kadilce, z nižjim socio-ekonomskim statusom, ki so manj fizično aktivni,

imajo višji indeks telesne mase in manj ugoden hemodinamski profil (povišan cKT in periferni upor) ter »zdrave«, višje, bolj fizično aktivne, mlajše, z nižjimi vrednostmi holesterola, ki so nekadilci z bolj ugodnim hemodinamskim profilom (nizek ali normalen cKT). Glede na izsledke ima prva skupina povečano SŽ tveganje, druga pa naj bi imela majhno tveganje.^{5,7}

Raziskav, ki bi ocenjevale prizadetost tarčnih organov v sklopu ISH pri mladih praktično ni.

Podatki iz Framingham Heart Study so pokazali, da ISH predstavlja povečano tveganje za razvoj SDH kasneje v življenju, vendar je bila povprečna starost vključenih bolnikov 45 let.¹⁴ Zanimiva je še raziskava HARVEST, kjer so dokazali, da je DKT boljši napovedni dejavnik kot SKT za napoved razvoja dolgoročne AH, tudi pri posameznikih z ISH. Tisti z ISH niso imeli pomembno povečanega tveganja za kasnejši razvoj AH v primerjavi z normotenzivnimi, medtem ko so imeli tisti z IDH in SDH statistično značilno večje tveganje. Ko so nato ISH paciente razdelili v dve skupini glede na srednji arterijski pritisk (MAP) v celodnevem spremljanju krvnega tlaka (CSKT) (normalen MAP opredeljen kot <97 mm Hg), so ugotovili, da tisti z ISH in normalnim MAP nimajo večjega tveganja za kasnejšo vztrajno AH, medtem ko so imeli tisti z višjim MAP (na tega pa bolj vpliva DKT) statistično pomembno večje tveganje za vztrajanje hipertenzije kasneje v življenju. V tej raziskavi so tudi ugotovili, da je pri bolnikih z diagnosticirano ISH zelo pogosto v ozadju dejansko hipertenzija bele halje, ki jo je pomembno izključiti pred postavitvijo diagnoze.¹²

Večina mladih dejansko ne bo imela ISH celo življenje, zato je pomembno sledenje, da določimo ali bo prišlo do razvoja dolgoročne AH.^{9,15}

Pristop k obravnavi sistolične hipertenzije pri mladih

Glede na vsa omenjena dognanja glede ISH pri mladih (18–30 let) je jasno, da visokega SKT pri celotni skupini teh posameznikov ne gre pripisati le mladosti. V literaturi lahko najdemo več različnih priporočil.

V zadnjih ESC/ESH smernicah za zdravljenje AH iz leta 2018 je ISH pri mladih, predvsem moških, omenjena zelo na kratko. Predstavljena je možna povezava s pretirano periferno ojačitvijo sistoličnega tlaka ob normalnem cKT ter glede na izsledke iz že zgoraj omenjenega Chicago Heart Association Detection Project povečano SŽ tveganje v območje

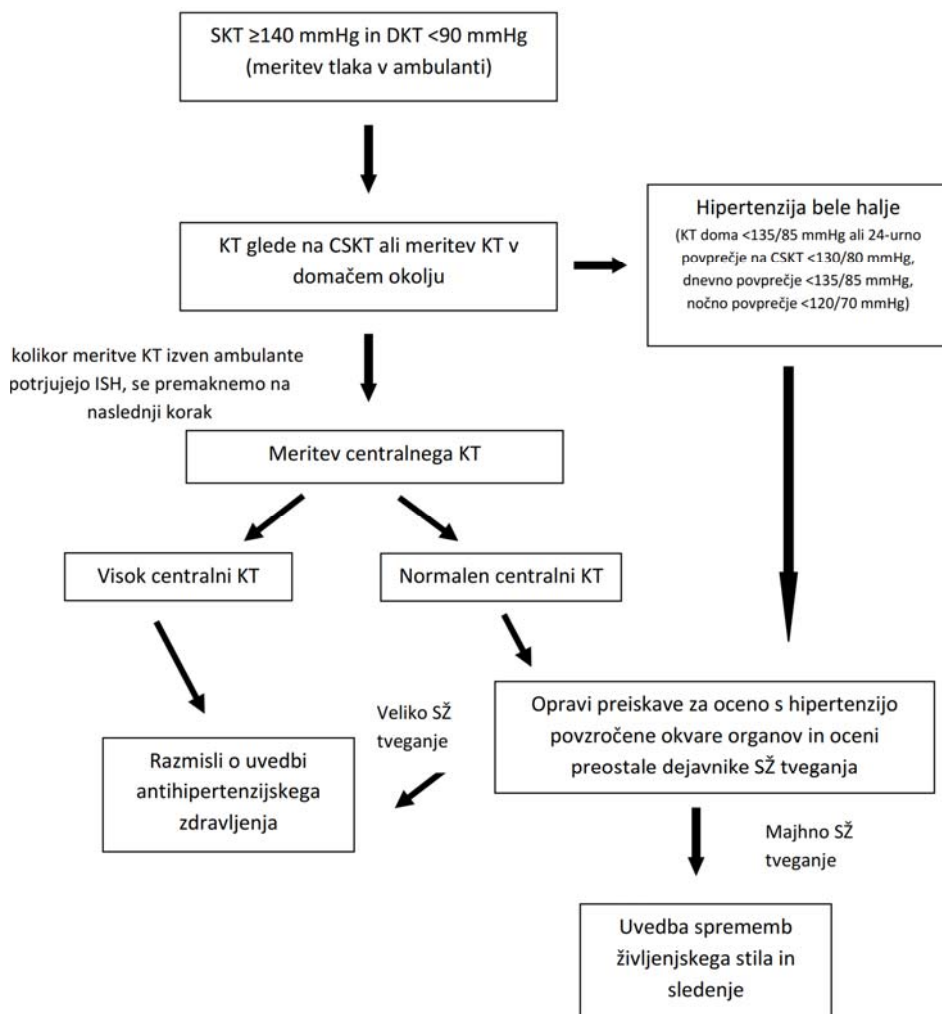
tistega pri posameznikih z visoko normalnim KT. Iz tega sledi priporočilo, da naj bi tem pacientom svetovali spremembo življenjskega stila (predvsem prenehanje kajenja). Uvedba antihipertenzijskega zdravljenja v smernicah zaradi nejasnih dokazov ni priporočena. Vsekakor pa naj bi te paciente dolgoročno sledili, zaradi možnega razvoja vztrajne AH.⁴

Istega leta je izšel tudi soglasni dokument o ISH pri mladih, podprt s strani ESH, v letošnjem letu pa še temeljit pregledni članek na to temo. Spodaj povzemamo v omenjenih člankih priporočeno obravnavo ISH pri mladih, predlagana obravnava je predstavljena tudi v obliki algoritma (slika 2).

Kot tudi sicer pri obravnavi AH je izrednega pomena ustrezna meritev KT, ki naj sledi smernicam za merjenje KT v ambulantni.⁴ V kolikor izmerimo povišan SKT, moramo meritev potrditi tudi ob naslednjem obisku (v roku cca 14 dni). Če je SKT še vedno ≥ 140 mm Hg, je za izključitev hipertenzije bele halje, ki je prisotna v velikem odstotku teh pacientov, potrebno opraviti preferenčno CSKT ali vsaj meritve KT v domačem okolju. V primeru, da s CSKT potrdimo ISH, sledi ocena prisotnosti preostalih dejavnikov tveganja za SŽ dogodke ter preiskave za iskanje morebitne s hipertenzijo povzročene okvare organov. V kolikor smo potrdili ISH s CSKT je priporočeno, da opravimo še oceno cKT in togosti arterij (hitrost pulznega vala). Tu je kot problem izpostavljeno pomanjkanje uradnih mej, ki bi razločevale normalen cKT od povišanega. V eni raziskavi so predlagali mejo 125/90 mm Hg, v drugi pa so za optimalni cKT definirali 110/80 mm Hg, za hipertenzijo pa 130/90 mm Hg. Priporočilo o izvedbi meritve hitrosti pulznega vala pri ISH je bilo izdano tudi v letu 2020 objavljenih smernicah za zdravljenje AH Mednarodnega združenja za hipertenzijo.¹⁶

Pri tistih z dokazano visokim cKT naj bi takoj razmislili o uvedbi antihipertenzijskega zdravljenja. Tiste z normalnim cKT pa lahko na podlagi prisotnosti preostalih dejavnikov SŽ tveganja ali dokazane okvare tarčnih organov razdelimo v dve skupini; tiste z visoko tveganim profilom, ki verjetno zahteva pričetek zdravljenja ter tiste z nizko tveganim profilom, pri katerih zadostuje priporočilo spremembe življenjskega stila in dolgoročno sledenje.^{9,11}

V soglasnem dokumentu ESH priporočajo oceno preostalih dejavnikov tveganja in prizadetosti tarčnih organov tudi za tiste, ki smo jim v sklopu diagnostike ISH potrdili hipertenzijo bele halje, nadaljnje ukrepanje je enako kot opisano za potrjeno ISH.⁹



Slika 2. Predlagan algoritem obravnave ISH pri mladih. ISH – izolirana sistolična hipertenzija, SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak, KT – krvni tlak, CSKT – celodnevno spremljanje krvnega tlaka, SŽ – srčno-žilno

Pri uvedbi sprememb življenjskega stila in dolgoročnega sledenja gre glede na dikcijo v dokumentu za priporočilo 2A, razred dokazov C, za uvedbo antihipertenzijskega zdravljenja pa priporočilo 2B, razred dokazov C. Potrebne so s placebom kontrolirane randomizirane raziskave, ki bodo razjasnile, ali lahko zares dosežemo dobrobit z uvedbo zdravljenja, vsaj pri podskupini ISH z večjim tveganjem.⁹

V kolikor se odločimo za uvedbo zdravljenja, jasnih priporočil glede izbire zdravil ni. Blokatorji beta adrenergičnih receptorjev sicer učinkovito znižajo

SKT, srčno frekvenco, minutni volumen srca, vendar povzročajo tudi povečanje telesne teže, inzulinsko rezistenco, kar pri mladem človeku gotovo ni zaželeno. Prav tako pri mlajših ni jasnih raziskav o tem, kakšen je dolgoročni vpliv znižanja minutnega volumna srca.⁸ Zaenkrat je najverjetneje najbolj smotno, da se držimo uveljavljenih priporočil za zdravljenje arterijske hipertenzije, mogoče pa je smiselno, da sprva uvedemo le eno učinkovino, ki bo morda že zadostovala za ureditev KT.

Zaključek

Glede na izsledke vseh raziskav, predvsem pa tistih v zadnjih letih, postaja vse bolj jasno, da ISH pri mladih ne moremo več enoznačno dojemati kot benigno stanje, ki je posledica »lažnega« povečanja SKT na periferiji ali hiperdinamičnega stanja ob povečani aktivnosti simpatičnega živčevja. Potrebna je dodatna fenotipizacija posameznikov znotraj te skupine glede na (pato)fiziološke mehanizme, hemodinamski profil in prisotnost preostalih dejavnikov SŽ tveganja. Glede na izsledke je vsaj pri delu teh pacientov prisotno povečano tveganje za razvoj SŽ dogodkov in večje tveganje za dolgoročni razvoj vztrajne AH. ISH pri mladih je sicer pogostejša in bolj značilna za moške, vendar imajo glede na raziskave mlade ženske z ISH dejansko večje SŽ tveganje kot moški. Zadnje ESC/ESH smernice za zdravljenje AH so glede priporočil za obravnavo ISH pri mladih skope. V prispevku smo se zato glede priporočene obravnave oprieli na soglasni dokument strokovnjakov s področja hipertenzije iz leta 2018, ki pa je bil podprt tudi s strani ESH. Kar nekaj vprašanj, predvsem glede smiselnosti uvajanja antihipertenzijskega zdravljenja, ostaja še odprtih, in jih bodo morale nasloviti prihodnje raziskave.

Literatura

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. Spletni dostop: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), zadnji dostop 1.11.2021.
2. Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. Hypertension. 2020 Feb;75(2):285-92.
3. Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT. The American journal of medicine. 2016 Dec 1;129(12):1251-8.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial

- hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104.
5. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, Liu K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Feb 3;65(4):327-35.
 6. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, Retallick C, Franklin SS, Brown MJ, Lloyd RC, Cockcroft JR. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*. 2005 Jul 1;46(1):221-6.
 7. Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, Pickering TG. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999–2004 US National Health And Nutrition Examination Survey. *Journal of hypertension*. 2010 Jan;28(1):15.
 8. McEniery CM, Franklin SS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: pro side of the argument. *Hypertension*. 2016 Aug;68(2):269-75.
 9. Palatini P, Rosei EA, Avolio A, Bilo G, Casiglia E, Ghiadoni L, Giannattasio C, Grassi G, Jelakovich B, Julius S, Mancia G. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018 Jun 1;36(6):1222-36.
 10. Lurbe E, Redon J. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: con side of the argument. *Hypertension*. 2016 Aug;68(2):276-80.
 11. Scott H, Barton MJ, Johnston AN. Isolated systolic hypertension in young males: a scoping review. *Clinical hypertension*. 2021 Dec;27(1):1-2.
 12. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Casiglia E. Clinical characteristics and risk of hypertension needing treatment in young patients with systolic hypertension identified with ambulatory monitoring. *Journal of hypertension*. 2018 Sep 1;36(9):1810-5.
 13. Qi SF, Zhang B, Wang HJ, Yan J, Mi YJ, Liu DW, Tian QB. Prevalence of hypertension subtypes in 2011 and the trends from 1991 to 2011 among Chinese adults. *J Epidemiol Community Health*. 2016 May 1;70(5):444-51.
 14. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, Larson MG, Leip EP, Vasan RS, Levy D. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005 Mar 8;111(9):1121-7.
 15. Saladini F, Palatini P. Isolated systolic hypertension in young individuals: pathophysiological mechanisms, prognostic significance, and clinical implications. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2017 Jun 1;24(2):133-9.
 16. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-57.

VPLIV ANKSIOZNOSTI PRI OBRAVNAVI HIPERTENZIJE

The influence of anxiety in the treatment of hypertension

Maja Rus Makovec

Center za izvenbolnišnično psihiatrijo, Univerzitetna psihiatrična klinika
Ljubljana, Njegoševa 4, 1000 Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Anksiozne motnje so najpogostejše motnje duševnega zdravja. Anksioznost, ki ni klinično pomembna, je sicer del običajnega ne-patološkega dela doživljanja; ima vsaj do neke mere celo evolucijsko varovalno vlogo. Pomemben del duševnega zdravja je, da lahko anksioznost toleriramo oziroma se z njo ustrezno spoprijemamo. Anksioznost ima različno etiologijo, od genetike do epigenetike, lahko pa gre za kumulativne resne stresorje v določenem življenjskem obdobju. Vegetativni živčni odziv je imanentni del anksioznosti. Meta analize kažejo, da obstaja pozitivna povezanost med anksioznostjo in tveganjem za hipertenzijo. Osnovna pomoč pri uravnavanju anksioznosti pri ljudeh s hipertenzijo je v tem, da jim razložimo naravo te povezanosti in da jih seznanimo s spektrom načinov samo-pomirjanja, ki naj bodo personalizirani. Prispevek razloži osnove nevrobioloških konceptov samo-pomirjanja vegetativnega tonusa in navede nekaj osnovnih priporočil glede dostopnosti pomoči.

Ključne besede: anksioznost, hipertenzija, vegetativno živčevje, samo-pomiritev

Abstract

Anxiety disorders are the most common mental health disorders. Anxiety that is not clinically relevant is part of the normal non-pathological part of the experience; it even has an evolutionary protective role, at least to some extent. An important part of mental health is that we can tolerate or cope with anxiety. Anxiety has a variety of etiologies, from genetics to epigenetics, but it can be also a feed-back of cumulative serious stressors over a certain period of life. The autonomic nervous response is an

immanent part of anxiety. Meta analyzes show that there is a positive association between anxiety and the risk of hypertension. The basic help in regulating anxiety in people with hypertension is to explain to them the nature of this connection and to acquaint them with the spectrum of ways of self-calm that should be personalized. The paper explains the basics of neurobiological concepts of self-calming vegetative tone and provides some basic recommendations regarding accessibility of help.

Key words: anxiety, hypertension, autonomic nervous system, self-calm

Uvod

Anksiozne motnje so najpogostejše motnje duševnega zdravja, ki v življenju prizadenejo okoli ene tretjine populacije tudi na globalni ravni.¹ Anksioznost, ki ni klinično pomembna, je del razpona duševnih stanj, ki sicer povzročajo subjektivni diskomfort, nimajo pa narave patologije oziroma so pomemben del našega odzivanja na stresne dražljaje. Anksioznost v evolucijskem smislu² ima tudi zaščitno funkcijo v tem, da smo lahko pozorni na morebitne nevarnosti in se zato pred njimi lažje varujemo. Ni pričakovati, da ljudje ne bi izkušali anksioznosti, ki je imanentni del našega stresnega odgovora in bi se izmikali vsem stresorjem (ki se jim itak ne da), ampak je del zdravja ravno to, da anksioznost čim bolje toleriramo in se znamo z njo tudi spoprijeti.

Visoka stopnja anksioznosti se izoblikuje po različnih etioloških poteh:³ je lahko gensko, okoljsko oziroma epigenetsko pogojena. Nekateri ljudje so zadeli gensko tombolo in se že na svoji osebnostno-temperamentni ravni manj anksiozni, nekateri ljudje pa so že gensko nagnjeni k povišani stopnji anksioznosti. Zelo neugodne okoliščine zgodnjega razvoja, ko je otrok doživljal veliko strahu brez zaščite in tolažbe svojih skrbnikov (ali pa so ravno oni bili vir strahu za otroka), lahko po nevroplastičnem principu okvari stresno odzivanje z nesorazmerno visoko stalno vzdražnostjo. Epigenetski dokazi kažejo, da se lahko izkušnje hudih travm kažejo v povišani stopnji anksioznosti tudi v tretji generaciji. Lahko v nekem življenjskem obdobju doživljamo zelo resne obremenitve in stresorje, ki jih sproti ne pomirjamo, kar sproži anksioznost. Kakšen bo naš anksiozni odgovor, je v končni meri kombinacija nevarnih dogodkov v naši aktualni okolici in naše vulnerabilnosti glede anksioznosti.

Anksioznost v različnih oblikah (praviloma gre za bolj izraženo zaskrbljenost ali bolj izražen strah pred nečim) je kar se da tipična

psihosomatska celota, saj je sestavni del tega doživljanja tudi telesni odziv na ravni vegetativnega živčevja. Pri hipertenziji je posebej vredna pozornosti generalizirana oblika anksioznosti, kjer je notranja napetost prisotna relativno stalno, je pogosto del temperamentne predispozicije in jo spremlja praviloma tudi manj učinkovito vedenjsko spoprijemanje s stresorji. Panične napadi, ki se pri ljudeh sprožijo v času 10 minut z občutki življenjske ogroženosti zaradi srčne odpovedi ali s strahom, da bodo »znoreli«, spremlja intenzivno vegetativno draženje, posebej na kardiovaskularni ravni, vendar ne gre za dolgo trajajoča stanja. Pri anksioznosti torej izstopa nesorazmerno izraženo doživljanje zaskrbljenosti ali strahu, z okvarjeno zmožnostjo doseči samo-pomiritev.⁴

Razumevanje kardiovaskularne psihosomatske celostnosti

Srčno-žilna funkcija je posebej občutljiva na čustvene, družbene in druge okoljske vplive. Doživljanje ogroženosti oziroma anksioznosti aktivira amigdale, ki vplivajo na avtonomno aktivnost v srčno-žilnih odgovorih. Ojačani srčno-žilni odgovori na stres bi lahko razumeli kot psihofiziološki napovednik kardiološke bolezni.⁵ Možno je, da se že razvojno, v obdobju otroštva in adolescence, psihološki dejavniki povezujejo s fiziološkimi spremembami, kot so krvni tlak in žilna funkcija. Psihološko zdravje je glede na izsledke⁶ povezano z endotelijsko funkcijo že v otroštvu, ta povezava pa je bolj poudarjena pri deklicah med 12. in 16. letom, kot pri dečkih. Otroški temperament, ki so ga ocenjevale matere, se je v odraslosti povezoval s kajenjem in odebelitvijo intime medije pri ženskah.⁷ Zvišan pritisk v adolescenci se nadaljuje kot dejavnik tveganja v odraslost, verjetno kot rezultat povišane simpatične aktivnosti. Pomemben pokazatelj srčno-žilnega zdravja je tudi variabilnost srčne frekvenca, ki se povezuje s parasimpatično kontrolo oziroma zmožnostjo za pomirjanje avtonomne vzdraženosti.⁸

Neposredna povezava med anksioznostjo in hipertenzijo je sicer ostajala dlje časa relativno nejasna, ker so raziskave pokazale mešane rezultate, sistematska meta analiza pa je potrdila pozitivno povezavo med anksioznostjo in povišanim tveganjem za hipertenzijo.⁹

Raziskave naslavlajo tudi individualne in odnosne dejavnike, ki povezujejo duševno zdravje s srčno-žilno funkcijo. Nevroticizem kot osebna lastnost, ki se izkazuje z višjo stopnjo anksioznosti oziroma razdražljivosti, jeze, žalosti, zaskrbljenosti, sovražnosti, samozavedanja, samokritičnosti

in občutljivosti na kritiko s strani drugih, se povezuje s širokim spektrom duševnih in telesnih zdravstvenih problemov,¹⁰ oziroma ljudje s to izraženo lastnostjo pogostejše doživljajo psihosocialni stres.¹¹ Intimni navezovalni odnosi so potencialen vir podpore, a tudi vir stresa, ki vpliva na zdravstveno stanje s fiziološkim aspektom anksioznosti. V družini, kjer je prisoten stalen stres zaradi negativnih sporočil (kritiziranje, obtoževanje, ignoriranje itd.), se poveča fiziološka reaktivnost imunskega, endokrinega (znižanje nivoja prolaktina in povečanje nivoja adrenalina, ravnega hormona in adrenokortikalnih hormonov) ter srčno-žilnega sistema (zvišan krvni tlak, višja frekvenca bitja srca).¹² Percepcija, da je intimni partner čustveno dostopen in odziven, je povezana z znižanjem krvnega tlaka ter z zmanjšanjem srčne reaktivnosti.¹³

Življenjski stil

Tako imenovana »medicina življenjskega stila« skuša opozarjati na dokazljive pozitivne vplive sprememb v življenjskem stilu na motnje razpoloženja. K vplivom življenjskega stila, s kateri je možno napraviti spremembo na bolje glede duševnega počutja, sodijo povečanje telesne aktivnosti, zdrava prehrana, sproščanje, več socialnih kontaktov ter manjša raba nikotina in alkohola.¹⁴ Vloga vnetja je v povezavi depresije in srčno-žilne bolezni najbolj povezana z vlogo telesne aktivnosti.¹⁵ Videti je, da povezava med depresivnimi simptomi in vnetjem ni bila več pomembna, ko se je razmerje uravnalo z zdravim vedenjem. Tako se posebej poudarja pomembnost zdravih vedenj kot so vadba, nekajenje in aderenza glede zdravil v povezavi med depresijo in srčno žilnimi boleznimi. Najbolj ugodno pri spremembah življenjskega stila je, da ima vpliv tako na telesno kot duševno zdravje hkrati.¹⁶ Gibalne navade smo razumeli kot potencialno posebej pomembno ne-farmakološko intervenco, ki bi jo bi bilo dobro uvesti nasploh pri uravnavanju razpoloženja. V veliko večji meri so raziskovali povezavo depresije in telesne vadbe, manj pa anksioznost, čeprav se kažejo dokazi, da telesna vadba nasploh povečuje nevrogenezo pri ljudeh, kar je pomembno tako za anksioznost kot depresijo, obstajajo pa močni dokazi v živalskih študijah, da redna vadba pozitivno vpliva na patofiziologijo anksioznosti.¹⁷

Samo-pomirjanje

Ljudje s sočasnimi stanji hipertenzije in klinično pomembne anksioznosti bodo učinkoviteje uravnavali svoje zdravstveno stanje, če se bodo poleg ustreznih zdravil poskušali naučiti bolje samo-pomirjati se oziroma bolje uravnavati svoj življenjski stil (kar sicer velja za vse kronične nenalezljive bolezni). Pri samo-pomirjanju je poskus, izsiliti to zaželeno stanje na storilnosten način, seveda paradoks.

Nevrobiološko gledano se samo-pomirimo po dveh bazično različnih načinih:¹⁸

- po »bottom-up« principu (s pomirjanjem vegetativnega funkcioniranja preko senzoričnih senzacij; »bottom-up« možgansko mrežje procesira visceralne odzive na senzorične dražljaje, kar nato generira neko čustvo, npr. anksioznost, strah; gre za izven-zavestne, avtomatizirane čustvene odzive): sem sodijo relaksacijske tehnike, gibanje, masaža, poslušanje pomirjujoče glasbe, doživljanje sočutja in empatije.
- ali po »top-down« mehanizmih (z racionalnimi uvidi in preusmerjanji svojega načina razmišljanja, ki jih generiramo v prefrontalnem korteksu, pomirjamo čustveno-stresne somatske in visceralne odzive v limbičnem predelu; gre za kognitivne procese, oziroma za zavestno odločanje, ki deluje kot inhibicija na avtomatizirane visceralno-čustvene reakcije): npr. meditacija, vedenjsko kognitivna terapija, psihoedukacija.

V psihosomatiki se zadnja obdobja zelo priporoča pomoč s tako imenovano tehniko čuječnosti (»mindfulness«): ljudje naj bi se samopomirili tako, da bi se poskušali osredotočiti le na opazovanje senzacij neke telesne funkcije, npr. dihanja, ali simptoma, kot je bolečina, s poskusom distanciranja od negativnih čustvenih stanj in z radovednostjo, brez vrednostne sodbe. Gre za trening mirnega, distanciranega samo-opazovanja, ki sloni na nekaterih budističnih vegetativnih tehnikah pomirjanja. Nevroznanstveniki to intervenco razumejo kot »top-down« mehanizem pomirjanja čustev pri ljudeh, ki prakticirajo čuječnost kratek čas in kot »bottom-up« mehanizem pri tistih, ki prakticirajo dolgo.¹⁹

V pomoč pri boljši compliantnosti je, če upoštevamo pri svetovanju glede nefarmakoloških ukrepov pri spoprijemanju s hipertenzijo običajne motivacijske postopke: da pacienti dobijo dovolj enostavno informacijo o povezanosti med anksioznostjo in hipertenzijo; pomagati razumeti

pacientu, katere svoje lastnosti in okoliščine življenja ocenjuje kot pomemben vir anksioznosti; kateri način spoprijemanja z anksioznostjo bi bil zanj najbolj pisan na kožo. Pacientu lahko povzamemo, da naj bi v končni meri vadili samo-pomirjanje svojega vegetativnega odziva. Taka normalizacija »dela na sebi« poveča verjetnost, da pacient s hipertenzijo ne bo doživljal odpora do našega nasveta in da bo imel vtis, da se s svojo anksioznostjo zmore spoprijeti.

Kaj lahko svetujemo svojim pacientom, ki imajo hipertenzijo in so pretirano anksiozni

Pomembna informacija je, da se tako samo-pomirjanje vegetativnega odgovora doseže po različnih poteh, ki jih pacientu predstavimo, on pa bo lahko v tem spektru izbral personaliziran način, ki je zanj najbolj sprejemljiv.

Kaj je vsem ljudem dostopno, ne da bi bilo potrebno vlagati pomembnejših finančnih sredstev? Že na spletu je prosto dostopnih veliko zelo kvalitetnih vodičev po dihalnih tehnikah in enostavnemu sproščanju, tudi glede osnovnih načinov vadbe čuječnosti. Dobre strokovne informacije za laike glede anksioznosti so dostopne na <https://www.omra.si/pomoc/pogosta-vprasanja-in-odgovori/o-anksioznosti>, v zdravstveno vzgojnih centrih za krepitev zdravja v zdravstvenih domovih po celi Sloveniji so dostopne brezplačne delavnice »Podpora pri spoprijemanju s tesnobo«. Ljudje, ki doživljajo veliko anksioznosti zaradi problematike medosebnih odnosov, zasebnih ali na delovnem mestu, dobijo brezplačno psihološko svetovanje in podporo v društvu Posvet (<http://www.posvet.org>).

Ob zelo vztrajnih simptomih tesnobe je v pomoč vedenjsko kognitiva terapija, ki je sicer največkrat plačljiva, je pa dostopna v nekaterih zdravstvenih domovih, ki zaposlujejo psihologa. Vsak zdravnik pa lahko pri klinično pomembni anksiozni motnji, ki je funkcionalno in psihosomatsko pomembna, a se ne odziva na nefarmakološke ukrepe (ali pa pacient ni motiviran, da bi jih izvajal), predpiše za omilitev anksioznosti benzodiazepine za krajša obdobja in pa antidepresive za izrazito anksioznost, ki bo predvidoma trajala najmanj še pol leta.

Literatura

1. Kessler C, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2009; 18 (1): 23.

2. Bateson M, Brilot B, Nettle D. Anxiety: An Evolutionary Approach. *Can J Psychiatry* 2011; 56 (12): 707–715.
3. Newman MG, Llera SJ, Erickson TM et al. Worry and generalized anxiety disorder: a review and theoretical synthesis of evidence on nature, etiology, mechanisms, and treatment. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9: 275-97.
4. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed., Cambridge University Press; 2017. p. 237-83, 388-419.
5. O'Connor MF, Gündel H, McRae K, Lane RD. Baseline vagal tone predicts BOLD response during elicitation of grief. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32 (10): 2184–9.
6. Osika W, Montgomery SM, Dangardt F et al. Anger, depression and anxiety associated with endothelial function in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2011; 96 (1): 38–43
7. Keltikangas-Järvinen L, Pulkki-Råback L, Puttonen S et al. Childhood Hyperactivity as a Predictor of Carotid Artery Intima Media Thickness Over a Period of 21 Years: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosom Med* 2006; 68 (4).
8. Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, Johnsen BH. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med* 2009; 37(2): 141–53.
9. Li-Faye L, Solmi M, Cortese S. Association between anxiety and hypertension in adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2021; 131: 96-119.
10. Jokela M, Pulkki-Råback L, Elovainio M, Kivimäki M. Personality traits as risk factors for stroke and coronary heart disease mortality: pooled analysis of three cohort studies. *J Behav Med*. 2014;37(5):881–9.
11. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (11): 936–46.
12. Whitson S, El-Sheikh M. Marital conflict and health: Processes and protective factors. *Aggress Violent Behav* 2003; 8(3): 283–312.
13. Greenman P, Tassé V, Tulloch H. Straight to the heart: Romantic relationships, attachment, and the management of cardiac disease. In: Rennolds A, ur. *Psychology of Interpersonal Perception and Relationships*. 2015; 157–74.
14. Sarris J, O'Neil A, Coulson CE, Schweitzer I, Berk M. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry*. 2014; 14(1): 1–13.
15. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10): 1563–9.
16. Martinsen EW, Raglin JS. Themed Review: Anxiety/Depression: Lifestyle Medicine Approaches. *Am J Lifestyle Med* 2007;1(3): 159–66.
17. Anderson E, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Front Psychiatry* 2013; 4:10–3.
18. Sussman T, Jin J, Mohanty A. Top-down and bottom-up factors in threat-related perception and attention in anxiety. *Biological Psychology* 2016; 121; 160-172.
19. Chiesa A, Serretti A, Jakobsen JC. Mindfulness: top-down or bottom-up emotion regulation strategy? *Clin Psychol Rev* 2013; 33 (1): 82-96.

SRČNI RITEM IN ARITMIJE PRI BOLNIKI S HIPERTENZIJO

Heart rhythm and arrhythmias in hypertensive patients

Amela Kabaklić,^{1,2} Primož Dolenc¹

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

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Izvleček

Arterijska hipertenzija je eden od najpogostejših dejavnikov tveganja za nastanek srčnega popuščanja, koronarne bolezni, možganske kapi, periferne arterijske bolezni in kronične ledvične odpovedi. Povišana srčna frekvenca je povezana s povečanjem tveganja za pojav hipertenzije in s povečanim tveganjem za pojav srčno-žilnih bolezni. Na podlagi dosedanjih raziskav pri bolnikih s hipertenzijo brez sočasne bolezni srca ni mogoče priporočiti antihipertenzijskih zdravil zgolj na podlagi srčne frekvence oz. zgolj s ciljem znižanja srčnega utripa. Pri uvajanju kombinacijskega antihipertenzijskega zdravljenja pa je smiseln premislek o uvedbi učinkovine, ki znižuje srčno frekvenco, če je srčna frekvenca v mirovanju nad 80 utripov/min. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, predvsem pri tistih s hipertrofijo levega prekata ali srčnim popuščanjem prihaja do različnih motenj srčnega ritma, od katerih je najpogostejša atrijska fibrilacija.

Zdravljenje z antihipertenzijskimi zdravili in dobra urejenost hipertenzije pripomoreta k preprečevanju nastanka nekaterih aritmij, predvsem atrijske fibrilacije. Nasprotno pa nekatera antihipertenzijska zdravila lahko prispevajo k nastanku aritmij. Zdravljenje bolnikov z arterijsko hipertenzijo in aritmijo vključuje poleg antiaritmične terapije še dobro obvladovanje hipertenzije, drugih pridruženih bolezni in dober nadzor nad vsemi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. Dobra urejenost krvnega tlaka je nujna pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila zaradi možnih zapletov, predvsem možganskih krvavitev.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, aritmije, atrijska fibrilacija, hipertrofija levega prekata

Abstract

Hypertension is one of the most common cardiovascular risk factors leading to heart failure, coronary heart disease, stroke, peripheral artery disease and chronic renal insufficiency. Increased heart rate is associated with an increased risk of hypertension and increased risk of cardiovascular diseases. Based on previous research, it is not possible to recommend antihypertensive drugs in patients with hypertension without concomitant heart disease solely based on heart rate or solely with the aim of lowering the heart rate. However, when choosing combination antihypertensive therapies, it might be sensible to consider introducing drugs that lower heart rate when treating patients who need a combined antihypertensive therapy and whose resting heart rate is above 80 beats/min. Different types of arrhythmias, most commonly atrial fibrillation, may occur in hypertensive patients, especially in those with left ventricular hypertrophy or heart failure. A treatment with antihypertensive drugs and an effective blood pressure control reduce the risk of certain arrhythmias, especially atrial fibrillation. On the other hand, some of the antihypertensive drugs may result in electrolyte abnormalities contributing to arrhythmias. The treatment of hypertensive patients with arrhythmia includes not only antiarrhythmic therapy but also an effective management of hypertension and other associated diseases as well as a good control of all cardiovascular risk factors. An effective blood pressure control is essential in patients receiving anticoagulant drugs due to certain potential complications, particularly cerebral hemorrhage.

Key words: arterial hypertension, arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy

Uvod

Hipertenzija je eden od najpogostejših dejavnikov tveganja za nastanek srčnega popuščanja, koronarne bolezni, možganske kapi, okluzivne bolezni perifernih arterij (PAB) in kronične ledvične odpovedi. Povišana srčna frekvenca je povezana s povečanjem tveganja za pojav hipertenzije in s povečanim tveganjem za pojav srčno-žilnih bolezni. Hipertenzijska srčna bolezen se lahko manifestira z različnimi motnjami ritma, od katerih je najpogostejša atrijska fibrilacija (AF). Nadprekatne in prekatne motnje ritma se pojavljajo pogostejše pri bolnikih s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata (HLP) in/ali srčnim popuščanjem. Zdravljenje z

antihipertenzijskimi zdravili in posledično boljša urejenost hipertenzije pripomore k preprečevanju nastanka nekaterih aritmij. Nasprotno pa nekatera antihipertenzijska zdravila lahko prispevajo k nastanku aritmij.

Povišana frekvenca sinusnega ritma in neprimerna sinusna tahikardija

Za razliko od bolnikov z znano koronarno boleznijo in srčnim popuščanjem je pomen sinusne tahikardije pri bolnikih s hipertenzijo brez pridružene bolezni srca manj jasen. Dosedanje raziskave so pokazale, da je vztrajno povišana srčna frekvenca povezana z okvaro organov, obolevnostjo in umrljivostjo različnih bolnikov vključno z bolniki s hipertenzijo. Dosedanje raziskave kažejo, da je srčna frekvenca ponoči boljši napovedni dejavnik srčno-žilnih dogodkov kot pa srčna frekvenca podnevi. Povišana srčna frekvenca ponoči kaže na vztrajno prekomerno simpatično aktivnost ponoči in je boljši pokazatelj mehaničnega stresa na arterijsko steno kot srčna frekvenca podnevi.

Srčna frekvenca v mirovanju, ki je višja od 80–85 /min, je lahko vodilo za nadaljnjo diagnostiko prikritih simptomov srčnega popuščanja (klinični pregled, določitev NT-proBNP, UZ srca, ...) ali iskanje drugih pridruženih bolezenskih stanj, kot so aritmije, anemija, hipertiroza, sepsa. Visoka srčna frekvenca je lahko tudi povezana z debelostjo. Med celodnevним spremljanjem krvnega tlaka ponoči zabeležena visoka srčna frekvenca, posebej pri bolnikih brez znižanja krvnega tlaka ponoči, nakazuje apnejo v spanju in povečano simpatično aktivnost ter jo je potrebno aktivno iskati z natančno anamnezo in/ali potrditi s polisomnografijo.

Srčna frekvenca je v evropskih in slovenskih smernicah o arterijski hipertenziji del merjenja krvnega tlaka, s katerim zabeležimo vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka ter srčne frekvence. Zaradi izključitve možnih vplivov na frekvenco srčnega utripa v mirovanju je potrebno meritve opraviti v standardiziranih pogojih, podobno kot meritve krvnega tlaka. Po izključitvi sekundarnega vzroka za povišano srčno frekvenco najprej poskušamo izboljšati življenjski slog. Pretežno sedeč življenjski slog, kajenje, pretirano uživanje alkohola in večje količine zaužite kave vplivajo na simpatično aktivnost in povzročijo porast srčne frekvence v mirovanju. Pri bolnikih s hipertenzijo je kot ukrep izboljšanja življenjskega sloga najbolj raziskana in priporočena aerobna telesna dejavnost. Redna aerobna vadba zmanjša simpatično aktivnost in poveča

vagalni tonus, kar ugodno vpliva tako na vrednost krvnega tlaka kot na srčni utrip.

Povišana srčna frekvenca je povezana s povečanjem tveganja pojava hipertenzije in s povečanim tveganjem za pojav srčno-žilnih bolezni. Dosedanje intervencijske študije zaenkrat niso prepričljivo pokazale, da ima zniževanje srčne frekvence z beta blokatorji dodatne ugodne učinke pri bolnikih s hipertenzijo. Kljub temu, da zaradi pomanjkanja dokazov, srčna frekvenca na splošno ni pomemben dejavnik pri izbiri antihipertenzivnih zdravil, je pri uvajanju kombinacijskega antihipertenzijskega zdravljenja smiselna premislek o uvedbi učinkovine, ki znižuje srčno frekvenco, če je srčna frekvenca v mirovanju nad 80 utripov/min.

Patogeneza aritmij pri hipertenziji

Pri bolnikih s hipertenzijo srečujemo različne motnje srčnega ritma, od prezgodnjih nadprekatnih (supraventrikularnih) utripov (SVES) in AF do prekatnih (ventrikularnih) utripov (VES) in nenadne srčne smrti. Hemodinamske spremembe, nevroendokrini dejavniki, strukturna remodelacija preddvorov in prekatov in proaritmogene elektrofiziološke lastnosti hipertrofičnega levega prekata prispevajo h kompleksni patofiziologiji nastanka aritmij pri hipertenziji.

AF je najpogostejša aritmija pri bolnikih s hipertenzijo in hipertenzija je najpogostejša pridružena bolezen pri bolnikih z AF. Neurejena hipertenzija ima neugoden vpliv na potek AF zaradi vpliva na diastolično funkcijo levega prekata, obremenitev levega atrija in remodeliranje. AF je tudi povezana z cirkadianim ritmom krvnega tlaka in neustrezno znižanje krvnega tlaka ponoči povečuje verjetnost pojava AF, verjetno na račun podaljšanega hemodinamskega bremena visokega krvnega tlaka na levi preddvor. Hipertenzija lahko povzroči kardiomiopatijo preddvorov in posledične spremembe, kot so npr. abnormarno izražanje ionskih kanalčkov, kar povečuje verjetnost ektopične in »re-entry« aktivnosti. Aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), ki spremlja hipertenzijo, je močno vpletena v nastanek AF. AF je lahko tudi vzrok mikrovaskularni disfunkciji prekatov.

Hipertrofija prekatov ima pomembno vlogo pri nastanku prekatnih aritmij in nenadne srčne smrti pri bolnikih s hipertenzijo. Aktivacija simpatičnega živčnega sistema in RAAS so pomembne komponente patofiziološkega

procesa pri nastanku HLP, pri katerem gre za strukturno remodeliranje in nastanek miokardne fibroze, kar ima na celičnem nivoju za posledico okrnjeno komunikacijo med celicami in motnje pri prevajanju ter posledično nehomogeno širjenje impulzov in prekatne aritmije. Ena od proaritmogenih značilnosti pri HLP je spremenjen vzorec depolarizacije, ki je lahko sprožilec obstojne aritmije. Aritmogen dejavnik je tudi spremenjen vzorec repolarizacije, ki ga lahko srečamo pri HLP. Simpatična aktivnost je lahko sprožilec prekatnih aritmij. HLP je tudi povezana z ishemijo zaradi nesorazmerja med dobavo kisika in potrebo po njem. Taka miokardna ishemija je lahko sprožilni dejavnik prekatnih aritmij in nenadne srčne smrti.

Pri bolnikih s sindromom apneje med spanjem (SAS) so poročali o do 50% pojavnosti aritmij v nočnem času, ki so lahko posledica sprememb v delovanju avtonomnega živčevja. Te aritmije vključujejo sinusne pavze, atrioventrikularni (AV) blok 2. stopnje, prezgodnje prekatne ekstrasistole in neobstojno prekatno tahikardijo. Apneja med spanjem je znan predisponirajoč dejavnik za nastanek AF. Približno 50% bolnikov s SAS ima hipertenzijo in okoli 10% bolnikov s hipertenzijo ima SAS, delež SAS je pri bolnikih z odporno (rezistentno) hipertenzijo še pomembno višji.

Nadprekatne aritmije

Študije so pokazale, da se SVES in VES pogosto pojavljajo pri bolnikih z HLP. Ugotovljeno je bilo, da so pri bolnikih z neustreznim znižanjem ali celo zvišanjem krvnega tlaka ponoči aritmije pogostejše kot pri tistih z ohranjenim dnevno nočnim ritmom krvnega tlaka. HLP je najpomembnejši napovedni dejavnik za nastanek supraventrikularnih aritmij. V nedavni metaanalizi 10 raziskav, v katere je bilo vključenih 27.141 bolnikov, je bila incidenca SVT vključno z AF in AU pri bolnikih s HLP 11,1% in 1,1% pri bolnikih brez HLP. Pri bolnikih s hipertenzijo in HLP so ugotovili večjo nagnjenost za pojav AF, če so pri njih beležili pogostejše SVES in SVT. Tveganje se povečuje s starostjo, vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka in vrednostjo NT-proBNP. Poleg že znane povezave med AF in pojavnostjo možganske kapi, so dokazali tudi večjo pojavnost možganske kapi pri bolnikih s hipertenzijo s pogostejšimi SVES.

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša obstojna tahiaritmija pri odrasli populaciji. Pojavnost AF je odvisna od starosti in se močno veča s staranjem populacije. Tako je prevalenca AF pri zdravih ljudeh, mlajših od

55 let, le 0,1%, pri ljudeh, starejših od 80 let, pa znaša že 9%. Po nekaterih podatkih je celo do 45% epizod AF klinično nemih in tako pri nekaterih ljudeh AF ne zaznamo, oz. jo ugotovimo naključno. Najpogostejše je AF povezana s hipertenzijsko srčno boleznijo in kongestivnim srčnim popuščanjem. Hipertenzija predstavlja najpogostejši dejavnik tveganja za pojav novonastale AF. Tveganje za AF je pri bolnikih s hipertenzijo relativno majhno – okoli 1,4-krat v primerjavi s posamezniki brez hipertenzije. Ker je prevalenca hipertenzije zelo velika, pa je najpogostejša spremljajoča diagnoza pri bolnikih z novonastalo AF hipertenzija. V Framinghamski raziskavi je diagnoza hipertenzije povečala tveganje za nastanek AF za 70 do 80%. Če so bolniki hkrati imeli prisotno hipertrofijo levega prekata, se je tveganje za nastanek AF povečalo za trikrat.

Bolezen sinusnega vozla, atrioventrikularne motnje prevajanja in prekatne motnje ritma

Atrioventrikularne (AV) motnje prevajanja in motnje v delovanju sinusnega vozla se lahko pojavijo pri bolnikih s hipertenzijo in HLP, predvsem pri bolnikih, ki imajo tudi motnje dihanja med spanjem. Zanimivo je, da so pri bolnikih s sindromom obstruktivne apneje med spanjem (OSAS) elektrofiziološke značilnosti sinusnega vozla in AV prevodnega sistema podnevi po navadi normalne, in se bradiaritmije pojavljajo ponoči, v času spanja. Zato je zdravljenje teh usmerjeno v zdravljenje same OSA s stalnim pozitivnim pritiskom v zgornjih dihalih (CPAP), po kateri lahko bradiaritmije izzvenijo, pričakovati je tudi ugoden učinek na krvni tlak. V raziskavi, v katero je bilo vključenih 9131 bolnikov s hipertenzijo in HLP, jih je 564 (0,6%) imelo levokračni blok (LKB). LKB je neodvisen dejavnik tveganja za smrt zaradi srčno žilnega dogodka, za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja in nenadno srčno smrt.

V raziskavi ARIC s 15.000 bolniki so dokazali povezavo med povečano prekatno ektopično aktivnostjo in visokim krvnim tlakom. Raziskave kažejo, da je HLP povezana z večjo pojavnostjo obstojnih prekatnih tahikardij. Visok krvni tlak ni aritmogen per se, toda inducira obremenitev prekatov (overload), kar ima lahko za posledico spremembo njihovih elektrofizioloških lastnosti.

Hipertenzija je dejavnik tveganja za nenadno srčno smrt, posebej če je že prisotna HLP, tveganje se progresivno večja z večanjem mase levega prekata. Dokazali so, da optimalna ureditev krvnega tlaka in regresija

hipertrofije lahko prepreči pojav aritmij in zmanjša verjetnost nenadne srčne smrti.

Z zdravili povzročene motnje srčnega ritma

Zdravljenje z diuretiki lahko povzroči elektrolitne motnje (npr. hipokaliemijo, hipomagneziemijo), ki povečujejo verjetnost pojava aritmij ali celo nenadne srčne smrti. V zdravljenju hipertenzije je kombinacija dihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov in zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta pogosta, učinkovita in načeloma varna, previdnost je potrebna pri sočasnem zdravljenju z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in nedihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov. Pri slednji kombinaciji je potrebna previdnost zaradi možnosti nastanka bradikardij in AV blokov, posebej ko gre za bolnike s kronično ledvično boleznijo, ki lahko prispeva h kopičenju nekaterih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolola, atenolola, nadolola). Zdravljenje z diuretiki lahko povzroči elektrolitne motnje (npr. hipokaliemijo, hipomagneziemijo), ki povečujejo verjetnost pojava aritmij ali celo nenadne srčne smrti.

Diagnostika

V primerjavi s posamezniki brez hipertenzije so motnje srčnega ritma pri bolnikih s hipertenzijo pogostejše, še posebej, če imajo HLP oz. srčno popuščanje. Na motnje ritma nas lahko usmerijo že nekateri anamnestični podatki, kot so navajanje občutkov razbijanja ali preskakovanja srca, zaznavanje nerednega ritma z domačimi merilniki krvnega tlaka, navajanje angine pectoris, dispneje, simptomov presinkop in sinkop. Nekatere motnje ritma lahko ugotovimo že pri kliničnem pregledu (npr. pogoste ekstrasistole, nereden ritem ob AF). Osnovna preiskava za potrditev motenj ritma je standardni EKG zapis. Ob tem se moramo zavedati, da nam bo ostala prikrita večina paroksizmalnih motenj. Ob kliničnem sumu na motnje srčnega ritma, ki je ne potrdimo s standardnim EKG posnetkom, je potrebno opraviti 24-urno monitorizacijo EKG po Holterju. Ob močnem sumu in nepovednem 24-urnem posnetku pride v poštev tudi intermitentno snemanje EKG v daljšem časovnem obdobju (»loop recorder«). Na motnje ritma nas lahko opozori tudi celodnevno spremljanje krvnega tlaka (nihajoče vrednosti srčnega utripa, bradikardije, tahikardije, pogostejši izpadi meritev).

Zaradi medsebojne povezanosti hipertenzije, ishemične bolezni srca (IBS) in motenj srčnega ritma celostna obravnava bolnikov s hipertenzijo obvezno vključuje tudi aktivno iskanje morebitne IBS in hkrati vseh drugih bolezni in stanj, ki lahko prispevajo k pojavu aritmij.

Zdravljenje

Zdravljenje motenj ritma pri bolnikih s hipertenzijo vključuje poleg antiaritmične terapije še dobro obvladovanje hipertenzije, drugih pridruženih bolezni in dober nadzor nad vsemi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni.

Najpogostejša motnja ritma pri bolnikih s hipertenzijo je AF. Glavna načela obravnave AF pri bolnikih s hipertenzijo vključujejo obravnavo same motnje srčnega ritma (bodisi medikamentozno ali z invazivnimi posegi), preventivo tromboemboličnih zapletov in obravnavo spremljajočih bolezni. Neurejena hipertenzija močno poveča tveganje zapletov antikoagulantnega zdravljenja. Hipertenzija ne samo da poveča tveganje za nastanek AF, temveč poveča tveganje ponovne AF po predhodno uspešnem zdravljenju. Z druge strani, slabo obvladana ali neodkrita AF, prispeva k slabši urejenosti hipertenzije. Vzrokov za to je več, dokazali pa so, da že sam nereden srčni utrip, privede do povečanja tonusa simpatičnega živčevja.

Večina bolnikov z AF ima tahikarden odgovor prekatov in so zato pri njih ustrezna zdravila zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov, npr. diltiazem ali verapamil. Pri bolnikih z okrnjeno sistolično funkcijo levega prekata se je treba slednjim izogibati zaradi možnega poslabšanja srčnega popuščanja. Pri bolnikih s hipertenzijo in HLP in/ali velikim srčno-žilnim tveganjem je prvi pojav AF kasnejši pri zdravljenju z zaviralci RAAS v primerjavi z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali nedihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov. Antikoagulantno terapijo je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih s trajno neurejenim krvnim tlakom (sistolični KT nad 180 mm Hg in/ali diastolični nad 100 mm Hg) in si z okrepitvijo farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov prizadevati za ureditev krvnega tlaka.

Zaključek

Hipertenzija povečuje tveganje za pojav različnih aritmij in otežuje zdravljenje prej obstoječih aritmij.

Pri obravnavi bolnikov s hipertenzijo, posebej pri bolnikih s HLP in/ali srčnim popuščanjem, je verjetnost aritmij velika in jih je potrebno aktivno iskati. Zdravljenje motenj ritma pri bolnikih s hipertenzijo vključuje poleg antiaritmične terapije še dobro obvladovanje hipertenzije, drugih pridruženih bolezni in dober nadzor nad vsemi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. Z dobrim zdravljenjem hipertenzije prispevamo k manjši pojavnosti aritmij in zmanjšujemo tveganje za srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Priporočena literatura

1. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19(6):891-911.
2. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res*. 2018; 122(2):352-368.
3. Pernat A. Vloga katetske ablacije v obravnavi atrijske fibrilacije pri bolnikih z arterijsko AH. V: Dolenc, P (ur). XXIX. strokovni sestanek Združenja za arterijsko AH. Zbornik: Ljubljana, 17. december 2020. Ljubljana: Združenje za arterijsko AH, Slovensko zdravniško društvo, 2021: 45-52.
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al., Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953-2041.
6. Yiu KH, Tse HF. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens*. 2008;22(6):380-8.
7. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Document Reviewers:Europace. 2016;18(10):1455-1490.
8. Eguchi K, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2012;25(9):962-8.

9. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. EMBRACE Steering Committee and Investigators. *Stroke*. 2015;46(4):936-41.
10. Ijiri H, Kohno I, Yin D, Iwasaki H, Takusagawa M, Iida T, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J*. 2000;64(7):499-504.
11. Emiroglu MY, Bulut M, Sahin M, Acar G, Akcakoyun M, Kargin R, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with essential hypertension. *J Electrocardiol*. 2011;44(2):251
12. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123(14):1501-8.
13. Mancia G, Masi S, Palatini P, Tsioufis C, Grassi G. Elevated heart rate and cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens*. 2021 Jun 1;39(6):1060-1069.
14. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, Chalmers J, Ferrari R, Grassi G, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2016 May;34(5):813-21.
15. Dolenc P, Brguljan Hitij J. Pomen srčnega utripa pri zdravljenju arterijske hipertenzije. V: Fras Z, Košnik M, ur. *Izbrana poglavja iz interne medicine*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino: Slovensko zdravniško društvo, 2019: 195-200.

KOMBINIRANO PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE

Combined antithrombotic therapy

Marko Miklič

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

Izvleček

V zadnjih letih so številne raziskave pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in sočasnim akutnim koronarnim sindromom ali perkutano koronarno intervencijo pokazale korist dvotirne protitrombotične terapije v primerjavi s trotirno terapijo. V luči slednjih raziskav so strokovna združenja posodobila svoja priporočila, klinična praksa pa je temu s pridom sledila. Kljub uporabnim praktičnim napotkom pa v vsakodnevni praksi pogosto srečamo bolnike, ki jih zaradi visokega tveganja za zaplete, ne moremo enostavno obravnavati po navedenih priporočilih. V prispevku bomo tako opravili pregled raziskav in priporočil za kombinirano protitrombotično terapijo ter izpostavili nekatere skupine bolnikov, kjer je potrebna individualna prilagoditev zdravljenja.

Ključne besede: atrijska fibrilacija, koronarna bolezen, antikoagulacijsko zdravljenje, antiagregacijsko zdravljenje

Abstract

In recent years, numerous studies in patients with atrial fibrillation and concomitant acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention have shown the benefit of dual antithrombotic therapy compared to triple therapy. In the light of these findings, professional associations have updated their recommendations, and clinical practice has followed suit. Despite useful practical guidelines, we often meet patients in everyday practice who, due to the high risk of complications, cannot be easily treated according to the above recommendations. In this paper, we will review research and recommendations for combination antithrombotic therapy and highlight some groups of patients where individual adjustment of treatment is required.

Key words: atrial fibrillation, coronary disease, anticoagulants, platelet aggregation inhibitors

Uvod

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša motnja srčnega ritma, njen najresnejši zaplet pa je možganska kap, ki je pri bolnikih z AF kar 4–5-krat pogostejša kot pri bolnikih brez AF. Tveganje za kap povečujejo pridružene bolezni, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, srčno popuščanje, starost in druga stanja, sočasno pa so te iste bolezni pogosto tudi dejavnik tveganja za razvoj koronarne bolezni. Kar 5–10% bolnikov z AF bo tako tekom življenja potrebovalo perkutano koronarno intervencijo (PCI), hkrati pa okoli 20% bolnikov z akutnim koronarnim sindromom razvije AF.¹

Z antikoagulacijskim zdravljenjem lahko pri bolnikih z AF za dve tretjini zmanjšamo tveganje za možgansko kap. Neposredni peroralni antikoagulanti (NOAK), to so dabigatran, rivaroksaban, apiksaban in edoksaban, so se s svojo enostavno uporabo izkazali vsaj tako učinkoviti kot varfarin pri preprečevanju sistemske trombembolije in možganske kapi, hkrati pa so bolj varni, saj razpolovijo pojavnost intrakranialnih krvavitev.² Evropsko združenje za kardiologijo tako priporoča NOAK kot prednostno izbiro pri bolnikih z AF.¹

Izbira protitrombotične terapije pri bolnikih z AF in sočasno PCI ni lahka. Dvojno antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom in tiklopidinom se je izkazalo bolj učinkovito kot antikoagulacijsko zdravljenje v preprečevanju tromboze v stentu po PCI,³ po drugi strani pa se je antikoagulacijsko zdravljenje izkazalo bolj učinkovito kot kombinacija aspirina s klopogrelom pri preprečevanju resnih žilnih zapletov ob AF.⁴ V izogib sistemske trombembolije, ishemične možganske kapi in ponovnega koronarnega dogodka je tako potrebno antikoagulacijsko zdravljenje kombinirati z antiagregacijskimi zdravili pri bolnikih z AF po nedavni PCI ali akutnem koronarnem dogodku in pri bolnikih z visokim tveganjem za ishemične zaplete ter nizkim tveganjem za krvavitev. To tveganje pa je treba periodično oceniti, saj se tveganje za ishemične zaplete po PCI s časom zmanjšuje, medtem ko tveganje za krvavitev ostaja približno enako.⁵

Ocenjuje se, da dodatek enega antiagregacijskega zdravila k antikoagulacijskem zdravljenju poveča tveganje za krvavitev za 20–60%,

medtem ko dodatek dvojne antiagregacijske terapije poveča tveganje še za 2–3-krat. V letu dni zdravljenja do 10% bolnikov s trotirno protitrombotično terapijo utrpi veliko krvavitev.⁶ Pojav velike krvavitve lahko resno ogrozi življenje bolnika, še pogosteje pa vodi v predčasno prekinitev protitrombotičnega zdravljenja, ki lahko povzroči nove ishemične zaplete in tako pomembno poslabša bolnikovo prognozo.⁷

Že več let se tako išče optimalno izbiro kombinirane protitrombotične terapije, ki bi nudila ustrezno zaščito pred ishemičnimi zapleti, a hkrati bolnika minimalno ogrozila za krvavitev.

Kratek pregled raziskav o kombiniranem protitrombotičnem zdravljenju

Z namenom zmanjšanja tveganja za krvavitev pri bolnikih z AF in po PCI je bilo v zadnjih letih bilo opravljenih več raziskav z različno kombinacijo protitrombotičnih zdravil. Preverjali so dve strategiji zdravljenja, to je zgodnja opustitev aspirina in/ali zamenjava varfarina z NOAK.

Ena izmed prvih raziskav, ki je preverjala možnost opustitve aspirina in tako primerjala varnost 12-mesečne dvotirne protitrombotične terapije z varfarinom in klopidogrelom proti trotirni terapiji je bila raziskava WOEST.⁸ Raziskava je pri 573 vključenih bolnikih pokazala pomembno zmanjšanje tveganja za krvavitev (RR 0,36, $P < 0,001$) s strategijo opustitve aspirina. Ob tem pa ni bilo povečanega števila trombotičnih zapletov. Omejitve raziskave so bile majhno število bolnikov in zelo raznolika populacija bolnikov, med katerimi so bili vključeni tudi bolniki z vstavljenimi umetnimi srčnimi zaklopkami.

Vse raziskave z NOAK pri bolnikih z AF po PCI so imele za primarni cilj pojavnost krvavitev, to je velikih krvavitev ali klinično pomembnih krvavitev. Zaradi dobre učinkovitosti protitrombotičnega zdravljenja bi bilo namreč za dokaz statistično pomembne razlike v pojavnosti ishemičnih koronarnih dogodkov med NOAK in varfarinom potrebno vključiti preveliko število preiskovancev. Raziskava PIONEER AF-PCI z rivaroksabanom je pri 2124 bolnikih dokazala večjo varnost kombinacije dvotirne terapije z znižanim odmerkom rivaroksabana (15 mg enkrat dnevno) skupaj z zaviralcem P2Y₁₂ receptorja v primerjavi s trotirno terapijo z varfarinom, klopidogrelom in aspirinom.⁹ Raziskava RE-DUAL PCI je enakovredno primerjala oba odmerka dabigatrana, 150 mg na 12 ur in 110 mg na 12 ur,

v kombinaciji z zaviralcem P2Y₁₂ proti trotirni terapiji z varfarinom, zaviralcem P2Y₁₂ in aspirinom. Tudi slednja raziskava je s 2725 bolniki pokazala znižanje tveganja za krvavitev s dvotirno terapijo, še najbolj pri skupini z nižjim odmerkom dabigatrana.¹⁰ Raziskava AUGUSTUS PCI z apiksabanom v odmerku 5 mg na 12 ur je bila edina, ki je sočasno preverila obe strategiji znižanja tveganja za krvavitev ob kombiniranem protitrombotičnem zdravljenju. Preverili so učinek zgodnje opustitve aspirina oz. dvotirno proti trotirni terapiji ter sočasno učinek menjave varfarina za apiksaban. Obe strategiji sta se izkazali kot učinkoviti pri znižanju pojavnosti krvavitev, najmanj krvavitev pa je bilo v skupini bolnikov z dvotirno terapijo z apiksabanom in zaviralcem P2Y₁₂ receptorja. Podobne rezultate so pokazali tudi pri skupini bolnikov, kjer so se odločili za konzervativno oz. le medikamentozno zdravljenje akutnega koronarnega dogodka.¹¹ Tudi v raziskavi ENTRUST PCI so dokazali številčno manj krvavitev z dvotirno protitrombotično terapijo z edoksabanom v odmerku 60 mg enkrat dnevno in zaviralcem P2Y₁₂ proti trotirni terapiji, posebnost raziskave pa je bila zelo hitra randomizacija bolnikov, kjer so bolniki lahko prejeli NOAK že 4 ure po PCI.¹²

Na podlagi slednjih raziskav so bile v zadnjih letih opravljene še številne metaanalize, ki so potrdile učinkovitost in varnost dvotirne terapije v primerjavi s trotirno protitrombotično terapijo. Ob večjem številu vključenih bolnikov pa se je pokazal trend k nekoliko večji pojavnosti ishemičnih zapletov zgodaj po opustitvi aspirina (<30 dni).¹³ Kljub pomembnemu znižanju tveganja za krvavitev pa na žalost dvotirna terapija z NOAK in zaviralcem P2Y₁₂ ni statistično pomembno zmanjšala tveganja za celokupno umrljivost. Pri analizi rezultatov raziskav je treba tudi dejstvo, da so v vseh raziskavah z NOAK bolniki v periproceduralnem obdobju ob PCI oziroma od prihoda v bolnico do randomizacije prejeli aspirin (od 1–14 dni) ter da so v veliki večini primerov kot zaviralec receptorja P2Y₁₂ uporabljali klopidoarel.

Kako izbrati ustrezno kombinacijo protitrombotičnih zdravil

Pri vsakem bolniku, ki potrebuje protitrombotično zdravljenje, je treba individualno oceniti tveganje za trombotične zaplete in sočasno oceniti tveganje za krvavitev. Pomagamo si lahko z preverjenimi točkovniki, kot sta npr. CHA₂DS₂-VASc, GRACE in HAS-BLED (ESC 2020). Upoštevamo tudi druge pridružene bolezni in stanja ter interakcije med zdravili, ki lahko

pomembno vplivajo na izbiro zdravil. Pri večini bolnikov lahko aspirin opustimo že v zgodnjem obdobju po PCI, to je v enem tednu ali po odhodu iz bolnišnice. Trotirno protitrombotično zdravljenje pa podaljšamo pri bolnikih z velikim tveganjem za trombotične koronarne zaplete, kot so npr. bolniki s PCI debla leve koronarne arterije ali proksimalnega sprednje koronarne arterije, bolniki z vstavljenimi več žilnimi opornicami, bifurkacijskimi lezijami in bolniki z anamnezo že utrpele tromboze v žilni opornici. Večino bolnikov z akutnim koronarnim dogodkom prav tako praviloma en mesec zdravilo s trotirno terapijo, na slednjo odločitev pa predvsem vpliva ocena tveganja za krvavitve in mnenje intervencijskega kardiologa, ki dobro pozna bolnikovo anatomijo koronarnih arterij in je seznanjen s potekom PCI. Po zaključenem trotirnem protitrombotičnem zdravljenju nadaljujemo zdravljenje s klopidogrelom in NOAK v polnem terapevtskem odmerku upoštevajoč predvsem bolnikovo ledvično funkcijo in sočasna zdravila.¹⁴ Od zaviralcev P2Y₁₂ praviloma uporabljajo le klopidogrel, kombinacija antikoagulacijskih zdravil s prasugrelom ali tikagrelorjem lahko namreč pomembno poveča tveganje za krvavitve.¹⁵ Izjemoma se lahko odločimo za zdravljenje s tikagrelorjem v primeru zelo velikega tveganja za trombotični zaplet (nedavna tromboza v stentu) ali dokaze rezistence na klopidogrel. V primeru elektivne PCI lahko zaviralec P2Y₁₂ ukinemo že po 6 mesecih, v primeru večjega tveganja za trombotične zaplete in po akutnem koronarnem dogodku pa po 12 mesecih. Če je koronarna bolezen stabilna, nato nadaljujemo le z antikoagulacijskim zdravljenjem. Posebno pozornost je potrebno nameniti tudi bolnikom z rakavo boleznijo, ki so visoko ogroženi tako za trombotične kot tudi za hemoragične zaplete in bolnikom z znano aktivno ulkusno boleznijo prebavil. Takšne bolnike obravnavamo celostno, upoštevati je potrebno tudi njihove želje in skrbi. Izbira protitrombotičnega zdravljenja naj bo v tem primeru dogovor med bolnikom, lečečim kardiologom in onkologom oz. gastroenterologom, praviloma pa čas kombinirane terapije skrajšamo v izogib pojavi krvavitve.

Zaključek

Kombinirana protitrombotična terapija je standard zdravljenja bolnikov z AF in sočasno PCI. Trajanje zdravljenja je odvisno od ocene tveganja za ishemične zaplete in tveganja za krvavitve. Pri večini bolnikov po nezapleteni PCI se priporoča zgodnja opustitev aspirina in izbira NOAK

namesto varfarina. Posebno pozornost je potrebno nameniti bolnikom na obeh koncih spektra tveganja za hemoragične in ishemične zaplete. Tu je na mestu individualna presoja, celostna obravnava, vključitev bolnika v odločitve in sodelovanje specialistov več strok. S pravilno izbiro kombinirane protitrombotične terapije se izognemo resnim zapletom, ki lahko ogrozijo življenje bolnika.

Literatura

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 199;339:1665-71.
4. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
5. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1457-66.
6. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, Bhatt DL, Cuker A, Gluckman TJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:629-58.
7. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854-64.
8. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
9. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016 Dec 22;375(25):2423-2434.

10. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
11. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-24.
12. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335-43.
13. Goette A, Vranckx P. Atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: dual or triple antithrombotic therapy with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22:I22-I31.
14. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612-76.
15. Casula M, Fortuni F, Ferlini M, Fabris F, Oltrona Visconti L, et al. Meta-Analysis Comparing Potent Oral P2Y12 Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:231-40.

BOLNIK Z ARTERIJSKO HIPERTENZIJO – KAKO OLAJŠATI IN IZBOLJŠATI ZDRAVLJENJE SOČASNO PRISOTNE HIPERHOLESTEROLEMIJE

Patient with arterial hypertension – how to facilitate and make treatment of hypercholesterolemia more efficient

Zlatko Fras

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

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

Izvleček

Prvenstveni namen sodobne srčno-žilne preventive je preprečevanje nastanka, napredovanja in zapletov z aterosklerozo pogojenih bolezni srca in žilja (ABSŽ). Obsega ocenjevanje ogroženosti, obvladovanje dejavnikov tveganja, zagotavljanje ustrezne (pogosto farmakološke) preventivne zaščite pri bolnikih z izraženo ABSŽ ter rehabilitacijo bolnikov. Najnovejše smernice presegajo strogo razlikovanje med primarno in sekundarno preventivo ter poudarjajo celovito oceno ogroženosti, s katero lahko preventivne ukrepe usmerjamo bodisi pretežno na populacijski ravni (pri zmerno ogroženih posameznikih) bodisi v kliničnem okolju (pri najbolj ogroženih posameznikih brez ter bolnikih z že izraženo boleznijo). Smernice pri obvladovanju pglavitnih dejavnikov tveganja za ABSŽ izrecno poudarjajo pomen zdravega, aktivnega življenjskega sloga, dodatno pa na osnovi dognanj novejših randomiziranih raziskav priporočajo strožje ciljne vrednosti posameznih med njimi. Priporočeno vrednost za holesterol LDL (<1,4 mmol/L) lahko pri najbolj ogroženih dosežemo le z zdravili, enako velja za uravnavanje krvnega tlaka (s ciljem <140/90 mm Hg), ki temelji na praktično takojšnji uvedbi kombinacije zdravnih učinkovin. Zdravljenje s statini predstavlja že tradicionalen način zniževanja h-LDL, vendar pa znaten delež zdravljenih kljub prejemanju največjih prenosljivih odmerkov ne doseže s priporočili v smernicah

opredeljenih ciljnih vrednosti. Zdravljenje s statini je povezano tudi z neželenimi sopojava, zaradi česar ga bolniki zaradi slabega prenašanja dokaj hitro prekinejo. Zaradi znatnega preostalega srčno-žilnega tveganja (kljub zdravljenju s statini) za ABSŽ pri zelo visoko ogroženih bolnikih smernice izrecno priporočajo doseganje ciljnih vrednosti h-LDL. Na tej osnovi poleg kombiniranega zdravljenja (z dodatkom ezetimiba) zelo poudarjajo pomen vpeljevanja dodatnih, sodobnejših terapevtskih pristopov, ki jih je mogoče za učinkovitejše zniževanje h-LDL uporabiti brez ali v kombinaciji s statini. V zadnjih letih je veliko pozornosti usmerjene zlasti v zaviranje beljakovinske molekule PCSK9 (proteina subtilisin/keksin konvertaze tipa 9), z bodisi humanimi monoklonskimi protitelesi (evolokumab, alirokumab) z že dokazano klinično učinkovitostjo na zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov, ali z uporabo nove terapevtske poti, kjer sintetična, majhna interferenčna ribonukleinska kislina (siRNA) cilja na gen za PCSK9 v hepatocitih. Zdravilo inkulisiran (siRNA proti PCSK9) znatno zmanjša sintezo PCSK9 v jetrih, kar povzroči izrazito (>50%) znižanje ravni h-LDL in izkazuje dolgotrajnejše farmakodinamične učinke ob podkožnem odmerjanju na vsakih 6 mesecev.

Ključne besede: ateroskleroza, hipertenzija, hiperholesterolemija, statini, zaviralci PCSK9

Abstract

The primary aim of contemporary cardiovascular prevention is to prevent the initiation, progression and complications of atherosclerosis-related cardiovascular disease (ASCVD). It includes risk assessment, management of risk factors, as well as provision of appropriate (pharmacological) preventive protection and rehabilitation in patients with manifest ASCVD. The most recent guidelines go beyond the strict distinction between primary and secondary prevention and emphasize the comprehensiveness of risk assessment, while preventive measures are applied either predominantly at the population level (in persons at moderate risk) or in the clinical setting (in patients with manifest disease or those at high and very high ASCVD risk). The guidelines for major ASCVD risk factors management explicitly emphasize the importance of a healthy, active lifestyle, and additionally, based on the findings of recent randomized trials they also recommend stricter (lower) target values for each of them. The recommended target level of <1.4 mmol/L for low-

density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in persons at the highest risk could be achieved almost exclusively with the use of drugs, and the same applies to the appropriate management of arterial blood pressure (target <140/90 mm Hg), which is based on the immediate use of a combination of active substances for the majority of patients. Statin therapy is already a traditional way of lowering LDL-C, but still the significant proportion of patients despite taking the highest tolerable doses do not meet the target values set by the guidelines. Treatment with statins is associated also with some side effects, which is why patients discontinue it fairly quickly. Due to the known residual ASCVD risk, despite statin treatment, guidelines strongly recommend to try to meet the target LDL-C values. On this basis, besides combination therapy (usually with the addition of ezetimibe), guidelines emphasize the importance of introducing additional, advanced therapeutic modalities, which can be used for more effective treatment of LDL-C, either as monotherapy or in combination with statins. In recent years, much attention has been paid to the inhibition of PCSK9 molecule (proprotein subtilisin/kexin convertase type 9), either by the use of human monoclonal antibodies (evolocumab, alirocumab) with already well proven clinical effectiveness in reducing cardiovascular events, or by using a new therapeutic pathway where synthetic, small interfering ribonucleic acid molecule (siRNA against PCSK9), called inclisiran is used to inhibit the synthesis of the PCSK9 in hepatocytes. Inclisiran significantly reduces the synthesis of PCSK9 in the liver, resulting in a marked (> 50%) decrease in LDL-C levels and shows longer-term pharmacodynamic effects with subcutaneous dosing every 6 months.

Key words: atherosclerosis, hypertension, hypercholesterolemia, statins, PCSK9 inhibitors

Uvod

Bolezni srca in žilja (BSŽ) so kljub nenehnemu zmanjševanju njihove pogostosti tudi v Sloveniji še vedno vodilni vzrok umrljivosti. Vsako leto povzročijo skoraj 8.000 (tj. kar 40%) smrti.¹ Znano je, da sta izmed njih vsaj dve tretjini povezani z aterosklerozo kot osnovnim bolezenskim procesom (ABSŽ). Natančnih sodobnih podatkov o obolevnosti (prevalenci) ABSŽ nimamo, a lahko na osnovi izsledkov nekaterih starejših slovenskih in primerjalnih podatkov iz literature sklepamo, da ima ABSŽ približno 8–10% odrasle populacije (oziroma približno 120.000 oseb).²⁻⁴

Med pojavnimi oblikami je najpogostejša koronarna srčna bolezen, ki jo v najhujši različici, srčnem infarktu, v Sloveniji vsako leto srečamo pri približno 5000 osebah, razmerje med prvim in ponovnim pojavom bolezni pa je približno 2,5:1.

Ob znano veliki razširjenosti ABSŽ se kopičijo tudi znanstveni dokazi, da lahko s preventivnimi ukrepi bolezenski proces upočasnimo in znatno, tudi za 80% zmanjšamo pojavnost njenih posledic oziroma zapletov (med katerimi so najpogostejše v raziskavah kot končni zasledovani izidi pojavnost srčnega infarkta, potreba po revaskularizaciji, možganska kap in/ali srčno-žilne smrti).^{5,6} V okviru klasične delitve ravni preventivnih ukrepov poznamo:

- primordionalno preventivo (ki vključuje zlasti populacijske ukrepe, usmerjene v bolj zdrav življenjski slog)
- primarno preventivo (pri kateri z urejanjem že izraženih dejavnikov tveganja manifestne oblike ABSŽ odložimo) ter
- sekundarno preventivo, ki obsega ukrepe za preprečevanje ponovnega pojavljanja zapletov bolezni pri že zbolelih.

V nasprotju s tovrstno delitvijo se v zadnjem obdobju uveljavlja sodobnejši koncept integralnega ocenjevanja absolutne ogroženosti za pojav in zaplete ABSŽ, po katerem posameznega bolnika uvrstimo v eno od štirih kategorij ogroženosti (tabela 1). Najpomembnejši poudarek pri tem je, da lahko tudi posamezniki brez znane manifestne oblike ABSŽ (a z več pridruženimi stanji, ki tveganje znatno povečujejo) sodijo v skupino najbolj ogroženih.⁷⁻¹⁰ Med pglavitnimi dejavniki, ki jih pri tem upoštevamo, so predvsem:

- sladkorna bolezen (predvsem trajanje bolezni in prisotnost dodatnih dejavnikov tveganja oziroma že izražene okvare tarčnih organov (mikroalbuminurija, retinopatija, nevropatija));
- kronična ledvična bolezen (stopnjo ocenimo na podlagi ocenjene glomerulne filtracije) in
- visoka hiperholesterolemija (ki je pogosto genetsko pogojena, družinska) ali
- hkratna prisotnost več zelo izraženih pglavitnih dejavnikov tveganja, vključno z arterijsko hipertenzijo, ki skupaj prispevajo k veliki absolutni srčno-žilni ogroženosti.

Tabela 1. Kategorije srčno-žilne ogroženosti glede na smernice Evropskega kardiološkega združenja⁵⁻⁸

ZELO VELIKA OGROŽENOST	Posamezniki z vsaj enim (katerim koli) od naslednjih stanj: 1. klinično ali s slikovnodiagnostično metodo dokumentirana aterosklerotična bolezen srca/žilja (ABSŽ)*; 2. bolniki s SB z okvaro tarčnih organov** ali s prisotnimi tremi poglavitnimi dejavniki tveganja ali zgodnji začetek SB1, ki traja dolgo (> 20 let); 3. huda kronična ledvična bolezen (KLB) (oGFR < 30 ml/min/1,73 m²); 4. družinska hiperholesterolemija (DH) z ABSŽ ali s pridruženim vsaj še enim poglavitnim dejavnikom tveganja; 5. izračunana zelo velika srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: - po točkovniku SCORE ≥ 10-odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek oz. - po Framinghamskem točkovniku ≥ 40-odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih.
VELIKA OGROŽENOST	Posamezniki: 1. z zelo zvišanimi vrednostmi posameznih dejavnikov tveganja, zlasti z vrednostjo celokupnega holesterola > 8,0 mmol/l oz. h-LDL > 4,9 mmol/l ali vrednostjo KT ≥ 180/110 mmHg; 2. s SB, a še brez okvare tarčnih organov*, s SB, ki traja ≥ 10 let, ali z dodatnim poglavitnim dejavnikom tveganja; 3. z zmerno KLB (oGFR 30–59 ml/min/1,73 m²); 4. z DH brez pridruženih dejavnikov tveganja; 5. z izračunano veliko srčno-žilno ogroženostjo z uporabo točkovnikov: - po točkovniku SCORE ≥ 5-odstotna in ≤ 10-odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. - po Framinghamskem točkovniku ≥ 20-odstotna in ≤ 40-odstotna ogroženostjo za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih.
ZMERNNA OGROŽENOST	1. mlajši bolniki s SB (pri SB1 < 35 let; pri SB2 < 50 let) s trajanjem SB ≤ 10 let in brez drugih poglavitnih dejavnikov tveganja; 2. izračunana zmerna srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: - po točkovniku SCORE ≥ 1-odstotna in ≤ 5-odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. - po Framinghamskem točkovniku ≥ 10-odstotna in ≤ 20-odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih.
MAJHNA OGROŽENOST	1. izračunana majhna srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: - po točkovniku SCORE ≤ 1-odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. - po Framinghamskem točkovniku ≤ 10-odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih.

Legenda: * – dokumentirana ABSŽ so: predhodni AKS (MI ali NAP), stabilna AP, opravljena koronarna revaskularizacija (PCI ali CABG ali druge oblike arterijske revaskularizacije), možganska kap/TIA, periferna arterijska bolezen. Nedvoumno dokumentirana ABSŽ s slikovno diagnostično metodo vključuje najdbe, za katere vemo, da napovedujejo klinične dogodke, npr. prikaz aterosklerotične lehe z arteriografijo ali slikanjem s CT (za večžilno koronarno bolezen velja prikaz > 50-odstotnih zožitev na vsaj dveh epikardnih koronarnih arterijah) ali z UZ prikazom bolezni v karotidnih arterijah; ** – mikroalbuminurija, retinopatija ali nevropatija

Okrajšave: ABSŽ – aterosklerotična bolezen srca in žilja, AKS – akutni koronarni sindrom, MI – srčni infarkt, NAP – nestabilna angina pectoris, KLB – kronična ledvična bolezen, SB – sladkorna bolezen, SB1 – sladkorna bolezen tipa 1, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, DH – družinska hiperholesterolemija, PCI – perkutana koronarna intervencija, CABG – aortokoronarna obvodna (bypass) operacija, KT – krvni tlak, h-LDL – holesterol v lipoproteinih nizke gostote, oGFR – ocenjena glomerulna filtracija

Z uravnavanjem izraženosti omejenega števila poglavitnih (in najpomembnejših) dejavnikov tveganja lahko znatno zmanjšamo tako obolevnost kot tudi umrljivost zaradi ABSŽ. Pri tem so v ospredju ukrepi, kot so opustitev kajenja, zniževanje holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) in uravnavanje krvnega tlaka. V štiri desetletja trajajoči opazovalni raziskavi na vzorcu finskega prebivalstva (v raziskavi FINRISK) so ocenjevali, do kolikšne mere lahko s spremembami treh poglavitnih dejavnikov tveganja (kajenja, hiperholesterolemije in zvišanega SKT) razložimo zmanjšanje umrljivosti zaradi BSŽ, in ugotovili, da so spremembe navedenih treh dejavnikov v prvem desetletju prispevale k zmanjšanju umrljivosti skoraj 100%, v zadnjem pa do 70%.¹¹ Pri že zbolelih z ABSŽ lahko k uspešnosti zdravljenja znatno pripomore tudi preprečevanje ponovnih trombotičnih zapletov.

V klinični preventivni kardiologiji imamo na voljo paletu zelo učinkovitih ukrepov. Osnovni pristop pri uravnavanju katerega koli poglavitnega biološkega dejavnika tveganja je kljub številnim učinkovitim farmakološkim možnostim še vedno prizadevanje za spremembo življenjskega sloga, zlasti v smislu ustrezne prehrane in redne zmerne telesne dejavnosti, čeprav ima glede na v smernicah priporočene ciljne vrednosti omejen domet (plazemski holesterol lahko npr. z doslednim in vztrajnim uveljavljanjem zdravega življenjskega sloga znižamo za največ 20%). Zato se v klinični praksi – v skladu z uveljavljenimi mednarodnimi in domačimi smernicami pri osebah z izraženimi dejavniki tveganja – bodisi posamič ali v skupkih praviloma poslužujemo tudi zdravil (pri osebah, pri katerih ocenjena verjetnost pojava manifestne koronarne bolezni po Framinghamskem točkovniku presega 20% v 10 letih, verjetnost srčno-žilne smrti pa 5% v prihodnjih 10 letih (po točkovniku SCORE)).³⁻¹⁰

Pomen zniževanja cirkulirajoče ravni holesterola v LDL delcih

Zvišana raven cirkulirajočega holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) je eden izmed poglavitnih dejavnikov tveganja za bolezni srca in žilja. Dolgotrajna hiperholesterolemija je ključen dejavnik pri nastanku, napredovanju in pojavljanju zapletov ateroskleroze, vključno s koronarno, karotidno in periferno žilno boleznijo, ima pa tudi neposredne negativne učinke na srčno mišico. Aterosklerotična bolezni srca in žilja (ABSŽ) in z njo povezani zapleti, vključno z akutnimi koronarnimi sindromi, so glavni vzrok umrljivosti po vsem svetu. Skladno s tem obstaja linearna

povezanost med znižanjem ravni holesterola in izboljšanjem kliničnih izidov pri bolnikih s hiperholesterolemijo. Znižanje h-LDL je prvenstveni cilj v prizadevanjih za zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti, sočasno je zaradi znanstveno dobro podkrepljenih dokazov koristi v smislu zmanjšane umrljivosti in obolevnosti tudi najboljši pokazatelj klinične učinkovitosti zdravil za zniževanje krvnih maščob.¹²

Statini in kombinacije – najpogosteje predpisovana zdravila za zniževanje ravni h-LDL

Zaviralci reduktaze hidroksimetilglutaril-koencima A (statini) so zaradi znanstveno dobro podkrepljenih koristnih učinkov zniževanja h-LDL najpogosteje predpisana zdravila za zdravljenje hiperholesterolemije. Vendar pa – glede na nedavno objavljene rezultate vseevropske raziskave DA VINCI – kljub zdravljenju s statini vsaj 10–20% bolnikov, ki sodijo v skupini z visoko in zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo, ne doseže s smernicami priporočenih ciljnih vrednosti h-LDL. To izkazuje nujno potrebno izboljšanje trenutno obstoječih terapevtskih možnosti in iz njih izpeljanih strategij za obvladovanje hiperholesterolemije pri teh bolnikih (tabela 2).¹³

Preostalo tveganje je mogoče med drugim zmanjšati z nadaljnjim nižanjem ravni h-LDL. Če ciljne ravni h-LDL ni mogoče doseči z največjim prenosljivim odmerkom enega izmed najmočnejših statinov (rosuvastatin ali atorvastatin) posodobljene smernice ESC/EAS (ESC – European Society of Cardiology, EAS – European Atherosclerosis Society) za obvladovanje dislipidemij priporočajo uporabo kombinacije statinov z ezetimibom. Poleg tega je za sekundarno preprečevanje (ponovnih) srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih z zelo visokim srčno-žilnim tveganjem, pa tudi pri zelo ogroženih bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo (DH), ki ne dosežejo svojih ciljnih vrednosti h-LDL ob jemanju kombinacije največjega prenosljivega odmerka statina in ezetimiba, priporočeno trojitno kombinirano zdravljenje z dodatkom zaviralcev proprotein subtilisin/keksin konvertaze-9 (PCSK9) (slika 1).⁹

Bempedojska kislina – ena od obetavnih sodobnih možnosti za zdravljenje ob neprenašanju statinov

Zdravljenje s statini je lahko povezano s številnimi stranskimi učinki - najštevilčnejši so skeletnomišični (mialgije, miopatija ali celo rabdomioliza)

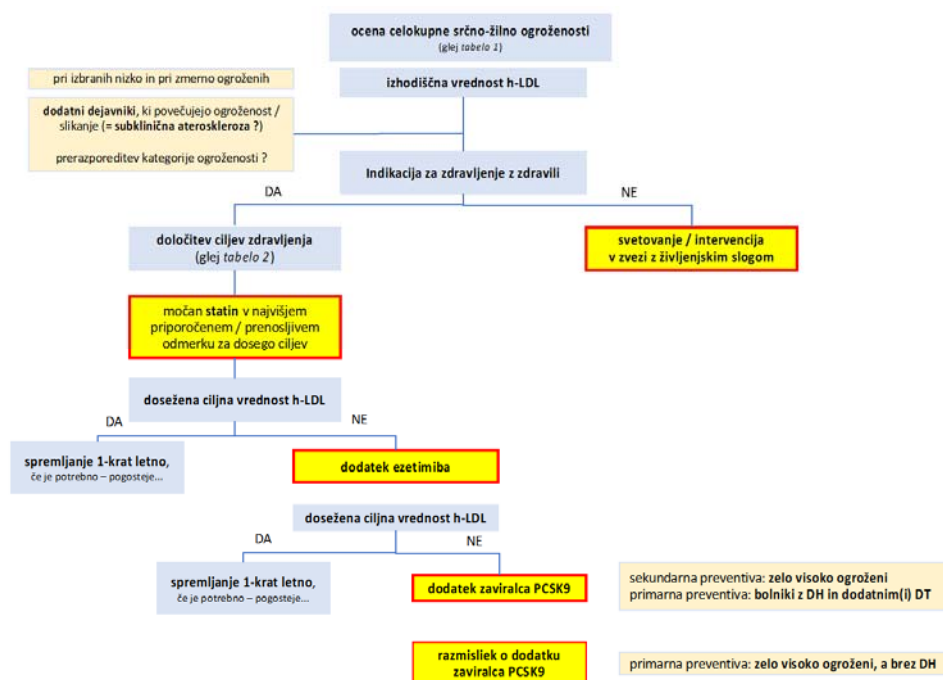
Tabela 2. Cilji zdravljenja hiperholesterolemije v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) glede na kategorijo (raven) srčno-žilne ogroženosti⁹

Zelo velika srčno-žilna ogroženost	znižanje h-LDL za $\geq 50\%$ glede na izhodiščno vrednost ciljna vrednost h-LDL $< 1,4$ mmol/L potrebno intenzivno zdravljenje s statini (močan statin, visok odmerek) *ciljna vrednost h-LDL $< 1,0$ mmol/L - za bolnike z manifestno ABSŽ, ki v obdobju dveh let utrpijo ponovni klinični dogodek (ne nujno v istem žilnem povirju), kljub temu, da so bili zdravljeni
Velika srčno-žilna ogroženost	znižanje h-LDL za $\geq 50\%$ glede na izhodiščno vrednost ciljna vrednost h-LDL $< 1,8$ mmol/L
Zmerna srčno-žilna ogroženost	ciljna vrednost h-LDL $< 2,6$ mmol/L
Majhna srčno-žilna ogroženost	ciljna vrednost h-LDL $< 2,6$ mmol/L

*dokumentirana ABSŽ so: predhodni AKS (MI ali NAP), stabilna AP, opravljena koronarna revaskularizacija (PCI ali CABG ali druge oblike arterijske revaskularizacije), možganska kap/TIA, periferna arterijska bolezen. Nedvoumno dokumentirana ABSŽ s slikovno diagnostično metodo vključuje najdbe, za katere vemo, da napovedujejo klinične dogodke, npr. prikaz aterosklerotične lehe z arteriografijo ali slikanjem s CT (za večžilno koronarno bolezen velja prikaz > 50 -odstotnih zožitev na vsaj dveh epikardnih koronarnih arterijah) ali z UZ prikazom bolezni v karotidnih arterijah

ABSŽ – aterosklerotična bolezen srca in žilja, h-LDL – holesterol v lipoproteinih nizke gostote

– ki so zelo pogost vzrok za prekinitev njihovega jemanja. Neprenašanje statinov (statinska intoleranca) je tudi najpomembnejši razlog za pričetek zdravljenja z ezetimibom v obliki monoterapije, v okoljih, kjer je na voljo, pa tudi z eno izmed novejših terapevtskih možnosti, ki lahko tovrstno zdravljenje dopolnjuje – uporabo kombinacije ezetimiba in bempedojske kisline. Bempedojska kislina zavira encim ATP-citratno liazo, citosolni encim, ki je vključen v endogeno pot biosinteze holesterola na ravni pretvorbe citrata v acetil-CoA; na stopnji torej, ki je pred oziroma višje od tiste, ki jo katalizira HMG-CoA reduktaza. Zaradi njenega delovanja se tako kot ob zdravljenju s statini zmanjša količina v celicah nastalega holesterola in poveča število receptorjev za LDL na hepatocitih – končna



Slika 1. Algoritem (farmakološkega) zdravljenja z namenom kar največjega (oz. vsaj 50-odstotnega) znižanja koncentracije h-LDL – povzeto po ⁹
h-LDL – holesterol v lipoproteinih nizke gostote DH – družinska hiperholesterolemija, DT – dejavnik tveganja, PCSK9 – proprotein subtilisin/keksin konvertaze-9

posledica je pospešen receptorsko posredovan očistek holesterola LDL iz krvnega obtoka.

Izkazalo se je, da bempedojska kislina, dodana ezetimibu, pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov zniža raven h-LDL za okoli 35% v kombinaciji s statinom ali ezetimibom je mogoče doseči še večji obseg zmanjšanja (tudi okoli 50%).¹⁴ Bempedojska kislina ima ugoden varnostni profil, v raziskavah so preiskovanci bempedojsko kislino dobro prenašali, pogostnost mišičnih neželenih učinkov je bila namreč primerljiva s tisto v skupini, ki je prejela placebo.¹⁵ Med sicer redkimi neželenimi učinki se najpogosteje omenjajo bolečine v trebuhu, zvišanje koncentracije sečne kisline in tveganja za protin, redkejša so bolečine v križu, mišicah in tetivah, utrujenost, okužbe zgornjih dihal in zvišanje jetrnih encimov. Za klinično prakso pomemben je podatek, da je bempedojska kislina predzdravilo, kar pomeni, da se mora preden prične zaviralno delovati na

ATP-citratno liazo aktivirati s pomočjo encima zelo dolgo verižne acil-CoA sintetaze. Ta lastnost je pomembna predvsem zaradi dejstva, da mišične celice encima za aktivacijo nimajo, kar pomeni, da je zdravilo potencialno manj »toksično« za mišičje od npr. statinov. Kljub relativno omejeni največji učinkovitosti na zniževanje holesterola v LDL, če zdravilo uporabimo v obliki monoterapije – v primerjavi s statini in/ali zaviralci PCSK9 – zdravilo nekateri napovedujejo posebej pomembno vlogo pri zdravljenju bolnikov, ki statinov ne prenašajo. Dejstvo je namreč, da znižanje ravni h-LDL z uporabo kombinacije ezetimiba in bempedojske kisline ni niti približno tako spektakularno kot ga lahko sledimo v primerih zdravljenja z monoklonskimi protitelesi, zaviralci PCSK9; slednji lahko znižajo h-LDL za tudi več kot 60%.¹⁶

Zniževanje h-LDL z zaviranjem PCSK9 z monoklonskimi protitelesi je zelo učinkovito in varno

V zadnjem desetletju so se kot odlična terapevtska možnost za zniževanje h-LDL izkazali zaviralci PCSK9 v obliki monoklonskih protiteles, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s statini.¹⁷ Evolokumab, alirokumab in bokocizumab so monoklonska protitelesa, ki vežejo beljakovino PCSK9 in na ta način zavrejo njeno vezavo na receptorje za LDL, ki sicer vodi do njihove učinkovitejše razgradnje in posledično zmanjšanega števila na površini hepatocitov. Klinične študije so pokazale, da zdravljenje s temi učinkovinami močno zmanjša koncentracijo h-LDL v obtoku; meta-analiza 71 randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj je pokazala, da lahko v primerjavi s placebom znižajo koncentracijo h-LDL v povprečju za več kot 50%.¹⁸ Zaviralci PCSK9 imajo tudi več t. i. pleiotropnih učinkov, vključno s stabilizacijo aterosklerotičnih leh, učinki proti trombocitom, antineoplastičnimi in protibakterijskimi učinki.¹⁹ Dokazano je tudi, da je mogoče z zdravljenjem z monoklonskimi protitelesi, zaviralci PCSK9, v kolikor jih uporabimo kot dodatno zdravljenje ob statinih, znatno zmanjšati pomembne neželene zaplete ABSŽ oz. srčno-žilne dogodke.²⁰ Ob hkratnem zdravljenju s statinom in PCSK9i lahko znižamo raven h-LDL za do dodatnih 65% v primerjavi z zdravljenjem s statini v monoterapiji, kar je večje znižanje kot ga je mogoče doseči s katerokoli znano monoterapijo.¹⁶ Klinično koristnost evolokumaba v smislu zmanjšanja pojavnosti srčno-žilnih dogodkov so dokazali v raziskavi FOURIER – ob zdravljenju s kombinacijo statina in evolokumaba

se je raven h-LDL znižala za dodatnih 59% – tveganje za srčno-žilno smrt, miokardni infarkt (MI) ali možgansko kap se je zmanjšalo za dodatnih 20% glede na skupino, v kateri so bolniki ob statinih prejeli placebo. Klinično koristnost dodajanja alirokumaba so dokazali v raziskavi ODYSSEY Outcomes – dodatek alirokumaba je znižal raven h-LDL za 57% - kjer so v primerjavi s placebom beležili dodatno 15% zmanjšanje tveganja za srčno-žilno smrt, MI, možgansko kap in hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris.²¹ Pozitivni izidi raziskav, v katerih so uporabljali zaviralce PCSK9 je privedel do njihove odobritve, tako v Evropi kot v ZDA (in drugod) tudi za bolnike z DH, ki ne prenašajo statinov in so zelo visoko ogroženi z ABSŽ (ali ponovitvami njihovih zapletov), in potrebujejo posebej intenzivno zdravljenje za zniževanje h-LDL.¹⁹ Monoklonska protitelesa, zaviralce PCSK9 je treba dajati podkožno na vsaka 2–4 tedne.²² Čeprav so kožne reakcije na mestu injiciranja in alergijske reakcije podobne tistim, ki jih sledimo ob dajanju placeba,²² pa potreba po relativno pogostem podkožnem dajanju zmanjša vztrajanje in doslednost bolnikov pri zdravljenju, s tem pa tudi končno koristnost zdravljenja.²³ Skratka, ne glede na dejstvo, da zdravljenje z zaviralci PCSK9 pri veliki večini bolnikov omogoči doseganje ciljnih ravni h-LDL, so lahko posamezni bolniki tudi na tovrstno zdravljenje nekako "odporni", bodisi zaradi (i) slabe adherence, (ii) nepravilne uporabe PCSK9i, in/ali (iii) kožnih/podkožnih dejavnikov, ki vplivajo na absorpcijo PCSK9i.^{23,24}

Najnovejša pridobitev – zniževanje h-LDL z zaviranjem sinteze PCSK9 z majhno interferenčno mRNA proti PCSK9

Na navedene "pomanjkljivosti" statinov in zaviralcev PCSK9 (v obliki monoklonskih protiteles) v znatni meri odgovarja nov pristop k uravnavanju ravni h-LDL, zdravljenje z učinkovino inkulisiran, ki je kemično majhna, 20–30 nukleotidov dolga interferenčna molekula RNA (siRNA, iz angl. small interfering RNA). Zdravilo zavira / preprečuje sintezo PCSK9, posledično pa se na površini hepatocitov poveča število receptorjev za LDL, kar povzroči znižanje plazemskih koncentracij h-LDL.²⁵ V nasprotju s statini, ki zahtevajo dnevno peroralno uporabo, in zaviralci PCSK9, kjer je potrebna ena podkožna injekcija vsakih 2–4 tedne, je mogoče z inkulisiranjem, ki ga apliciramo zgolj en odmerek vsakih 6 mesecev, znižati raven h-LDL za 50–60%.²⁶ Inkulisiran je prvo in edino odobreno zdravilo (v Evropi od decembra 2020) za zniževanje h-LDL, ki za svoje delovanje izkorišča enega od sicer fizioloških procesov (RNA interference). Evropska

odobritev zdravila inklisiran avtomatično velja za vse članice EU, tudi Slovenijo. Zdravilo je tudi že razvrščeno na listo zdravil, ki so s strani ZZS financirana iz javnih sredstev

Ključne klinične raziskave, v katerih so kot aktivno učinkovino preizkušali inklisiran (z akronimi ORION-9, ORION-10 in ORION-11) dokazujejo učinkovito in dolgotrajno znižanje h-LDL; do povprečno 52% pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in bolnikih z ABSŽ, ki imajo zvišane vrednosti h-LDL kljub zdravljenju s statinom (ali kombinacije statin + ezetimib) v najvišjem odmerku, ki ga prenašajo.²⁷⁻²⁹ Post-hoc analiza raziskave ORION-10 in ORION-11 je pokazala, da je 99% bolnikov, ki so prejeli inklisiran, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, doseglo vsaj 30% večje znižanje h-LDL, v povprečju pa je bila glede na izhodišče vrednost h-LDL v celoti nižja za 54,1%. Pri tem je kar 88% preiskovancev, ki so prejeli inklisiran, doseglo vsaj 50% – kar je eden od kriterijev učinkovitosti zdravljenja glede na priporočila iz smernic – znižanje h-LDL glede na placebo skupino v katerikoli točki raziskave.³⁰ Študija dolgoročne učinkovitosti in varnosti inklisirana, zlasti na pojavnost usodnih in neusodnih srčno-žilnih dogodkov v okviru raziskave ORION-4 – v katero je vključenih okoli 15,000 z ABSŽ zelo ogroženih bolnikov – še poteka, predvidoma bo zaključena leta 2024.³¹⁻³³

Zdravilo inklisiran so bolniki v raziskavah zelo dobro prenašali, njegov varnostni profil se je izkazal za primerljivega s placebom. V eni izmed ključnih kliničnih raziskav (ORION-1), v kateri so se posebej osredotočili na varnost zdravljenja, so poročali o blagih do zmernih so pojavih, tudi incidenca resnih neželenih učinkov je bila med bolniki, ki so prejeli inklisiran oziroma placebo, primerljiva (11% oz. 8%) (34). Prehodne kožne reakcije na mestu injiciranja se pojavljajo pri okoli 5% bolnikov. Ostali najpogostejši neželeni učinki (s pojavnostjo pri >2% bolnikov) so bili mialgija, glavobol, utrujenost, nazofaringitis, bolečine v hrbtu, hipertenzija, gastroenteritis (diareja) in omotica. Poročali so tudi o prehodno zvišanih aktivnostih jetrnih encimov (na več kot 3-kratno zgornjo mejo normalnega območja) pri posameznih preiskovancih (2 bolnika sta imela zvišane ravni jetrne aspartat oziroma alanin aminotransferaze (AST, ALT). Pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti bilirubina, do zvišanja ravni bilirubina v povezavi z inklisiranom ni prišlo. V pozni fazi raziskave so med preiskovanci beležili dve smrti, prvo pri bolniku, ki je bil naključno razvrščen v skupino, ki je prejela enkratni odmerek 500 mg inklisirana, pri

katerem je prišlo do srčnega zastoja (sicer je imel dolgotrajno srčno-žilno bolezen in pogosto angino pectoris). Druga je bila smrt moškega iz skupine, ki je prejela dva odmerka po 200 mg inklisirana (po vključitvi v študijo so mu perkutano popravljali anevrizmo prsne aorte, kasneje pa je prišlo do fistulacije in sepse). Nobenega izmed zelo resnih sopojavov tako ni bilo mogoče kakorkoli vzročno povezovati z aktivno učinkovino; o podobnih izsledkih so poročali iz kasnejših raziskav.³⁴

Zaključki

Temelj učinkovitega preprečevanja zapletov z aterosklerozo pogojenih bolni je zdrav življenjski slog (nekajenje, redna telesna dejavnost, zdrava prehrana), vendar je brez zdravil pri najbolj ogroženih doseganje ciljnih vrednosti dejavnikov tveganja v klinični praksi nemogoče. Z ustreznim uravnavanjem krvnega holesterola, krvnega tlaka, krvnega sladkorja in protitrombotično zaščito je mogoče pojavnost zapletov aterosklerotičnih bolezni zmanjšati za približno 80%. Pri najbolj ogroženih osebah si moramo prizadevati za čim nižje vrednosti h-LDL (pod 1,4 mmol/L), normotenzijo (krvni tlak naj bo vsaj pod 140/90 mm Hg), ter HbA_{1c} pod 7% pri bolnikih s sladkorno boleznijo; vse obolele zaščitimo s protitrombotičnimi zdravili.

Znano je, da kljub veliki razširjenosti uporabe statinov in različnih oblik kombiniranega zdravljenja vsaj okoli 30–40% bolnikov z visokim in zelo visokim srčno-žilnim tveganjem ne dosega s smernicami priporočenih ciljnih ravni h-LDL.³⁵⁻³⁷ Zato potrebujemo izboljševanje / posodobitve obstoječih terapevtskih prizadevanj za obvladovanje dislipidemij, še zlasti pri osebah z družinsko hiperholesterolemijo in bolnikih s potrjeno, manifestno srčno-žilno boleznijo, ki kljub kombinirani farmakoterapiji s statini in ezetimibom ne dosegajo priporočenih ciljev.

Kot obetavna terapevtska možnost se zlasti pri bolnikih, ki statinov ne prenašajo, nakazuje bempedojska kislina, ki pa je v Sloveniji še nimamo na razpolago. Zaviralci PCSK9, tako humana monoklonska protitelesa (evolokumab in alirokumab) kot tudi inklisiran, zdravilo v obliki majhne interferenčne RNA so zelo učinkovita, klinično potrjena in varna zdravila za obsežnejše zniževanje cirkulirajočih ravni h-LDL. Trenutno uveljavljene terapije za zniževanje h-LDL zahtevajo redno jemanje oz. aplikacijo zdravil s strani bolnikov doma, kar dokaj pogosto prispeva k slabšemu spoštovanju režima odmerjanja in hkrati ponuja manj možnosti, da bolnik

in zdravnik dejavno sodelujeta pri doseganju ciljev dolgoročno znižanih vrednosti h-LDL.²⁹ Za bolnike z aterosklerozo in neurejenimi vrednostmi h-LDL je poleg podatkov o učinkovitosti zdravila inkulisiran v zniževanju h-LDL pomembna tudi informacija o načinu odmerjanja, saj se zdravilo daje v obliki podkožne injekcije vsakih 6 mesecev. Načeloma je mogoče ob dveh odmerkih letno režim dajanja zdravila prilagodi rednim bolnikovim obiskom pri lečečem zdravniku. Pričakujemo, da se bo s takšnim načinom zdravljenja izboljšala tudi aderenza oz. sodelovanje bolnika pri zdravljenju.³⁸

Sočasno s poznavanjem najsodobnejše farmakoterapije bomo lahko le z ustreznim prepoznavanjem bolnikov z največjim tveganjem za pojavljanje (ponovnih) zapletov bolezni dosegli kar najboljše razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja pa tudi stroškovno učinkovitost.

Literatura

1. Vračko P, Maučec Zakotnik J, Kofol Bric T, Šelb Šemerl J, Nadrag P, Korošec A, Hlastan Ribič C. Epidemiologija srčno-žilnih bolezni in dejavnikov tveganja zanje v Sloveniji. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2013. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije – Slovenska hiša srca, 2013. pp. 5-13.
2. Moravec Berger D, Švab I. Prevalenca dejavnikov tveganja ter bolezni srca in ožilja med prebivalci v nekaterih predelih Slovenije. Zdrav Var 1995; 34: 249-53.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al, The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2019;00:1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Bjoerck M, Brodmann M, Cohnert T, et al, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018;39:763–821.
5. Cortes-Beringola A, Fitzsimons D, Pelliccia A, Moreno G, Martin-Asenjo R, Bueno H. Planning secondary prevention: Room for improvement. Eur J Prev Cardiol 2017;24:22–8.
6. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. J Royal Soc Med Cardiovasc Dis 2017;6:1–9.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al, The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016;37:2315–81.

8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al, The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula C, Badimon L, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455-
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al, The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019;00:1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
11. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Männistö S, Jula A, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016;352:i721.
12. Rogula S, Błażejowska E, Gąsecka A, Szarpak Ł, Jaguszewski MJ, Mazurek T, Filipiak KJ. Inclisiran—Silencing the Cholesterol, Speaking up the Prognosis. *J Clin Med* 2021;10:2467.
13. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs* 2016;76:1175–90.
14. Khan SU, Michos ED. Bempedoic Acid and Ezetimibe—Better Together. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:590–2.
15. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid Added to Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients with Hypercholesterolemia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Atherosclerosis* 2018;277:195–203.
16. Gallego-Colon E, Daum, A, Yosefy, C. Statins and PCSK9 Inhibitors: A New Lipid-Lowering Therapy. *Eur J Pharmacol* 2020;878:173114.
17. Reiner Ž. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Expectations and Reality. *Atherosclerosis* 2018;270:187–8.
18. Zhao Z, Du S, Shen S, Luo P, Ding S, Wang G, Wang L. Comparative Efficacy and Safety of Lipid-Lowering Agents in Patients with Hypercholesterolemia: A Frequentist Network Meta-Analysis. *Medicine* 2019; 98:e14400.
19. Basiak M, Kosowski M, Cyrnek M, Bułdak Ł, Maligłowska M, Machnik G, Okopien B. Pleiotropic Effects of PCSK-9 Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2021;22:3144.
20. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 Inhibitors: A New Era of Lipid Lowering Therapy. *World J Cardiol* 2017;9:76.
21. Sabatine MS. PCSK9 Inhibitors: Clinical Evidence and Implementation. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:155–65.
22. Kosmas CE, Skavdis A, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Genao EP, Uceta RE, Guzman E. Safety and Tolerability of PCSK9 Inhibitors: Current Insights. *Clin Pharmacol Adv Appl* 2020;12:191.
23. Preiss D, Mafham M. PCSK9 Inhibition: The Dawn of a New Age in Cholesterol Lowering? *Diabetologia* 2017; 60:381–9.

24. Saborowski M, Dölle M, Manns MP, Leitolf H, Zender S. Lipid-Lowering Therapy with PCSK9-Inhibitors in the Management of Cardiovascular High-Risk Patients: Effectiveness, Therapy Adherence and Safety in a Real World Cohort. *Cardiol J* 2018;25:32–41.
25. German CA, Shapiro MD. Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs* 2020;34.
26. Fernández-Ruiz I. Twice-Yearly Inclisiran Injections Halve LDL-Cholesterol Levels. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:321.
27. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382: 1507-19.
28. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1-11.
29. Wright RS. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *JACC* 2021;77:1182–93.
30. Hardy J, Niman S, Pereira E, Lewis T, Reid J, Choksi R, Goldfaden RF. A Critical Review of the Efficacy and Safety of Inclisiran. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;May 6. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s40256-021-00477-7.
31. Stoeckenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* 2018;14:433-42.
32. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. *Atherosclerosis* 2020;313:76-80.
33. Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol* 2021;17:769-77.
34. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430-40.
35. Ruscica M, Ferri N, Santos RD, Sirtori CR, Corsini A. Lipid Lowering Drugs: Present Status and Future Developments. *Curr Atheroscler Rep* 2021;23:17.
36. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279-89.
37. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Jóźwiak JJ, Kiss RG, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis* 2021;334:66-75.
38. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Skavdis A, Peña Genao E, Martinez I, Guzman E. Inclisiran for the Treatment of Cardiovascular Disease: A Short Review on the Emerging Data and Therapeutic Potential. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:1031-7.

KOMBINIRANA ANTIHIPERTENZIVNA ZDRAVILA V KLINIČNI PRAKSI

Fixed-dose combinations of antihypertensive drugs in clinical daily practice

Jana Brguljan Hitij

Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Izvleček

Doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo se je izkazalo za težavno širom sveta. Pomemben delež bolnikov ima zato neurejen krvni tlak, kar vodi v večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov. Vzroki za nedoseganje ciljnih vrednosti so različni, od slabe organiziranosti zdravstvenega sistema in slabe compliance bolnikov do terapevtske inercije zdravnikov, ko se le-ti kljub previsokemu krvnemu tlaku ne odločijo za prilagoditev zdravljenja. Tudi uporaba kombiniranih antihipertenzivnih zdravil je še vedno premajhna, kljub temu, da je bila dokazana njihova boljša učinkovitost v doseganju ciljnih vrednosti krvnega tlaka. V prispevku sta opisana pomen in način uporabe kombiniranih antihipertenzivnih zdravil. Predstavljeni so rezultati mednarodne študije Fixed-Dose Combination of **PeR**indopril/**Aml**odipine **E** and Fixed-Dose **CombInatiOn** of Perindopril/Indapamide/Amlodipine – **ContribUtion** to Management in newly diagno**Sed** and uncontrolled hypertensive patients (raziskava **PRECIOUS**), s katero smo dokazali, da lahko v treh mesecih zdravljenja s kombiniranim zdravilom, ki vsebuje dve ali tri učinkovine, pri približno 80% bolnikov uravnamo krvni tlak do ciljnih vrednosti brez pomembnih neželenih učinkov.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, farmakološko zdravljenje, kombinirana zdravila

Abstract

Blood pressure (BP) control in patients with hypertension is in general largely unsatisfactory. The reasons for this are varied, from poor health

care policies and poor patient compliance to the so-called therapeutic inertia, which means that physicians resist to modify treatment even when BP is still elevated. Furthermore, the use of single pill combinations, i.e. fixed-dose combinations of antihypertensive drugs (FDC) is still limited, despite evidence of their superior efficacy in achieving BP control compared to monotherapy and their ability to control BP even in patients with difficult-to-treat hypertension. In the article we are presenting rationale behind FDC use and how to use them. We present the protocol and the results of the study Fixed-Dose Combination of **PeR**indopril/Amlodipine and Fixed-Dose **CombInatiOn** of Perindopril/Indapamide/Amlodipine – Contrib**U**tion to Management in newly diagno**S**ed and uncontrolled hypertensive patients (PRECIOUS study), in which we have proven that with dual or triple fixed-dose combinations target blood pressure can be reached in about 80% of patients without any serious side effects.

Key words: arterial hypertension, pharmacological treatment, drug choice, fixed dose combination

Uvod

Pri zdravljenju bolnikov z arterijsko hipertenzijo (AH) in izboljšanju urejenosti krvnega tlaka (KT) so nam v pomoč smernice za zdravljenje AH. Skozi leta so se spreminjale z upoštevanjem novih dognanj. Leta 2007 je bila v smernicah poudarjena vloga monoterapije, ob nezadostni učinkovitosti pa postopno povečevanje odmerka istega zdravila ali zamenjava za drugo monoterapijo. V smernicah objavljenih leta 2013 je bila priporočena sprva uvedba monoterapije, nato pa dodatek zdravil iz drugih antihipertenzivnih skupin in titracija njihovih odmerkov do dosežene zadovoljive urejenosti KT. Kljub vsem naporom je bilo le 40% bolnikov z AH zdravljenih, izmed zdravljenih pa je le 35% dosegalo ciljne vrednosti KT.¹

Gotovo obstaja več razlogov, zakaj ne dosegamo ciljnih vrednosti KT pri večjem deležu bolnikov. KT je zapleteno regulirana fiziološka spremenljivka, ki je odvisna od različnih regulatornih mehanizmov. Posledično je za ureditev KT večinoma potrebnih več različnih zdravil, monoterapija pa je pri večini bolnikov neuspešna.

Ob slabi urejenosti KT lahko podvomimo v učinkovitost zdravil. Z randomiziranimi raziskavami je bilo ugotovljeno, da ima le 5–10% bolnikov rezistenco na zdravila in neučinkovitost zdravil ne more biti vzrok

globalnega problema slabe urejenosti KT. Pomemben dejavnik je tudi inercija zdravnikov, ko se le-ti kljub previsokemu KT ne odločijo za prilagoditev zdravljenja. Z raziskavami, ki so vključevale pregled vzorcev urina z določitvijo vsebnosti predpisanih zdravil je bila dokazana tudi slaba aderenza bolnikov kot vzrok slabe urejenosti AH. Ugotovljeno je bilo tudi, da je aderenza za zdravljenje negativno povezana z zapletenostjo režima jemanja zdravil. Slaba aderenza ob predpisanem enem zdravilu je bila 10%, ob dveh zdravilih 20%, ob treh zdravilih 40% in še večja ob predpisanih petih ali več zdravilih.²

Vloga in pomen kombinacijskega zdravljenja

Na osnovi omenjenih ugotovitev je v zadnjih smernicah za zdravljenje AH objavljenih leta 2018 uporaba kombinacijskega zdravljenja svetovana pri večini bolnikov, če je le možno v obliki kombinirane tablete. Kombinirano antihipertenzivno zdravilo je pri večini bolnikov svetovano že kot začetno zdravljenje, izjemo predstavljajo le bolniki s KT v visoko normalnem območju in krhki starostniki.

S kombinacijo različnih antihipertenzivnih zdravil vplivamo na različne mehanizme. Z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema (RAS) in sočasno povzročitvijo vazodilatacije in/ali povečanjem diureze dosežemo boljši odziv in večje znižanje KT, ob tem pa se skrajša tudi čas do doseženega ciljnega KT, kar je zelo pomembno za zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti. Urejenost KT po enem letu je bila boljša pri ljudeh, ki so začeli zdravljenje z dvema zdraviloma, kot pri ljudeh, ki so začeli zdravljenje z enim zdravilom, kar bi lahko pojasnili z boljšo aderenco bolnikov in manj terapevtske inercije zdravnikov.³

Glede na to, da je aderenza bolnikov dokazano boljša ob jemanju manjšega števila zdravil, imajo v zdravljenju prednost kombinirane tablete. Prednost ohranjajo tudi ob prehodu s kombinacije dveh na tri učinkovine, saj bolnik lahko še vedno ostane na enakem, preprostem režimu jemanja samo ene tablete.

Glede na aktualne evropske in slovenske smernice lahko v začetnem zdravljenju AH izbiramo med petimi skupinami zdravil: ACEi – zaviralci angiotenzinske konvertaze, ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev, CCB – zaviralci kalcijevih kanalčkov, BB – zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diuretiki.⁵ Učinkovitost vseh skupin je dokazana z randomiziranimi raziskavami, učinkovite so tako v zniževanju KT kot

zmanjšanju srčno-žilnih dogodkov. Obolevnost in umrljivost zmanjšajo predvsem z znižanjem KT, kar so potrdile tudi številne metaanalize. Skupine zdravil so si med seboj enakovredne. Izbor je odvisen predvsem od značilnosti bolnika, njegovih pridruženih obolenj in značilnosti samega zdravila.

Prednostno v zdravljenju AH s kombinirano tableto izberemo kombinacijo zaviralca RAS in CCB. V kolikor to ni mogoče, izberemo zaviralec RAS in dolgo delujoči diuretik. Če na ta način ciljnega KT ne dosežem, moramo v drugem koraku uporabiti kombinacijo vseh treh učinkovin. Kombinacija BB in diuretika je v zdravljenju AH manj zaželena, poslužimo pa se je glede na pridružena obolenja ali visoko aktivnost simpatičnega živčnega sistema, uporabimo lahko tudi večje odmerke diuretika.

Skupine zdravil so si enakovredne. Izbor je odvisen predvsem od fizioloških značilnosti bolnika, njegovih pridruženih obolenj in značilnosti zdravila, ki ga želimo izbrati.

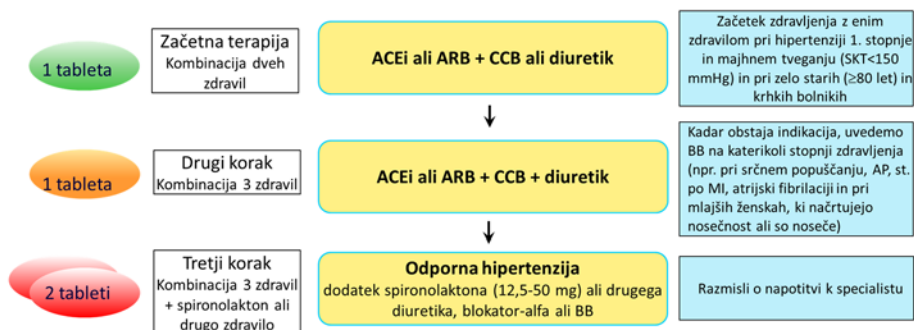
Prednostno v zdravljenju hipertenzije z kombinirano tableto izbiramo kombinacijo RAS inhibitorja in CCB. V kolikor to ni mogoče potem RAS inhibitor in dolgo delujoči diuretik. V drugem koraku pa moramo itak kombinirati vse tri učinkovine. Kombinacija BB in diuretika je v zdravljenju hipertenzije manj zaželena. Seveda pa je v primeru pridruženih obolenj ali visoke aktivnosti simpatičnega živčnega sistema potrebna tudi aplikacija BB oziroma večjih odmerkov diuretika.

Osnovna shema zdravljenja nezapletene hipertenzije

Svetujemo, da zdravljenje začnemo s kombinirano tableto, ki sestoji iz dveh sestavin, in nadaljujemo po spodnji shemi (slika 1).⁴ Navedeni algoritem je primeren za večino bolnikov z AH, z ali brez s hipertenzijo povzročene okvare organov, pri bolnikih s sladkorno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in možgansko-žilno boleznijo.⁵

Raziskava PRECIOUS

Ob izdaji zadnjih smernic za zdravljenje AH leta 2018 smo bili na osnovi dokazov prepričani, da je zdravljenje s kombiniranimi antihipertenzivnimi zdravili najprimernejše. Kljub temu smo ostali nekoliko zadržani, saj nismo vedeli, kako se bo uporaba kombiniranih tablet obnesla pri vsakdanjem delu, poleg tega pa se tudi učinkovitost različnih kombinacij zdravil razlikuje. Učinkovitost, varnost in prenašanje kombiniranih



Ta algoritem je primeren pri večini bolnikov s hipertenzijo povzročeno okvaro organov, cerebrovaskularno boleznijo, SB, PAB in KLB.

Znižanje oGF in porast kreatinina v serumu je pri bolnikih s KLB po uvedbi antihipertenzivske terapije pričakovano še posebej pri bolnikih, ki prejemajo ACEi ali ARB. Porast kreatinina v serumu >30% zahteva takojšnjo oceno stanja zaradi možne prisotnosti renovaskularne bolezni. Diuretik zanke uvedemo pri oGF <30 mL/min/1,73m². Previdnost zaradi možne hiperkalemije ob spironolaktonu pri oGF <45 mL/min/1,73m² ali K >4,5 mmol/L.

Slika 1. Algoritem zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili, ki je primeren za večino bolnikov s hipertenzijo.

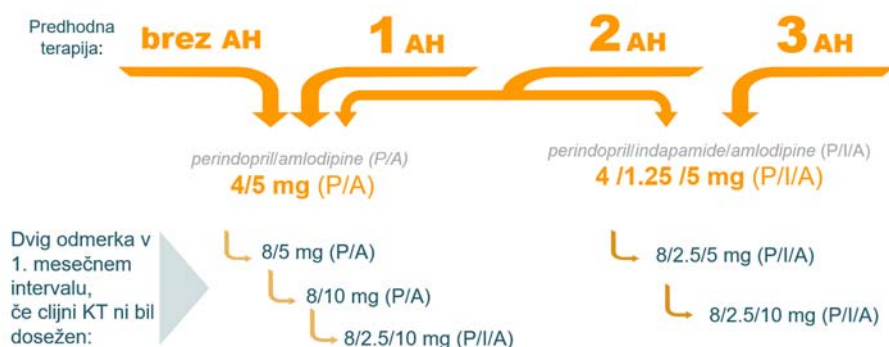
antihipertenzivnih zdravil smo želeli preveriti v klinični praksi. S pomočjo in podporo farmacevtskega podjetja Krka smo zastavili mednarodno/multicentrično intervencijsko odprto prospektivno raziskavo, v kateri smo proučevali kombinacije dveh (perindopril/amlodipin – P/A) in treh učinkovin (perindopril/indapamid/amlodipin – P//A) v eni tableti. Raziskavo smo poimenovali Fixed-Dose Combination of **Pe**Rindopril/Amlodipin**E** and Fixed-Dose **Comb**lnati**On** of Perindopril/Indapamide/Amlodipine – **Contrib**Ution to Management in newly diagno**S**ed and uncontrolled hypertensive patients (raziskava PRECIOUS).

Vključili smo 440 bolnikov iz sedmih držav: Armenije (111), Poljske (99), Srbije (79), Rusije (40), Madžarske (45), Hrvaške (36) in Slovenije (30).

Vključeni so bili odrasli bolniki z esencialno arterijsko hipertenzijo, ki s predhodno terapijo niso dosegli ciljnih vrednosti KT. Ob vključitvi smo bolnike razporedili v dve skupini (slika 2).

Raziskava je trajala štiri mesece in je potekala po protokolu opisanem na sliki 3.

Vse meritve KT so bile opravljene po enotnem protokolu, kakršnega priporočajo evropske in slovenske smernice za zdravljenje hipertenzije, s certificiranimi in kalibriranimi oscilometričnimi merilniki. Na začetku in koncu raziskave smo za natančno opredelitev KT opravili tudi



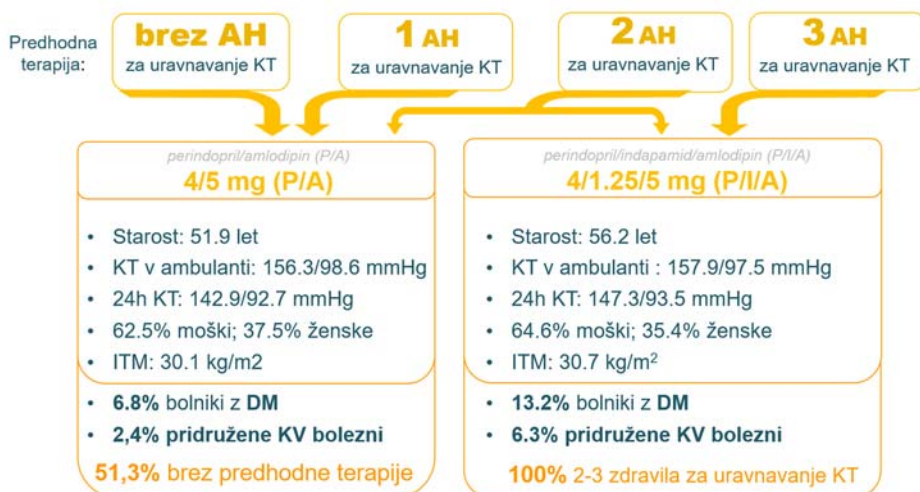
Slika 2. Zasnova raziskave PRECIOUS. AH – antihipertenzivno zdravilo

		Presejalni pregled (oceniti ustreznost bolnikov za vključitev)	Vključitveni pregled					3 spremljanja					Zaključni pregled	
			Obisk 1		Obisk 2		Obisk 3		Obisk 4		Obisk 5			
			1. teden		4. teden		8. teden		12. teden		16. teden			
		1 dan pred vključitvijo												
Celotna anamneza	✓													
Klinični pregled	✓													
Laboratorijske preiskave	✓			✓		✓						✓		
KT v ambulantni	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Srčni utrip	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
24-urno merjenje tlaka*			✓									✓		
Varnost in sodelovanje				✓		✓		✓		✓		✓		
Povečanje odmerka po potrebi				✓		✓		✓		✓				

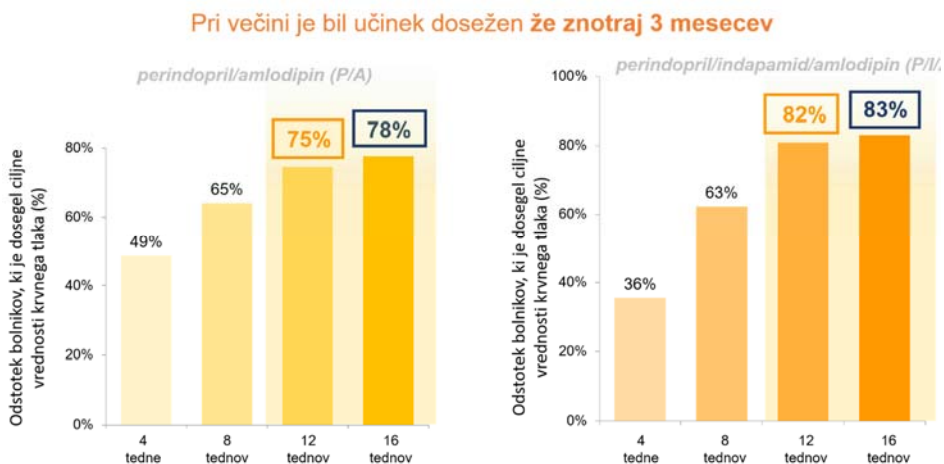
Slika 3. Preiskave pri posameznih obiskih. *Merilnik 24-urnega tlaka je kandidat dobil na presejalnem pregledu, rezultati meritve so bili odčitani na vključitvenem pregledu.

celodnevno merjenje KT. Ob tem smo izmerili tudi centralni KT in hitrost pulznega vala.

Kot je razvidno iz slike 4, so imeli bolniki v skupini zdravljenih s kombinacijo treh antihipertenzivnih zdravil višje vstopne KT in več pridruženih bolezni. Z raziskavo smo pokazali, da lahko hitro in brez pomembnih stranskih učinkov dosežemo ciljne vrednosti KT in na ta način zmanjšamo srčno-žilno tveganje za naše bolnike (slika 5).



Slika 4. Značilnosti vključenih bolnikov



Slika 5. Odstotek bolnikov, ki so dosegli ciljne vrednosti

Zaključek

Večja uporaba kombiniranih antihipertenzivnih zdravil bo z izboljšanjem adherence bolnikov in z več terapevtskimi prijemališči nedvomno vodila k boljši urejenosti KT bolnikov. Za začetno zdravljenje AH svetujemo uvedbo kombinacije dveh antihipertenzivnih zdravil pri večini bolnikov, lahko v zelo majhnih odmerkih, ki jih nato po potrebi zvišujemo. Sprva svetujemo kombinacijo zaviralcev RAS in zaviralcev kalcijevih kanalčkov, nato lahko

dodamo dolgo delujoči diuretik, v naslednjih korakih pa spironolakton in zdravila iz drugih antihipertenzivnih skupin, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa in centralno delujoča zdravila. Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta uporabimo glede na pridružene bolezni. V mednarodni raziskavi PRECIOUS smo z uporabo kombiniranih antihipertenzivnih zdravil z dvema (peridopril/amlodipin) in tremi učinkovinami (peridopril/amlodipin/indapamid) v treh mesecih dosegli ciljni KT pri približno 80% bolnikov in to brez pomembnih neželenih učinkov.

Literatura

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310:959-68. doi: 10.1001/jama.2013.184182. PMID: 24002282.
2. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Marešová V, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017; 69: 1113-20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729. Epub 2017 May 1. PMID: 28461599.
3. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, et al.; British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006986. doi: 10.1161/JAHA.117.006986. PMID: 29151036; PMCID: PMC5721778.
4. Brguljan Hitij J, Božič N. Zdravljenje arterijske hipertenzije z zdravili. Zbornik ob XXVII. Strokovnem sestanku združenja za arterijsko hipertenzijo.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.

TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Thrombotic microangiopathy and arterial hypertension

Andreja Aleš Rigler

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

Izvleček

Trombotična mikroangiopatija (TMA) je klinično stanje za katerega so značilni trombocitopenija, mikroangiopatična hemolitična anemija, normalni protrombinski in aktivirani parcialni tromboplastinski čas ter poškodba različnih organov (zelo pogosta je prizadetost ledvic, možganov, črevesja). Patohistološki substrat je okvara endotela malih žil s formacijo mikrotrombov. Patofiziološki mehanizmi za okvaro endotela so različni, vedno več dokazov pa je, da je vpleten komplementni sistem, posebej pretirana aktivacija alternativne poti komplementnega sistema. Slednja je vzrok atipičnega hemolitično uremičnega sindroma (primarna oblika TMA). V zadnjem času se prepozna pomen prekomerno aktivirane alternativne poti komplementa tudi pri sekundarnih oblikah TMA.

Arterijska hipertenzija je lahko vzrok ali simptom TMA. Maligna arterijska hipertenzija povzroči sprva fizikalno okvaro endotela, v klasifikaciji TMA jo uvrščajo med sekundarne oblike TMA. Dokazano je, da je potek maligne hipertenzije slabši, če gre sočasno za prekomerno aktivacijo alternativne poti komplementa. Slednje je potrebno prepoznati, saj lahko v zadnjem desetletju prekomerno aktivacijo komplementa zdravimo.

Ključne besede: trombotična mikroangiopatija, hemolitična anemija, komplement, maligna arterijska hipertenzija

Abstract

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a clinical condition characterized by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) with normal prothrombin and activated partial thromboplastin time with varying degrees of organ damage (kidney, brain, gut). Pathohistological substrate

is damaged endothelium with the formation of microthrombi in the small vessels. The pathophysiological mechanisms for endothelial damage are diverse, and there is growing evidence that the complement system is involved, especially excessive activation of the alternative complement system, which is the primary cause of atypical hemolytic uremic syndrome (primary form of TMA). Excessive activation of the alternative complement system is nowadays recognized as a strong etiologic factor also in secondary forms of TMA.

Arterial hypertension may be the cause or symptom of TMA. Malignant arterial hypertension initially causes physical damage to the endothelium. Malignant arterial hypertension is a form of secondary TMA. The outcome of malignant arterial hypertension is worse if concomitant excessive activation of the alternative complement pathway is present. The latter needs to be recognized, as complement overactivation can be treated in the last decade.

Key words: thrombotic microangiopathy, hemolytic anemia, complement, malignant arterial hypertension

Trombotična mikroangiopatija

Trombotična mikroangiopatija (TMA) je klinično stanje za katerega so značilni trombocitopenija, mikroangiopatična hemolitična anemija, normalni protrombinski in aktivirani parcialni tromboplastinski čas ter poškodba različnih organov (zelo pogosta je prizadetost ledvic, možganov, črevesja). Patohistološki substrat je okvara endotela malih žil s formacijo mikrotrombov. Patofiziološki mehanizmi za okvaro endotela so različni, vedno več dokazov pa je, da je vpleten komplementni sistem, posebej pretirana aktivacija alternativne poti komplementnega sistema.

V sklopu TMA so prizadeti številni organi, zelo pogosto ledvice. Prizadetost ledvic se kaže z akutno ledvično okvaro, z manjšimi spremembami v urinu, v smislu eritrociturije in proteinurije. Značilnost TMA je tudi arterijska hipertenzija. Občasno je TMA lokalizirana samo na ledvice. Takrat ne ugotavljamo hemolitične anemije in trombocitopenije, temveč je prisotna samo ledvična okvara in morda le nekoliko višje ravni LDH v serumu. Ponavadi na ledvice omejeno TMA ugotovimo šele z ledvično biopsijo.

Komplement in uravnavanje komplementa

Komplementni sistem sestavlja več kot 30 topnih in na celično membrano vezanih beljakovin, ki se aktivirajo po treh aktivacijskih poteh – klasični, alternativni in lektinski poti.

Komplement je bistveni del naravne imunosti in predstavlja prvo obrambno linijo proti infektivnim in ne-infektivnim agensom, povezuje naravno in pridobljeno imunost, pomaga pri odstranjevanju imunskih kompleksov, poškodovanih in apoptotičnih celic.

Klasična in lektinska pot sta aktivirani s protitelesi in ogljikohidratnimi molekulami, ki prepoznajo patogene ali poškodovane celične površine. Njuna aktivacija povzroči nastanek C3 konvertaze po klasični/lektinski poti (C4bC2a).

Alternativna pot (AP) je v nasprotju s predhodnima potema stalno aktivna zaradi spontane hidrolize C3 komponente. Hidrolizirana komponenta C3, skupaj s faktorjem B ob pomoči faktorja D vodi v nastanek C3 konvertaze po alternativni poti v tekoči fazi – plazmi. C3 konvertaze cepijo C3 v C3b in C3a, kar je ključni dogodek v komplementni kaskadi. C3b skupaj s faktorjem B, ob pomoči faktorja D tvori amplifikacijsko C3 konvertazo v tekoči fazi – plazmi in na celičnih površinah. Le ta cepi več C3 molekul na C3a, ki je anafilatoksin in C3b, ki sodeluje v nastanku nove amplifikacijske C3 konvertaze, kar predstavlja močno pomnožitveno zanko v celotnem komplementnem sistemu. Končni del komplementne kaskade se prične z nastankom C5 konvertaze, ki vodi v nastanek končnega litičnega membranskega kompleksa C5b9, kar povzroči lizo celic.

AP se aktivira tudi ob kontaktu z bakterijami, glivami, paraziti, IgA protitelesi, polisaharidi. Posebej pomembno pa je, da aktivacijo AP povzroči tudi C3 konvertaza po klasični/lektinski poti. Tako postane AP glavna pomnožitvena, aktivacijska pot komplementa, tudi v primeru aktivacije klasične poti imunskimi kompleksi

AP komplementa (amplifikacijska C3 konvertaza) ima tako osrednjo vlogo v komplementni kaskadi. Ker je, kot je zgoraj omenjeno, v normalnih fizioloških pogojih stalno nizko aktivna, je strogo kontrolirana, da ne povzroči nastanek vnetja in poškodb lastnih celic.

Za normalno delovanje AP komplementa skrbijo regulatorni proteini na celičnih membranah, ki ščitijo celice in regulatorni proteini v plazmi, ki omejujejo aktivacijo komplementa v tekoči fazi (faktor H, faktor I,

membrane cofactor protein – MCP, komplementni receptor 1 – CR1, decay-accelerating factor – DAF, trombomodulin – THBD, CD59, klusterin, vitronektin). Kadar nastane motnja v regulatornih proteinih, bodisi zaradi nastanka protiteles proti zaviralcem komplementa (kot npr. anti faktor H protitelesa), bodisi zaradi genetskih mutacij v zaviralcih komplementa, bodisi zaradi genetskih mutacij v samih komponentah komplementa, da postanejo neodzivne za zaviralce, prekomerna aktivacija komplementa poškoduje lastne celice, predvsem celice endotela žil in nastane TMA (motnja v regulatorjih komplementa na celičnih membranah) ali pa se komponente komplementa odložijo v glomerulih in povzročajo glomerulonefritis (motnja v regulatorjih komplementa v plazmi).

Klasifikacija trombotične mikroangiopatije

Etiološka klasifikacijo TMA so potrdili leta 2017. TMA delimo na primarne in sekundarne oblike. Med primarne oblike TMA spadata atipični hemolitično uremični sindrom (aHUS) ter trombotična trombocitopenična purpura (TTP), ki nastaneta zaradi genetskih mutacij v komplementnih sestavinah, oziroma pomanjkanje metaloproteaze ADAMTS 13. Primarna TMA je tudi tista z genetskimi mutacijami za kobalamin C. Tudi s protitelesi proti faktorjem in regulatorjem komplementa povzročeni aHUS ter s protitelesi proti ADAMTS 13 povzročena TTP spadata med primarne TMA.

Med sekundarne oblike TMA štejemo TMA posredovano z infekcijami, avtoimunskimi boleznimi, arterijsko hipertenzijo, z nosečnostjo, transplantacijo organa, zdravili in malignomi.

Delitev na primarne in sekundarne TMA glede na mutacije v genih za komplementni sistem ni absolutna. Pri bolnikih z maligno arterijsko hipertenzijo, sekundarno TMA po transplantaciji organov, infekcijsko pogojeno TMA ter TMA pri avtoimunskih boleznih so dokazali mutacije genov za regulatorje oziroma komponente komplementa v 10 do 60%. Mutacije genov komponent komplementa so različno penetrantne. Arterijska hipertenzija, infekcije stimulirajo aktivacijo komplementa, v tem primeru se lahko mutacije izrazijo, pride do prekomerne aktivacije komplementa in poškodbe endotela. Razlikovanje med genetsko pogojenim aHUS-om in sekundarnimi TMA, posebej z arterijsko hipertenzijo povezano TMA je diagnostično zahtevno. Arterijska hipertenzija je pogosto simptom aHUS-a. Tudi laboratorijska diagnostika

določanja koncentracije komponent komplementa ni povedna v eni tretjini primerov.

Z arterijsko hipertenzijo povezana TMA (maligna arterijska hipertenzija)

Približno ena tretjina bolnikov z maligno arterijsko hipertenzijo ima znake TMA. Pri 35 do 65% teh bolnikov so odkrili mutacije genov komplementnega sistema. Ledvična okvara se pri teh bolnikih ne popravi samo z ureditvijo krvnega tlaka. Pomembno je prepoznati te bolnike, saj v zadnjem desetletju obstajajo zdravila, ki zavrejo komponento C5 komplementa (eculizumab, ravulizumab) ter preprečijo nastanek terminalnega litičnega kompleksa in posledično okvaro endotela. Zdravljenje z zdravili, ki zavirajo komplement, izboljša simptome in znake TMA, zmanjša se okvara tarčnih organov, uredi se krvni tlak.

Zaključek

Arterijska hipertenzija je lahko simptom ali vzrok TMA. Glede na vzročni mehanizem ločimo primarno in sekundarno TMA. Vzrok primarne TMA je prekomerna aktivacija komplementa zaradi mutacij v genih za komponente komplementa ali zaradi prisotnosti protiteles proti komponentam komplementa. Pri sekundarnih TMA so zunanji razlogi velikokrat le povod za prekomerno aktivacijo komplementa in v do 60% primerov se ugotovi genetska napaka v komponentah komplementa. Prepoznavanje prekomerne aktivnosti komplementnega sistema je ključno za ustrezno zdravljenje TMA in ohranjanje funkcije prizadetih organov.

Priporočena literatura

1. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin Nephrol.* 2013 Nov; 33(6): 479-92.
2. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement, Including atypical haemolytic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: Core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015 Aug; 66(2): 359-75.
3. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the Standardization of Terminology in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Related Thrombotic Microangiopathies. *Thromb Haemost.* 2017; 15: 312-322.
4. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep.* 2021 Jan; 6(1):11-23.
5. Timmermans S, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, et al. Patients with Hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney International* 2017; 91: 1420-1425.

POMISLEKI DIABETOLOGA PRED UVAJANJEM ZAVIRALCA SGLT-2 KANALČKOV

Concerns of a diabetologist before the introduction of SGLT-2 inhibitor

Draženka Pongrac Barlovič

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

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

Izvleček

Arterijska hipertenzija je pogosta spremljevalka sladkorne bolezni tipa 2. Zdravljenje hiperglikemije postaja vse bolj kompleksno, saj je na voljo vse več zdravil, ki omogočajo individualiziran pristop k zdravljenju, ob tem pa ima vsako zdravilo svoje specifične prednosti in področja, ki zahtevajo previdnost pri uporabi.

Pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo oziroma zelo velikim tveganjem zanje lahko dosežemo dodatno znižanje srčno-žilnih dogodkov, če za zdravljenje hiperglikemije uporabimo zaviralec SGLT-2 kanalčkov (iSGLT-2). Ta zdravila tudi zmanjšajo tveganje za poslabšanje srčnega popuščanja in kronične ledvične bolezni, tako pri osebah z ali brez sladkorne bolezni.

Glede na tako ugodne učinke na več najpomembnejših organskih sistemov so si iSGLT-2 v zadnjih letih priborili osrednje mesto v algoritmičnih zdravljenjih hiperglikemije. Zato se v zadnjem času v redni klinični praksi predvsem sprašujemo, podobno kot za metformin, ali ima oseba zadržek za zdravljenje z iSGLT-2. V pričujočem prispevku je opisanih nekaj stanj, na katere pomislimo pred njihovo uvedbo, vključno s tveganjem za okužbe, ketoacidozo, hipovolemijo in amputacije.

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 2, zaviralci SGLT-2 kanalčkov, ketoacidoza, Fournierjeva gangrena, amputacije

Abstract

Arterial hypertension is a frequent companion of diabetes mellitus type 2. With more medications available, treatment of hyperglycemia is recently becoming more and more complex. It offers an individualised approach, with every therapeutic option conferring specific benefits but also areas, where specific precautions are needed.

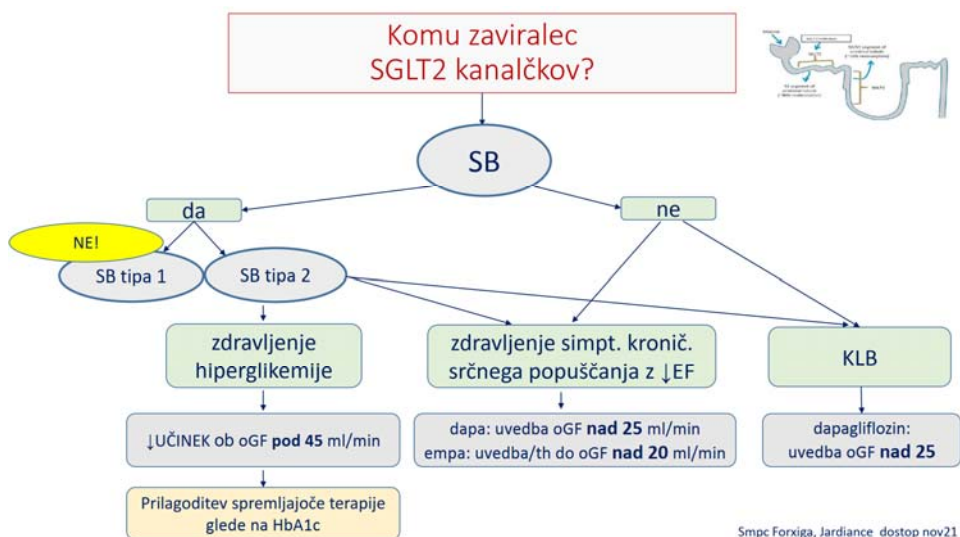
In patients with established cardiovascular disease or in those at a very high cardiovascular risk, additional reduction of cardiovascular events occurs by using SGLT-2 inhibitors (iSGLT-2). Besides, iSGLT-2 improve prognosis of patients with heart failure and chronic kidney disease, independently of diabetes status.

Therefore, it is not surprising that they gained a central role in type 2 diabetes treatment algorithm. Nowadays, a question we examine regularly is, whether a particular patient has any drawbacks to iSGLT-2 therapy initiation, similarly as we examine metformin treatment initiation. In this chapter we present some situations that need consideration before iSGLT-2 treatment initiation/continuation, including infection risk, ketoacidosis, hypovolemia, and amputations.

Key words: diabetes mellitus type 2, SGLT-2 inhibitors, ketoacidosis, Fournier gangrene, amputations

Uvod

Zaviralci SGLT-2 kanalčkov (iSGLT-2) so si v zadnjih letih izborili prostor v samem vrhu terapevtskega algoritma o zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2.¹ Na to mesto jih je pripeljalo ogromno število raziskav, tako v laboratorijskem okolju, kot v klinični praksi. Z rezultati raziskav so se skozi leta potrjevali njihovi ugodni učinki na zniževanje hiperglikemije, telesne teže, krvnega tlaka, pa tudi srčno-žilnih dogodkov ter celo srčno-žilne in celokupne umrljivosti. Njihov ugoden učinek naj bi bil prisoten ne glede na prisotnost aterosklerotične bolezni.² Gre tudi za edini razred antihiperglikemičnih zdravil, katerega ugodni učinki na srčno popuščanje ali ohranjanje ledvične funkcije so se potrdili tudi pri osebah brez sladkorne bolezni.³ Indikacije za njihovo uporabo se vsako leto širijo, na sliki 1 so prikazane možnosti njihove uporabe danes.



Slika 1. Indikacije za zdravljenje z iSGLT-2

Zaradi opisanih ugodnih učinkov je na mestu vprašanje, ali obstaja kakšna okoliščina, ko se za zdravljenje z iSGLT2 pri osebi s sladkorno boleznijo tipa 2 ne bi odločili.

Zaviralci SGLT-2 kanalčkov

SGLT-2 zaviralci so novejša skupina antihiperglikemičnih zdravil, ki preko kompetitivne inhibicije SGLT-2 (sodium-glucose transporter 2) kanalčkov preprečujejo reabsorpcijo glukoze v proksimalnem ledvičnem tubulu in povečujejo izločanje glukoze s sečem. Na ta način znižajo HbA_{1c} med 0,6-1,1% v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihiperglikemiki.⁴

Zaradi takšnega mehanizma delovanja so učinkoviti ne glede na funkcijo beta-celic trebušne slinavke, saj njihov mehanizem zniževanja serumske glukoze ne vključuje beta-celic trebušne slinavke, kot večina drugih antihiperglikemikov (npr. agonisti GLP-1 receptorjev, DPP-4 inhibitorji, sulfonilsečnine).

Poleg znižanja hiperglikemije ta zdravila znižajo tudi krvni tlak in telesno težo. V povprečju se krvni tlak zniža za 4 mm Hg sistoličnega in 2 mm Hg diastoličnega, teža pa za 2-3 kg. Zvišajo LDL-holesterol, znižajo pa serumske trigliceride.⁴

Zdravljenje hiperglikemije z njimi je enostavno, saj ni potrebno prilagajati odmerka. Pričakovati pa je, da se antihiperglikemični učinek iSGLT-2 zmanjšuje z zniževanjem glomerulne filtracije (oGF), predvsem, ko se oGF zniža pod 45 mL/min/1,73 m².⁴

Ugodni učinki na srčno-žilni sistem in ledvično funkcijo

Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 kanalčkov je pri bolnikih z zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo, ob standardnem multifaktorskem zdravljenju dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni, bolnikom prineslo dodatno znižanje tveganja za akutni miokardni infarkt, možgansko kap in srčno-žilno smrt, česar se na da razložiti z relativno skromno razliko v glikemiji.^{5,6} Še posebej ugoden učinek imajo na zmanjšanje hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja in srčno-žilne umrljivosti.^{7,8} Zanimivo je, da se krivulji preživetja ob zdravljenju z zaviralcem SGLT-2 kanalčkov razkleneta že nekaj tednov po uvedbi zdravljenja, tako da mnogi menijo, da igrajo osrednjo vlogo pri ugodnem učinku teh zdravil predvsem hemodinamski faktorji in ne vpliv na sam aterosklerotični proces.

Poleg tega imajo ugodni učinek na ledvično funkcijo – zmanjšajo tveganje za akutno ledvično odpoved, albuminurijo in upočasnitev nižanja ocenjene glomerulne filtracije, zaradi česar so nepogrešljivi v preventivi ledvične odpovedi.^{5,9} Zaviralec SGLT-2 kanalčkov dapagliflozin se je v odmevni raziskavi DAPA-CKD izkazal za učinkovitega pri preprečevanju poslabšanja ledvične funkcije pri osebah s kronično ledvično boleznijo ne glede na prisotnost sladkorne bolezni in vključujoč vso ostalo priporočeno terapijo ob kronični ledvični bolezni.⁹ Učinek na izboljšanje ledvične funkcije je bil neodvisen od vpliva zdravila na zniževanje glukoze v krvi.¹⁰ Prav renalna zaščita in natriureza naj bi bila pomembnejša mehanizma izboljšanja izidov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Čeprav je najlažje in najhitreje zaznati ugoden učinek iSGLT-2 ob napredovali ledvični bolezni, je na mestu vprašanje ali bi od zdravila imeli še več koristi, če bi ga uvedli bolj zgodaj v poteku ledvične okvare. Podanaliza raziskave DECLARE pritrdjuje tej hipotezi, saj je bilo tudi pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in normoalbuminurijo prisotno statistično pomembno zmanjšanje ledvične okvare po uvedbi dapagliflozina.¹¹

Kdaj smo zadržani pri uvedbi zaviralcev SGLT-2 kanalčkov?

Glede na vse opisane koristi zdravljenja z iSGLT-2 je verjetno najbolj smiseln pristop, predvsem k bolniku znano sladkorno boleznijo tipa 2, da preverimo le, če imamo zadržke za uvedbo zdravljenja z iSGLT-2. Ti zadržki so večinoma relativni.

Izrazito zmanjšana glomerulna filtracija

Zaviralce SGLT-2 kanalčkov uvajamo po priporočilih proizvajalca. Za empagliflozin velja, da ga lahko uvajamo in z zdravljenjem nadaljujemo do oGF nad 20 mL/min/1,73 m², dapagliflozin pa lahko uvedemo ob oGF nad 25 mL/min/1,73 m² in z njim nadaljujemo do hemodializnega zdravljenja. Ob uvedbi SGLT-2 zaviralca lahko pričakujemo prehodno manjše znižanje oGF; podobno kot ob uvedbi inhibitorja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. V mesecu dni po uvedbi se tako lahko pričakuje do 20% znižanje oGF.¹²

Drugi tipi sladkorne bolezni

Zaviralcev SGLT-2 kanalčkov ne uvajamo v primeru sladkorne bolezni tipa 1 ali pankreatogene sladkorne bolezni, saj je v teh primerih izraziteje povečano tveganje za ketoacidozo.

V primeru prisotne sladkorne bolezni tipa 2 lahko pričakujemo učinek na zniževanje krvne glukoze iSGLT-2 do oGF nad 45 mL/min/1,73 m². V tem primeru glede na siceršnjo glikemično urejenost (pomagamo si s kazalnikom glikiranim hemoglobinom, HbA_{1c}) ob uvedbi zdravljenja iSGLT-2 prilagodimo odmerke pridružene antihiperglikemične terapije le, če oseba prejema sulfonilsečnino ali inzulin. Ob HbA_{1c}, ki je blizu cilja, ob uvedbi iSGLT-2 odmerek sulfonilsečnine prepolovimo (ukinemo, če oseba prejema nizek odmerek). V primeru zdravljenja z inzulinom so raziskave pokazale, da se potreba po inzulinu zmanjša za približno 10%.¹³ Osebe, ki se zdravijo z inzulinom, je potrebno o tem seznaniti in preveriti ali razumejo principe samovodenja sladkorne bolezni. Če jih razumejo, jim svetujemo redne ali celo pogostejše meritve glukoze, če pa glede samovodenja niso dovolj opolnomočeni, jim sami svetujemo nižje inzulinske odmerke glede na pričakovano znižanje hiperglikemije.

Hujše oblike vulvovaginitisa, balanitisa in sorodnih okužb spolovil

Glivične okužbe spolovil so najpogostejši neželeni stranski učinki zdravljenja z iSGLT-2. Pogostejše so pri osebah s sladkorno boleznijo; v veliki metaanalizi raziskav z iSGLT-2 se je izkazalo, da je njihova pogostnost 4,7%.¹⁴ Pogostejše so pri ženskah, ter pri osebah z anamnezo genitalnih okužb oziroma z večjim tveganjem zanje. Večinoma so okužbe enostavne, se dobro odzivajo na standardno antimikotično zdravljenje in jih lahko preprečimo z enostavnimi higienskimi ukrepi. Večinoma zdravljenja z iSGLT-2 v primeru okužb ni potrebno prekinjati. V primeru trdovratnih in razširjenih genitalnih okužb ob nezmožnosti ustrezne higiene, se zdravljenju z iSGLT-2 izognemo.

Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil, predvsem pri ženskah,^{6,15} vendar številne raziskave niso potrdile povečanega tveganja za okužbe sečil ob uvedbi iSGLT-2 v primerjavi z bolniki s sladkorno boleznijo, ki niso prejeli iSGLT-2.¹⁶ Anamneza okužbe sečil zato ni kontraindikacija za uvedbo zdravljenja z iSGLT-2, nekatera klinična priporočila pa ne svetujejo njihove uvedbe ob ponavljajočih se okužbah sečil ali v primeru zapletene okužbe sečil.¹²

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki in diuretiki zanke

Zaviralci SGLT-2 kanalčkov zaradi svojega načina delovanja povečajo diurezo. Navadno se dnevna diureza poveča za približno 400 mL, predvsem v začetnih dnevih zdravljenja, bolj izrazito pri osebah z višjo glikemijo. Vzporedno pride do zmernega znižanja krvnega tlaka. Z zaviralci SGLT-2 povzročen padec krvnega tlaka bi lahko povzročil hipotenzivno reakcijo, predvsem pri starejših bolnikih ali tistih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in so nagnjeni k hipotenziji. V primeru sočasno prisotnih stanj, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna ekstracelularne tekočine (npr. akutni gastroenteritis), je priporočljivo začasno prekiniti zdravljenje z zaviralcem SGLT-2, dokler zmanjšanje ni odpravljeno. Pri zdravljenju je dobro upoštevati tudi to, da zaviralec SGLT-2 prispeva k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov ter diuretikov zanke in tako ob hkratnem jemanju poveča tveganje za pojav dehidracije oziroma hipotenzije, zato v primeru euolemije ali celo hipovolemije odmerke tiazidnega diuretika zmanjšamo oziroma ukinemo.¹²

Ketoacidoza

Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 kanalčkov poveča tveganje za ketoacidozo.¹⁷ Ta stranski učinek je sicer zelo redek, zaradi svoje neznailne pojavne oblike pa si zasluži dodatno pozornost. Največkrat gre za euglikemično ketoacidozo, s koncentracijo glukoze tipično okrog 10 mmol/L, zaradi česar je ta ketoacidoza velikokrat neprepoznana. Navadno se pred to vrsto ketoacidoze pojavi zmanjšano uživanje ogljikovih hidratov, lahko v sklopu diete ali sočasnega drugega obolenja, akutnega stanja, velikega operativnega posega ter pri osebah z izrazito moteno inzulinsko sekrecijo. Natančna povezava med zdravljenjem z zaviralci SGLT-2 kanalčkov in ketoacidozo ni jasna, verjetno gre za hkratno delovanje več faktorjev. Glukozurija zniža koncentracijo glukoze v krvi, zmanjša inzulinsko sekrecijo beta-celic in lahko povzroči dehidracijo. Znižanje koncentracije inzulina v krvi zniža antilipolitično delovanje inzulina, kar vodi v sproščanje prostih maščobnih kislin in povečanje sinteze ketonskih teles. Za zdravljenje z zaviralci SGLT-2 kanalčkov je značilna tudi zvečana sekrecija glukagona, kar preko inhibicije acetil CoA karboksilaze tudi pripelje do povečane ketogeneze. Novejše mehanistične raziskave izpostavljajo dehidracijo in inzulinopenijo kot glavna in zadostna mehanizma za ketoacidozo, povezano z iSGLT-2.¹⁸

Nekrotizirajoči fasciitis in Fournierjeva gangrena

Po začetku trženja iSGLT-2 so poročali o nekaj primerih nekrotizirajočega fasciitisa. To je izjemno redek, vendar lahko življenjsko nevaren zaplet, z umrljivostjo med 10 in 30%.¹⁹ Gre za eno najnevarnejših oblik okužbe kože oziroma podkožja, ki je ni vedno enostavno diagnosticirati, izidi bolezni pa so odvisni od hitrosti postavitve diagnoze in od čimprejšnjega agresivnega zdravljenja. Gre za hitro potekajoče akutno vnetje podkožnih fascij, s sekundarno nekrozo podkožja. Povzročajo ga aerobne ali anaerobne bakterije. Večkrat se pojavi pri imunokompromitiranih bolnikih, npr. pri tistih s karcinomom, alkoholikih, pri osebah po transplantaciji organov, ob okužbi z virusom HIV. Kaže se z bolečino, občutljivostjo, rdečino ali otekanjem v genitalnem predelu oziroma predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo, lahko hipotenzijo. Vidna je nekroza kože, bulozne spremembe kože, v polovici primerov so prisotne krepitacije. Nekroza zajame fascije, preko katerih se vnetje bliskovito širi naprej in lahko zajame tudi mišični sloj. Zaradi nekroze živčnih vlaken v prizadetem

območju je lahko prisotna tudi izguba občutljivosti v prizadetem delu kože. Pred pojavom nekrotizirajočega fasciitisa se lahko pojavi urogenitalna okužba ali perinealni absces. Ob sumu na nekrotizirajoči fasciitis je nujno čimprejšnje agresivno zdravljenje, z ukinitvijo iSGLT-2, uvedbo antibiotičnega zdravljenja in s kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva.

Fournierjeva gangrena je posebna oblika nekrotizirajočega fasciitisa, ki je lokalizirana v genitalnem predelu. Pri moških se vnetje kaže z občutljivostjo, rdečino in hudo bolečino kože skrotuma, ki napreduje v nekrozo skrotalne fascije in se lahko v začetku zamenja za akutni orhitis, epididimitis, torzijo testisov ali celo za ukleščeno skrotalno hernijo. Pri ženskah je Fournierjeva gangrena zaradi debelejšega sloja kože in podkožnega maščevja v področju velikih labij in perineja bolj podobna klasičnemu nekrotizirajočemu fasciitisu.

Amputacije na spodnjih okončinah

Nekatere dolgoročne klinične raziskave z iSGLT-2 pa tudi registrski podatki, kažejo na večje število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Registrski podatki kažejo na približno 2-krat večje tveganje v primerjavi z drugimi antihiperglikemiki.²⁰ Največ podatkov o povečanem tveganju imamo sicer ob zdravljenju s kanagliflozinom,⁵ ni pa še čisto jasno, ali gre pri tem tveganju za »class-effect«. Prav tako ni jasno, kaj so sprožilni dejavniki in mehanizmi povečanega tveganja. Na drugi strani imajo osebe s periferno arterijsko boleznijo zelo visoko tveganje za srčno-žilne dogodke in dokazane koristi od zdravljenja z iSGLT-2, zato odločitev glede zdravljenja z iSGLT-2 ni lahka. Pomembno je, da so vse osebe s sladkorno boleznijo poučene o rutinski preventivni skrbi za noge. Večinoma so klinična priporočila zadržana glede zdravljenja z iSGLT-2 v času aktivne rane na stopalu ob kritični ishemiji.¹²

Zaključek

Sladkorna bolezen je povezana z velikim in zelo velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke. Zaradi tega je pri zdravljenju toliko bolj pomembno, da izbiramo zdravila, ki znižujejo srčno-žilno tveganje, ohranjajo ledvično funkcijo in ne povečujejo tveganja za hipoglikemije. Zaviralci SGLT-2 kanalčkov počnejo vse to. Pomagajo tudi pri zniževanju telesne mase, uravnavanju krvnega tlaka, preprečevanju poslabšanj srčnega popuščanja in celo zmanjšujejo umrljivost. Na ta način dejansko spreminjajo potek

bolezni. Pomembno je, da smo poučeni o njihovem delovanju ter ljudem omogočimo zdravljenje z njimi, hkrati pa smo poučeni o njihovi varni uporabi.

Literatura

1. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement_1):S125-S43.
2. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2021;6(2):148-58.
3. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:161-74.
4. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098-107.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2018;380(4):347-57.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
9. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-46.
10. Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(8):1894-7.
11. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-17.
12. Zala A, Maple-Brown L, Shaw J, Hare M. Current evidence and practical guidance for the use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes. *Australian Journal for General Practitioners*. 2021;50:225-30.
13. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1815-23.

14. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):2824.
15. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628-39.
16. Fisher A, Fralick M, Filion KB, Dell'Aniello S, Douros A, Tremblay É, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of urosepsis: A multi-site, prevalent new-user cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1648-58.
17. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.
18. Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, Cardone RL, Wang Y, Kibbey RG, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nature Communications*. 2019;10(1):548.
19. Erichsen Andersson A, Egerod I, Knudsen VE, Fagerdahl AM. Signs, symptoms and diagnosis of necrotizing fasciitis experienced by survivors and family: a qualitative Nordic multi-center study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):429.
20. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4365.

PRIMARNI ALDOSTERONIZEM IN NOSEČNOST – DVA KLINIČNA PRIMERA

Primary aldosteronism and pregnancy – two clinical cases

Rok Vrčkovnik, Matej Rakuša, Tomaž Kocjan

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Primarni aldosteronizem (PA) je najpogostejši sekundarni vzrok arterijske hipertenzije (AH), ki se pojavlja pri do 20% bolnikov s hipertenzijo. Bolezen je zelo redka med nosečnostjo, vendar pomembna, saj zveča morbiditeto in smrtnost ploda. Žal jo v tem obdobju le težka diagnosticiramo, ker se pri nosečnicah že fiziološko pojavi hiperreninemični aldosteronizem. Predstavljamo dva klinična primera PA v povezavi z nosečnostjo in spontanim splavom.

Takrat 26-letni ženski brez kroničnih bolezni je izbrani zdravnik leta 2007 prvič naključno ugotovil blago hipokaliemijo in ji svetoval hrano, bogato s kalijem, s katero naj bi kasneje uspešno vzdrževala elektrolitsko ravnovesje. Maja 2012 je bila obravnavana na Ginekološki kliniki zaradi znotrajmaternične smrti ploda v 38. tednu nosečnosti. Takrat so zabeležili tudi izrazito hipokaliemijo. Mesec dni zatem je bila zaradi kalija 2,3 mmol/l napotena na IPP, kjer so hudo hipokaliemijo pripisali povečani kateholaminski aktivnosti zaradi stresnega dogodka v kombinaciji s premajhnim vnosom, kalij parenteralno korigirali in bolnico odpustili domov. Čez nekaj dni je bila zaradi kalija 3,0 mmol/l ponovno na IPP, svetovano je bilo nadomeščanje kalija s kalijevim citratom. Ker je hipokaliemija vztrajala, je bila napotena h endokrinologu. Na našem oddelku smo beležili normalne vrednosti krvnega tlaka med 115/66 mm Hg in 131/81 mm Hg. Laboratorijski izvidi so kljub nadomeščanju pokazali hipokaliemijo (3,2 mmol/L) in ob tem povsem zavrtlo plazemsko reninsko aktivnost (PRA) in neustrezno visok aldosteron (0,83 nmol/L), kar je bilo skladno s PA. Zaradi normotenzije je bila kljub jasnim hormonskim izvidom opravljena še obremenitev s fiziološko raztopino, ki je potrdila sum na normotenzivni PA. Na MR je bil vidna 15 mm velika formacija v levi

nadledvični žlezi z značilnostmi adenoma. Glede na ta izvid v kombinaciji z bolničino starostjo 31 let selektivne kateterizacije nadledvičnih ven nismo opravili. PA je bil z levostransko laparoskopsko adrenalektomijo saniran. Po operaciji se je prehodno pojavil hipoaldosteronizem, tako da je bolnica nekaj časa potrebovala fludrokortizon.

45-letna ženska z arterijsko hipertenzijo, spontanimi hipokaliemijami (3,2 mmol/l), Hashimotovim tiroiditisom in psihozo je dvakrat doživela spontani splav. V redni terapiji je prejela nifedipin 2 x 40 mg, bisoprolol 2,5 mg in haloperidol 2x2,5 mg. V naši ambulantni smo ugotavljali povišan aldosteron (1,02 nmol/L) in povsem zavrto PRA, s čimer je bila diagnoza PA že potrjena. MR je pokazal 10 mm veliko spremembo desne nadledvične žleze izgleda adenoma. Ker se bolnica še vedno trudi zanositi in bi pred morebitnim operativnim zdravljenjem glede na njeno starost za dokončno potrditev enostranske bolezni potrebovala še selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven, ki pomeni zelo visoko obremenitev z ionizirajočim sevanjem, smo se zaenkrat odločili za medikamentozno zdravljenje. Ker je zdravljenje s spironolaktonom zaradi teratogenosti kontraindicirano, pride v poštev predvsem korekcija kalija z nadomestki in zdravljenje arterijske hipertenzije z antihipertenzivi, ki so varni v nosečnosti. Če bi bilo takšno zdravljenje neuspešno, je pogojno na voljo še eplerenon.

NAVIDEZNO ODPORNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA – PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Apparently resistant arterial hypertension – a case report

Miša Vidmar, Andrej Erhartič

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

Arterijska hipertenzija je definirana kot odporna, kadar kljub upoštevanju nefarmakoloških ukrepov in zdravljenju s kombinacijo treh antihipertenzivnih učinkovin v najvišjem odmerku oziroma odmerku, ki ga bolnik še prenaša, in od katerih je ena učinkovina diuretik, ter sočasnem upoštevanju nefarmakoloških ukrepov, ne uspemo dosegati ciljnih vrednosti krvnega tlaka (KT). Ločimo tudi navidezno odporno hipertenzijo, v ozadju katere je pogosto nedosledno jemanje terapije in neupoštevanje nefarmakoloških ukrepov, hipertenzija bele halje, uporaba neustrezne manšete, pri starejših pa trša žilna stena.

Predstavljamo primer danes 68-letne bolnice, pri kateri je bila arterijska hipertenzija ugotovljena leta 2013 pri 60-ih letih. Leto prej se je začela zdraviti zaradi sladkorne bolezni tipa 2, takrat sta bili ugotovljeni tudi mešana hiperlipidemija in debelost I. stopnje. Bila je kadilka. V letih 2016 in 2017 je imela večkrat ugotovljene iztirjene vrednosti KT.

Marca 2017 je bila zaradi epizode močno povišanega KT (RR 236/124 mm Hg) z glavobolom, epigastrično bolečino in bruhanjem obravnavana na IPP, kjer se je KT ustrezno znižal po tramadolu, dodatne antihipertenzivne terapije ni potrebovala.

Maja 2017 je prvič obiskala ambulantno Kliničnega oddelka za hipertenzijo. Ob meritvah doma je bil KT 150-160/80-90 mm Hg, po uporabi kaptoprila (1-2x/mesec) je navajala simptome hipotenzije. V redni terapiji je prejemale valsartan/hidroklorotiazid 160mg/12,5 mg zj., valsartan 80 mg zv., lerkandipin 20 mg zj., doksazosin XL 4 mg zv., kaptopril po potrebi, empagliflozin 25 mg, metformin/glibenklamid 500/5 mg 2x2 tbl, rosuvastatin 20 mg zv. in pantoprazol 20 mg zj. V ambulantni so vrednosti KT sede znašale levo 196/104 mm Hg, desno 194/103 mm Hg, leže levo 203/107 mm Hg in stoje levo 183/103 mm Hg. Iz laboratorijskih izvidov, ki

jih je prinesla s seboj, je bila razvidna neurejena mešana hiperlipidemija, v urinu proteinurija 1+ in glukozurija (ob prejetju SGLT-2 inhibitorja). Ob pregledu je bil slišen šum nad bazo srca s propagacijo v vrat, v EKG zapisu so bili prisotni znaki hipertrofije levega prekata. Z UZ srca smo potrdili prisotnost hipertrofije sten levega prekata in ugotovili zmerno aortno stenozo. Antihipertenzivno terapijo smo prilagodili: uvedli smo kombinirano tableto perindopril/amlodipin/indapamid 8/10/2,5 mg, obdržali pa doksazosin XL 4 mg ter podali navodila glede nadaljnega višanja odmerka slednjega. Povišali smo odmerek rosuvastatina na 40 mg in svetovali nefarmakološke ukrepe.

Decembra 2017 je ob kontrolnem pregledu navajala nekoliko nižje vrednosti KT z večjimi nihanjem. Simptomatike prsne bolečine (ob prisotni sladkorni bolezni) ni navajala. Prenehala je s kajenjem. V vmesnem času je opravila scintigrafijo miokarda, ki je pokazala znake obsežne reverzibilne ishemije apeksa, apikalnega segmenta sprednje stene s priležnim anteroseptalnim področjem ter celotnega medprekatnega pretina. Zagotavljala je redno jemanje terapije, ki od zadnjega obiska, razen na novo uvedenega aspirina, ni bila spremenjena. Ob še vedno zelo visokem KT smo v terapijo dodali blokator beta adrenergičnih receptorjev nebivolol 2,5 mg in se z gospo dogovorili za nadaljnjo diagnostiko – koronarografijo.

Aprila 2018 je bila zaradi nizkopražne angine pectoris sprejeta na Klinični oddelek za hipertenzijo. Ob sprejemu je navajala občasno topo prsno bolečino, prisotno predvsem ob naporu. Imela je neurejeno hiperlipidemijo in glikemijo. Od zadnjega ambulantnega pregleda ji je bil na novo dodatno uveden insulin. Prejemala je nižji odmerek rosuvastatina, kot je bilo svetovano ob zadnjem ambulantnem pregledu. Neželene učinke zdravil je zaničala. Koronarografija je pokazala neobstruktivno dvožilno koronarno bolezen in turtuozno spremenjeno žilje. Ob odpustu smo zvišali odmerek rosuvastatina na 40 mg in ob nizkopražni angini pectoris uvedli ranolazin 375 mg, z navodili za nadaljnjo titracijo. Ob sprejemu je bil KT 195/71 mm Hg, ob odpustu 125/76 mm Hg.

Marca 2021 je gospa prvič po hospitalizaciji prišla na pregled v našo ambulanto. Sistolični KT naj bi bil takrat doma okrog 150 mm Hg, v ambulantni osebne zdravnika okoli 180 mm Hg. Redne terapije ni znala naštet, napisan seznam zdravil se je razlikoval od navedenega na

napotnici in od izdanih zdravil v eRp. Verjetno je prejela perindopril/amlodipin/indapamid 10/10/2,5 mg zj., doksazosin XL 4 mg zv., nebivolol 5 mg, spironolakton 25 mg, ranolazin 2x500mg, pantoprazol 20 mg, v terapiji sladkorne bolezni empagliflozin 25 mg, dulaglutid in insulin. Za urejanje hiperlipidemije so bili v eRp izdani rosuvastatin/ezetimib 20/10 mg in 40/10 mg, rosuvastatin 20 mg ter fenofibrat 250 mg. V ambulantni je bil KT sede 219/105 mm Hg, stoje 200/102 mm Hg. Gospe smo za ureditev antihipertenzivne terapije predlagali hospitalizacijo, za kar takrat ni bila motivirana.

Junija 2021 je bila nato zaradi težko vodljive arterijske hipertenzije hospitalizirana. Ob sprejemu je bil KT sede 153/76 mm Hg. V laboratorijskih izvidih so bile še vedno prisotne neurejena glikemija (HbA_{1c} 9,5%), mešana hiperlipidemija (hol 5,9, HDL 0,8 LDL 3,7, trigliceridi 3,3 mmol/L) in mikroalbuminurija. Razmerje aldosteron/PRA je bilo 0,51, s čimer smo izključili primarni aldosteronizem. Po sprejemu sheme antihipertenzivov nismo spremenili, opravili smo celodnevno spremljanje krvnega tlaka (CSKT). Preiskava je pokazala celodnevno povprečje KT 131/75 mm Hg, optimalno urejen KT med zbujenostjo (127/72 mm Hg) in blago-zmerno neurejen KT med spanjem (139/78 mm Hg), brez upada; pulz je bil čez dan 69 /min, ponoči 64 /min. Po treh dneh hospitalizacije je ob rednem prejetju predhodno navedenih zdravil prišlo do izrazite in vztrajne simptomatske hipotenzije s KT sede 90/55 mm Hg in stoje 78/50 mm Hg. Ukinili smo vse antihipertenzive, po čemer se je KT postopoma zvišal, vztrajala pa je ortostatska hipotenzija. Ob vrednostih KT sede 178/82 mm Hg in stoje 133/67 mm Hg je bila odpuščena z natančnimi navodili glede nefarmakoloških ukrepov in s perindoprilom 2 mg kot edinim antihipertenzivnim zdravilom. Za dodatno intenziviranje antihiperlipemične terapije se, ob predhodni slabi adherenci, nismo odločili.

Julija 2021 je bila obravnavana v Lipidni ambulantni KO za žilne bolezni z namenom uvedbe zaviralca PCSK9. Maja 2021 je namreč lipidni konzilij sklenil, da je pri gospe (pri kateri je ciljna vrednost LDL pod 1,4 mmol/L) ob močno povišanih vrednostih holesterola (hol 7, LDL 4,7, HDL 0,8, trigliceridi 3,3 mmol/L) kljub prejetju maksimalnih odmerkov peroralne antihiperlipemične terapije indicirana uvedba navedenega biološkega zdravila. Ob tokratnem pregledu v Lipidni ambulantni so bile vrednosti krvnih maščob pomembno nižje (hol 3,37, LDL 1,60, ne-HDL 2,3, HDL 1,08, trigliceridi 1,41 mmol/L). Vrednost skupnega holesterola se je znižala

za 52%, aterogenega LDL za 66% in trigliceridov za 58%. Uvedba biološkega zdravila tako ni bila potrebna.

Avgusta 2021 je ob pregledu v naši ambulanti zagotovila, da sedaj terapijo res redno jemlje, vrednosti KT doma pa se gibljejo okrog 150–160/<90 mm Hg. V ambulanti smo izmerili vrednosti KT sede 195/88 mm Hg in stoje 190/88 mm Hg. Nekaj dni pred tem je ob jemanju perindopрила 4 mg opravila kontrolno CSKT, kjer je bil viden izrazit učinek bele halje (krvni tlak v prvi uri za 56/27 mm Hg višji od povprečja med zbujenostjo), zato ambulantnih vrednosti KT ni mogoče zanesljivo vrednotiti. Dnevno povprečje CSKT je bilo sicer bistveno nižje, povprečna vrednost KT podnevi 151/83 mm Hg in ponoči 161/72 mm Hg, kar je bilo skladno z meritvami doma. Perindopril 4 mg smo zamenjali za perindopril /amlodipin 8/5 mg.

Zaključujemo, da je bila pri bolnici težko vodljiva arterijska hipertenzija v veliki meri posledica nerednega jemanja predpisanih zdravil, ob tem pa so k neurejenosti dodatno pripomogli še pretirano uživanje soli, kajenje in debelost. Gre za verjetno primarno arterijsko hipertenzijo s sočasno prisotno ortostatsko hipotenzijo. Krvni tlak je ob adherenci zadovoljivo urejen z dvotirno antihipertenzivno terapijo. Podobno je ob rednem jemanju peroralne antihiperlipemične terapije gospa dosegla tudi bistveno izboljšanje lipidnega statusa. Ob nadaljnji adherenci in upoštevanju nefarmakoloških ukrepov pričakujemo tudi izboljšanje urejenosti glikemije.

Po več letih neurejenosti dejavnikov tveganja je pri gospe močno izražena prizadetost tarčnih organov. S preiskavami v času obeh hospitalizacij smo namreč ugotovili neobstruktivno dvožilno koronarno bolezen, okluzijo desne karotidne arterije in 50% stenozo leve karotidne arterije ter periferno arterijsko bolezen. Poleg tega smo diagnosticirali hipertenzijsko srčno bolezen, zmerno stenozo aortne zaklopke in hipertenzivno retinopatijo II. stopnje. Na okvaro ledvic ob dolgotrajno neurejenem krvnem tlaku in neurejeni glikemiji kaže mikroalbuminurija.

PRIMER UČINKOVITEGA ZDRAVLJENJA ODPORNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE Z MINOKSIDILOM

A case of effective treatment of resistant arterial hypertension with minoxidil

Amela Kabaklić,¹ Vid Leban²

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

²Interni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9,
1420 Trbovlje

Uvod

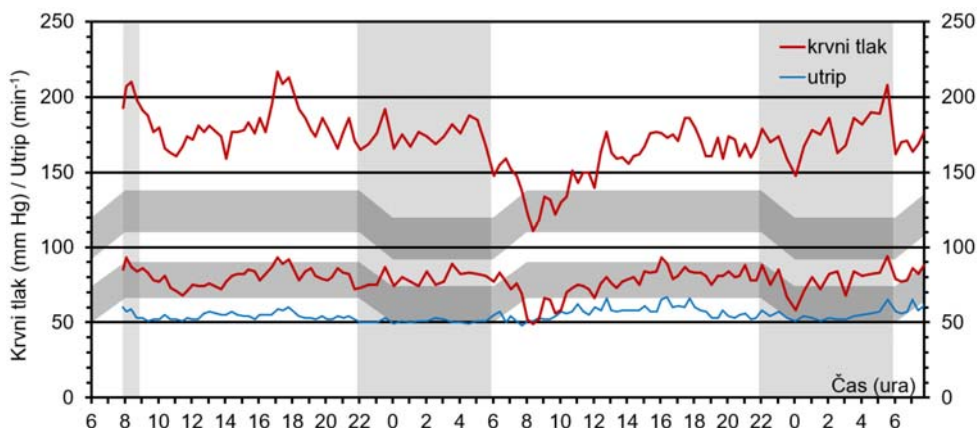
Rezistentna (na zdravila odporna, refraktarna) arterijska hipertenzija je definirana kot oblika hipertenzije, pri kateri so vrednosti krvnega tlaka nad ciljnimi vrednostmi kljub sočasnemu jemanju treh zdravil iz različnih skupin v najvišjih odmerkih, med katerimi je eno zdravilo diuretik. Definicija predpostavlja izključitev hipertenzije bele halje in neadherenco pri jemanju zdravil kot možna vzroka za terapevtski neuspeh.¹

Rezistentna arterijska hipertenzija lahko kljub velikemu naboru antihipertenzivov predstavlja velik terapevtski izziv. Smernice za zdravljenje med drugim predvidevajo ozaveščanje o farmakoloških in nefarmakoloških ukrepih, izboljšanje adherence z opolnomočenjem, stopenjsko dodajanje zdravil z različnimi prijemališči ter uvedbo farmacevtskih oblik, ki vsebujejo kombinacije dveh ali treh učinkovin iz priporočenih skupin zdravil. Pri manjšem deležu bolnikov z omenjenimi ukrepi ne dosežemo urejenosti krvnega tlaka.^{1,2}

Predstavljamo primer bolnika, kjer smo z dodatno uvedenim minoksidilom uredili krvni tlak.

Predstavitev primera

64-letnega moškega z znano renovaskularno hipertenzijo, blago aortno stenozo, hiperlipidemijo, hiperplazijo prostate in kronično ledvično boleznijo 5. stopnje na hemodializnem zdravljenju s pridruženim sekundarnim hiperparatiroidizmom in renalno anemijo smo zaradi



Slika 1. 48-urno beleženje vrednosti krvnega tlaka pri 64-letnem bolniku H.B.

rezistentne arterijske hipertenzije sprejeli na oddelek. Ob sprejemu je bil rahlo hipervolemičen z 1,5 kg nad suho telesno maso (68 kg), vendar klinično dobro kompenziran, z omejitvijo dnevnega vnosa tekočin na 1000 mL. Doma je bil zdravljene s fosfatnimi vezalci, statinom, finasteridom, sintetičnim analogom eritropoetina, zaviralcema parathormona (cinakalcet in parikalcitol), telmisartanom 40 mg, nifedipinom 2×60 mg, spironolaktonom 25 mg, karvedilolom 2×12,5 mg, moksonidinom 2×0,3 mg, doksazosinom 8 mg in furosemidom 500 mg ob sobotah in nedeljah. Z rednimi hemodializnimi procedurami 3-krat tedensko in stimuliranimi diurezami s furosemidom smo vzdrževali normovolemično stanje.

Po stopenjskem višanju odmerkov telmisartana na 80 mg, doksazosina na 12 mg, menjavi nifedipina za amlodipin 2×10 mg in uvedbi izosorbidmononitrata 40 mg so vrednosti krvnega tlaka še vedno močno presegale ciljne vrednosti in so bile med vsakodnevnimi meritvami v območju med 180/80 mm Hg in 210/90 mm Hg. Povprečen krvni tlak je bil med 48-urnim spremljanjem 171/78 mm Hg, med zbujenostjo 169/78 mm Hg in med spanjem 176/79 mm Hg (slika 1).

Odločili smo se za uvedbo zdravljenja z minoksidilom 5 mg, povišali smo odmerjanje izosorbidmononitrata na 60 mg in doksazosina na 16 mg. Po treh dneh so se pričeli kazati učinki intenzivirane antihipertenzivne terapije. Krvni tlak je prvič dosegel vrednosti pod 150/70 mm Hg. Med dializo so se pojavili tudi padci krvnega tlaka, ki sta jih spremljala slabo počutje in omotica. Učinek smo ublažili z zakasnitvijo jemanja antihipertenzivne

terapije na čas po dializi, kasneje tudi z nižanjem odmerka doksazosina na 8 mg. Odmerka zaviralca adrenergičnih receptorjev beta nismo znižali, prilagodili smo odmerek furosemda na 125 mg dnevno. V sledečih dneh se je krvni tlak gibal med 110/50 mm Hg in 140/60 mm Hg, bolnika pa smo brez pojavov neželenih učinkov, v normovolemičnem stanju odpustili domov.

Minoksidil

Minoksidil je močan vazodilatator, ki neposredno vpliva na gladko mišičnino v steni arteriol, na vene pa ima le majhen učinek. Pričetek delovanja je hiter (v 30 minutah po zaužitju), najmočnejši učinek doseže po 2–3 urah, traja 2–5 dni, izloča pa se z urinom. Premislek o uvedbi zdravljenja z minoksidilom je smiselni le pri bolnikih z rezistentno arterijsko hipertenzijo, pri katerih smo izčrpali vse druge v smernicah priporočene farmakološke oblike zdravljenja oz. le-te ne zadoščajo za ureditev tlaka.

Zdraviti pričnemo z majhnimi odmerki minoksidila (5 mg enkrat dnevno), ki jih postopno, v tri- ali večdnevni intervalih povečujemo do največjega odmerka 100 mg dnevno. Velike odmerke navadno razdelimo na 2 ali 3 manjše, posebno če po uvedbi diastolična vrednost KT leže upade za več kot 30 mm Hg.

Uporaba minoksidila lahko povzroči številne resne neželene učinke, kot so zadrževanje vode in natrija v telesu, pojav perikarditisa s perikardialnim izlivom in potencialno tamponado osrčnika, refleksno tahikardijo in posledično povečano porabo kisika v miokardu, kar povzroči angino pectoris in spremembe repolarizacije miokarda (spremembe vala T v elektrokardiografskem posnetku). Zato minoksidil vedno uporabljamo sočasno z zaviralcem beta adrenergičnih receptorjev in diuretikom (najbolje furosemidom), ki nasprotujeta omenjenim neželenim učinkom.. Klinične spremembe, ki jih zaznamo kot posledico zadrževanja vode v telesu, so otekline spodnjih okončin, ascites, prehodna anemija (ob hemodiluciji), pljučni edem, povečanje telesne mase in poslabšanje simptomov srčnega popuščanja. Iz omenjenih razlogov se minoksidila izogibamo pri bolnikih s srčnim popuščanjem in v obdobju 1 meseca po miokardnem infarktu, pri bolnikih, ki imajo izrazito slabo ledvično delovanje in niso zdravljeni z dializo, hudo jetrno okvaro, pljučno hipertenzijo in mitralno stenozo, nikoli pa ga ne uporabljamo pri bolnikih s feokromocitomom in znano alergijo na sestavine zdravila. Priporočljiva je

bolnišnična uvedba zdravila, da lahko nadzorujemo neželene učinke in se izognemo prevelikemu padcu krvnega tlaka ali ortostatskim pojavom. Bolnike opozorimo na možen in razmeroma pogost pojav hipertrihoze.³

Zaključek

Minoksidil ne sodi med zdravila prve izbire pri zdravljenju AH, vendar ima svoje mesto. Nanj pomislimo, ko druga, načeloma varnejša in učinkovitejša zdravila (zaviralci angitenzinske konvertaze, sartani, diuretiki, zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev, zaviralci alfa in beta adrenergičnih receptorjev, ...), ne zadoščajo za doseganje ciljnih vrednosti KT ali je njihova uporaba zaradi pridruženih bolezni omejena oziroma nezaželena.

Literatura

1. Blinc A, Brguljan J, Dolenc P, et al. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2018. Elektronska izdaja. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2019.
2. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, et al. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1061-70.
3. Loniten. Pridobljeno 15.11.2021 s spletne strani <https://www.drugs.com/mtm/loniten.html>.

MIKOTIČNA ANEVRIZMA ABDOMINALNE AORTE – REDEK VZROK RENOVASKULARNE HIPERTENZIJE – PRIKAZ PRIMERA

Mycotic aneurysm of abdominal aorta – a rare case of renovascular hypertension – case report

Maša Knehtl,¹ Nejc Piko,² Tadej Zorman,² Benjamin Dvoršak,^{1,3}
Sebastijan Bevc^{1,3}

¹Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični
center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

²Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični
center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborška ulica 8, 2000
Maribor

Uvod

Mikotična anevrizma je lokalizirana razširitev arterijske stene, ki nastane zaradi okužbe žilne stene. Ta izraz je prvi uporabil William Osler pri bolniku z infekcijskim endokarditisom in številnimi anevrizmami abdominalne aorte, ki so zaradi vegetacij v žilni steni imele izgled gobasto spremenjenega tkiva. Večinoma so povzročitelji bakterije, zaradi česar se uporablja tudi izraz infekcijska anevrizma.¹

Do infekcijske anevrizme lahko pride v primeru sistemskih okužb z bakteriemijo ter neposrednim vdorom mikroorganizmov v aterosklerotično spremenjeno steno žil, najpogosteje v predelu femoralnih arterij, abdominalne aorte ter visceralnih arterij. Dejavniki tveganja so sladkorna bolezen, pridruženi malignomi, predhodno zdravljenje s kortikosteroidi ter okužba z virusom imunske pomanjkljivosti (angl. HIV – human immunodeficiency virus).^{2,3} Bolezen lahko vodi v sepso, razširitev anevrizme, rupturo in posledično tudi smrt. Zdravljenje je zapleteno in temelji na zdravljenju okužbe z ustreznimi protimikrobnimi zdravili, za popravo anevrizme pa pride v poštev endovaskularni oziroma kirurški poseg.⁴

Renovaskularna hipertenzija je eden izmed najpogostejših vzrokov sekundarne arterijske hipertenzije in nastane zaradi zožitve v predelu

ledvičnih arterij. Najpogostejši vzrok je ateroskleroza, sledi fibromuskularna displazija, med redkejšje vzroke renovaskularne arterijske hipertenzije pa uvrščamo vaskulitise velikih žil, disekcijo ali trombozo renalne arterije, postradiacijsko fibrozo ter zaporo renalnih arterij, ki je povzročena z aortno endovaskularno opornico.⁵

V prispevku avtorji predstavijo primer bolnika z endovaskularno zdravljenjo infekcijsko anevrizmo abdominalne aorte in posledično težko vodljivo renovaskularno arterijsko hipertenzijo.

Prikaz primera

52-letni bolnik z znano sladkorno boleznijo tipa 2 ter kronično ledvično boleznijo 2.–3. stopnje je imel leta 2011 ugotovljeno infekcijsko anevrizmo abdominalne aorte, brez prepričljivega izvora okužbe. Zdravljen je bil z večtirno antibiotično terapijo, vstavljeno je imel tudi aortno žilno opornico.

Po endovaskularnem posegu, ki je bil sicer uspešen, smo ugotavljali hitro slabšanje ledvičnega delovanja (kreatinin pred posegom 130 µmol/L, po posegu 496 µmol/L) ter neurejene vrednosti krvnega tlaka (190-200/80-100 mm Hg). Z nadaljnjo diagnostiko smo potrdili obojestransko stenozo renalnih arterij. V nadaljevanju je imel bolnik opravljen poskus perkutane transluminalne angioplastike (PTA) sprva leve in nato še desne ledvične arterije. Postopoma je bila uvedena večtirna antihipertenzivna terapija (lerkanidipin, perindopril, doksazosin, karvedilol, furosemid, moksonidin, minoksidil). Sprva smo ugotavljali delno izboljšanje ledvičnega delovanja z upadom v vrednostih serumskega kreatinina do 280 µmol/L, vrednosti krvnega tlaka so bile še vedno povišane in so znašale v povprečju 160-170/90-100 mm Hg. Zaradi postopnega slabšanja ledvičnega delovanja, napredovanja stenoz renalnih arterij ter vztrajanja neurejene in na terapijo rezistentne arterijske hipertenzije je bila pri bolniku leta 2014 opravljena konstrukcija obojestranskega iliakalno-renalnega obvoda. V pooperativnem poteku je bila na desni strani ugotovljena tudi blaga hidronefroza, s slikovno diagnostiko jasnega vzroka za hidronefrozo nismo ugotoviti. Bolnik je bil odpuščen s stabilnimi vrednostmi serumskega kreatinina (286 µmol/L), povprečni krvni tlak je znašal 160/80 mm Hg.

V nadaljevanju je bil bolnik voden v nefrološki ambulanti. Prišlo je do postopnega poslabševanja ledvičnega delovanja. Bolnik je opravil edukacijo glede možnosti zdravljenja končne ledvične odpovedi in se odločil za hemodializno zdravljenje. Po konstrukciji arteriovenske fistule je

bolnik leta 2019 pričel s hemodializnim zdravljenjem v našem dializnem centru. Krvni tlaki so kljub dializnemu zdravljenju še vedno povišani in v povprečju znašajo 150-170/80-100 mm Hg.

Zaključek

Zapora ledvičnih arterij zaradi vstavljene aortne žilne opornice je redek, a možen vzrok rezistentne arterijske hipertenzije.

Literatura

1. Stone JR, Bruneval P, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(5):267-78.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-86.
3. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Cherry KJ, Rowland CM, Noel AA, et al. Infected aortic aneurysms: aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results. *J Vasc Surg*. 2001;34(5):900-8.
4. Huang YK, Chen CL, Lu MS, Tsai FC, Lin PL, Wu CH, et al. Clinical, microbiologic, and outcome analysis of mycotic aortic aneurysm: the role of endovascular repair. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15(3):290-8.
5. Textor SC. Renal Arterial Disease and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):65-79.

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Clinical case presentation

Maja Kolšek Šušteršič

Ambulanta Kus d.o.o., Prijateljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Qualitas vitae d.o.o., Zeljarska ulica 5, 1000 Ljubljana

Uvod

Pandemija COVID-19 je dodobra posegla v vsa področja našega zdravstvenega sistema in zamajala njegovo delovanje. Tako v bolnišnicah kot tudi v ambulantah smo se soočili z izjemno povečanimi obremenitvami pri delu in hkrati z omejitvami pri obravnavi bolnikov v tem obdobju. Za krajši čas, na začetku epidemije v Sloveniji, smo opustili izvajanje nenujnih pregledov in zmanjšali obseg obravnav kroničnih nenalezljivih bolezni. Kmalu smo ugotovili, da takšen način dela dolgoročno ni vzdržen, zato smo se morali na razmere hitro prilagoditi in poiskati nove načine za odkrivanje in vodenje kroničnih bolezni.

Klinični primer

41-letni gospod, državljan Rusije, je v ambulanto sredi drugega vala epidemije COVID-19, novembra 2020, poslal izvid Medicine dela prometa in športa (MDPŠ) ter prosil za pregled. Iz izvida je bilo razvidno, da gospod po potrebi jemlje kaptopril, ki ga je dobil od ruskega zdravnika, s čimer dotlej nisem bila seznanjena. Zavedeno je bilo, da se tudi oče zdravi zaradi arterijske hipertenzije in je zaenkrat brez zapletov. Ob pregledu je imel 2-krat izmerjen povišan krvni tlak. Prva meritev je bila 202/104 mm Hg, druga pa 183/100 mm Hg. Ugotovljen je bil tudi povišan indeks telesne mase (ITM): 33,1 kg/m² ter v laboratorijskih izvidih povišana vrednost gama GT (GGT), ob normalnem transferinu z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov (CDT). Specialist medicine dela, prometa in športa je posumil na prekomerno uživanje alkohola in debelost kot vzrok za zvišan krvni tlak ter svetoval dodatno diagnostiko in uvedbo zdravljenja.

Glede na bolnikovo starost in visoke vrednosti krvnega tlaka, sem želela gospoda pregledati v ambulanti. Ker gospod opravlja terensko delo in veliko službeno potuje po Evropi, sva uskladila termin čez 2 tedna. S seboj je prinesel dnevnik meritev, kot mu je bilo naročeno ob prejemu termina.

Vrednosti krvnega tlaka so se gibale med 170–190/90–110 mm Hg. Tudi ob pregledu v ambulantni so bile izmerjene vrednosti krvnega tlaka v območju hipertenzije:¹ 182/100 mm Hg na levi roki in 180/100 mm Hg na desni roki po drugi meritvi. V statusu razen povečanega obsega trebuha (100 cm) in debelosti tretje stopnje² z ITM 33,1 kg/m² ni bilo odstopanj od normale. Gospoda sem napotila na odvzem krvi za laboratorijsko analizo, prejel je napotnico za ultrazvok (UZ) trebuha in pregled očesnega ozadja (izključevanje sekundarnih vzrokov hipertenzije in ocena s hipertenzijo povzročene okvare organov).¹ Prejel je edukacijo glede nefarmakološkega zdravljenja¹ (mediteranska dieta, omejitev uživanja soli in alkohola) ter predpisano kombinacijo antihipertenzivov perindopril/amlodipin 10/5 mg, v skladu z Evropskimi smernicami za zdravljenje hipertenzije.¹ Za tak izbor terapije sem se odločila, saj je gospod mlad in aktiven in mora prejeti učinkovito terapijo, ki bo enostavna za uporabo. Kombinacija dveh antihipertenzivnih zdravil, ki imata 24-urno delovanje, se mi je zdela dobra ideja. Usmerila sem ga tudi, naj si več prebere na uporabni spletni strani, kjer so zbrane informacije za bolnike s povišanim krvnim tlakom. Z gospodom sva se dogovorila za izvajanje meritev krvnega tlaka doma ter poročanje vrednosti, kar se mi je zdelo zelo pomembno za spodbujanje sodelovanja pri zdravljenju ter spremljanje zdravljenja in možnost pravočasnih dodatnih intervencij. Meritve v domačem okolju priporočajo tudi smernice ESC/ESH iz leta 2018.¹

Laboratorijski izvidi so pokazali le povišane vrednosti holesterola: holesterol 8,0 mmol/L, LDL 5,4 mmol/L ob normalnem HDL 1,9 mmol/L in trigliceridih 1,5 mmol/L ter patološki hepatogram: AST 1,43 mmol/L, ALT 2,28 mmol/L, GGT 4,27 mmol/L, kar govori v prid nealkoholne zamaščenosti jeter. UZ trebuha je pokazal zamaščenost jeter, izvida očesnega ozadja takrat še nismo prejeli. Glede na nizko srčno-žilno ogroženost (SCORE 2%)³ in majhno izračunano verjetnost, da gre v tem primeru za družinsko hiperholesterolemijo, se za predpis statina na tej točki nisem odločila. Gospod mi je vrednosti krvnega tlaka čez 3 tedne sporočil po elektronski pošti, ki je v takih situacijah zelo priročna pot komunikacije.

Povprečna vrednost posredovanih meritev je bila še vedno višja od 150/92 mm Hg, zato sem se odločila za dodatek diuretika v obliki trojne kombinirane tablete perindopril/indapamid/amlodipin 10/2,5/5 mg.¹ Ostala so navodila glede nefarmakoloških ukrepov in meritev krvnega tlaka.

Gospod se je ponovno oglasil po elektronski pošti s potovanja. Vrednosti naj bi se gibale med 140–150/80–90 mm Hg. V sporočilu je navajal je občutek šibkosti in težave s koncentracijo, kar je pripisoval zdravlilom. Gospoda sem zaprosila za posredovanje dnevnika meritev, saj nenatančna ocena lahko vodi v premalo intenzivno ali pa prekomerno zdravljenje.

Trenutek, ko bolnik izrazi dvom v predpisano zdravljenje, se mi zdi zelo pomemben za intervencijo, ki bo odločilno vplivala na nadaljevanje zdravljenja. Bolniku sem zato razložila, da ne gre za neželeni učinek zdravila, ampak je ta občutek posledica uspešno znižanega krvnega tlaka. Verjetno je bil navajen na višje vrednosti krvnega tlaka, ki jih je imel že dlje časa, zato se je po uvedeni terapiji slabo počutil. Poudarila sem, da je to dober znak, da naj pri zdravljenju vztraja in se bo tudi počutje čez čas izboljšalo.

Zaključek

Odkrivanje in dobro zdravljenje kroničnih nenalezljivih bolezni ima velik vpliv na splošno zdravje populacije. Zmanjšuje zaplete nezdravljene bolezni, hospitalizacije in nenazadnje tudi umrljivost. Kljub velikim pritiskom na naše delo zaradi trenutne epidemiološke situacije, je pomembno, da ne pozabimo na ostale bolezni. Potrebno jih je aktivno iskati, pri čemer so nam lahko v veliko pomoč bolniki sami, če so le dovolj dobro osveščeni. Ob odkriti bolezni je pomembno, da bolnike opolnomočimo za dober nadzor nad svojo boleznijo, poiskati moramo tudi načine, ki nam omogočajo enostavno sledenje in dober kontakt med bolnikom in zdravnikom, saj je to pomemben dejavnik v uspešnosti zdravljenja. Na voljo imamo različne načine komunikacije z bolniki, ko je fizični kontakt otežen (telefon, videoklic, elektronska pošta in pošta, ...), imamo na voljo veliko spletnega gradiva za izobraževanje laične populacije, kar lahko s pridom izkoriščamo pri svojem delu. Menim, da nam bo iznajdljivost v smislu načina obravnave bolnikov, ki smo jo odkrili v času dela med epidemijo, prav prišla tudi pri delu v prihodnje.

Literatura

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, et al., ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), European Heart

- Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339> [cited 2021 nov 14].
2. James PT, Leach R, Kalamara E, Sayeghi M. Obesity a research Journal. Special Issue: Dietary Petterns for Weight Management and Health. Volume 9. Issue S11. November 2001. Pages 217S -258S, <https://doi.org/10.1038/oby.2001.123> [cited 2021 nov 14].
 3. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, European Heart Journal, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309> [cited 2021 nov 14].

HIPERTENZIJA IN ATRIJSKA FIBRILACIJA – NEUGODEN PAR, KI POGOSTO HODITA Z ROKO V ROKI

Hypertension and atrial fibrillation – an unfavourable couple who often walk hand in hand

Amela Kabaklić,¹ Vid Leban²

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

²Interni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9,
1420 Trbovlje

Uvod

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša aritmija pri bolnikih s hipertenzijo in hipertenzija je najpogostejša pridružena bolezen pri bolnikih z AF.

Hipertenzija predstavlja najpogostejši dejavnik tveganja za pojav novonastale AF. Hipertenzija lahko povzroči kardiomiopatijo preddvorov in spremembe kot so npr. nenormalno izražanje ionskih kanalčkov, kar povečuje verjetnost ektopične in »re-entry« aktivnosti. Že neustrezno znižanje krvnega tlaka ponoči povečuje verjetnost pojava AF, verjetno na račun podaljšanega hemodinamskega bremena visokega krvnega tlaka na levi preddvor. Aktivacija renin angiotenzin aldosteron sistema, ki spremlja hipertenzijo, je močno vpletena v nastanek AF. Neurejena hipertenzija ima neugoden vpliv na potek AF zaradi vpliva na diastolično funkcijo levega prekata, obremenitev levega atrija in remodeliranje.¹

Po drugi strani pa pojav AF lahko privede do slabše urejenosti krvnega tlaka. Vzrokov je več, dokazali pa so, da že sam nereden srčni utrip privede do povečanja tonusa simpatičnega živčevja. Značilno je, da ob pojavu AF pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata in diastolično disfunkcijo, pride do povečanja diastoličnega tlaka v levem prekatu, porasta tlaka v pljučnem obtoku, zmanjšanja aerobne kapacitete ter dispneje.²

Predstavljamo primer bolnice, pri kateri smo z ureditvijo ritma oz. srčne frekvence dosegli tudi normalizacijo krvnega tlaka.

Predstavitev primera

74-letna gospa, kadilka, z znano arterijsko hipertenzijo, avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic in jeter, kronično ledvično boleznijo 3. stopnje, mešano hiperlipidemijo, debelostjo, je bila napotena v ambulantno za hipertenzijo zaradi v zadnjih treh mesecih neurejene hipertenzije z velikimi nihanji krvnega tlaka in porasti do 235/103 mm Hg. Ob neurejenem krvnem tlaku se je slabo počutila, na novo je opazala težave z dihanjem ter pekoče in tiščoče bolečine za prsnico, ki so se pojavljale neodvisno od napora. Večkrat je čutila kratkotrajne napade hitrega in nerednega utripanja srca. Sicer je ob rednem, dvajsetletnem prejetju terapije, do sedaj imela urejen krvni tlak v območju 120-130/60-80 mm Hg in frekvenco srčnega utripa okoli 60 /min. Ob porastih krvnega tlaka je poskušala znižati krvni tlak tako, da je ob redni terapiji (telmisartan 40 mg, lerkandipin 10 mg, bisoprolol 5 mg, pantoprazol 40 mg, naproksen po potrebi) vzela dodaten odmerek telmisartana in bisoprolola. Zaradi težav z dihanjem so predhodno izključili pljučno embolijo. Izvid ultrazvočne preiskave srca je bil razen zmerno povečanega levega preddvora v mejah normalnega, izstopala pa je med celotno preiskavo beležena atrijska fibrilacija s povprečno frekvenco prekatov 157 /min.

Ob pregledu v naši ambulanti smo beležili sinusni ritem, normovolemično stanje, klinični status je bil z izjemo debelosti (ITM 35 kg/m²) v mejah normalnega. Krvni tlak je bil sede na levi roki 116/67 mm Hg, na desni 117/66 mm Hg, leže na levi roki 92/63 mm Hg, stoje na levi roki 101/61 mm Hg.

V laboratorijskih izvidih smo beležili kreatinin 133 µmol/L, sečnino 8,4 mmol/L, patološki lipidogram (holesterol 6,2 mmol/L, HDL 1,0 mmol/L, LDL 4,3 mmol/L, trigliceridi 2,2 mmol/L) in blago povišano vrednost NTproBNP (954 ng/L). Elektroliti, hemogram, hepatogram, glikirani hemoglobin in urin so bili v mejah normalnega, prav tako ščitnični hormoni, vrednosti kateholaminov in njihovih presnovkov v urinu, ugodno je bilo razmerje aldosteron/renin.

Uvedli smo zdravljenje s kaptoprilom (ob porastih krvnega tlaka), nitroglicerinskim pršilom ((ob porastih krvnega tlaka ali stenokardijah) in statinom. Svetovali smo ustrezno dieto, opustitev kajenja, izogibanje telesnim naporom do zaključka diagnostične obravnave, izogibanje

nesteroidnim antirevmatikom. Gospo smo napotili na celodnevno spremljanje krvnega tlaka in srčnega ritma, na obremenitveno scintigrafijo srca in zaradi predhodnega paroksizma atrijske fibrilacije v antikoagulacijsko ambulanto.

Obremenitvena scintigrafija srca je pokazala znake reverzibilne ishemije v apikalnem segmentu spodnje stene ter v bazalnem inferolateralnem segmentu levega prekata. Miokard levega prekata je bil v celoti viabilen. Gospa je ambulantno opravila še 24-urni Holter EKG, v izvidu so opisovali ob osnovnem sinusnem ritmu tri epizode AF s tahikardno srčno frekvenco okoli 190 /min (v razponu od 34 do 190 /min), beležili so tudi nekaj epizod bradikardije s pavzami (dolgimi do 3,3 s) ter blago do zmerno povečano število prekatnih ekstrasistol.

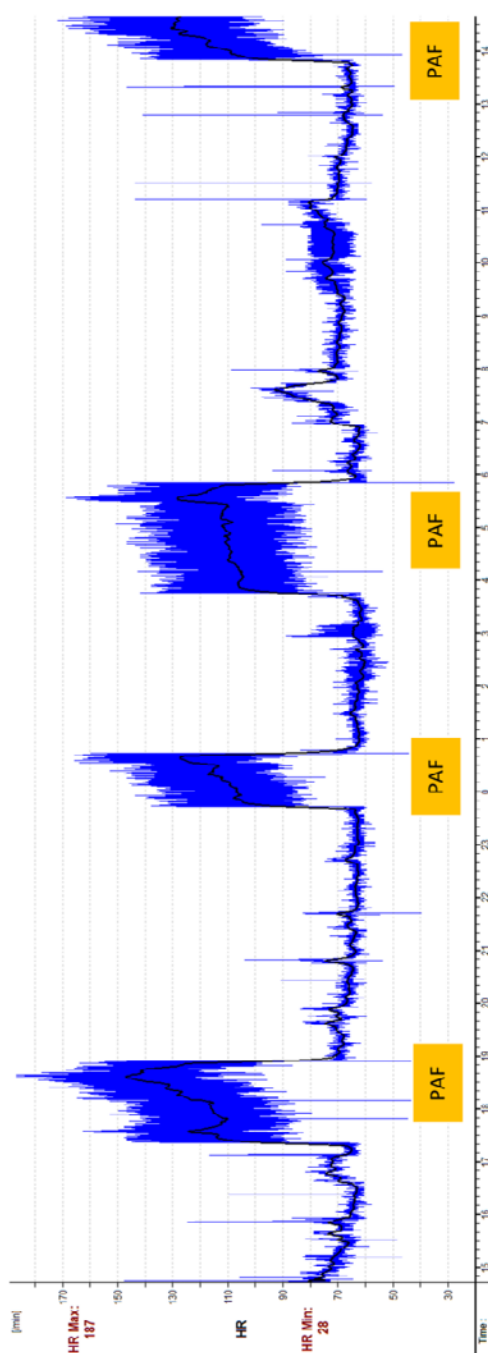
Gospo smo sprejeli na oddelek. V času od ambulantnega pregleda do sprejema se počutje ni bistveno spremenilo, pojavili so se blagi vtisljivi pretibialni edemi, vrednost NT-pro BNP je porasla na 1894,5 ng/L. Koronarografija je pokazala blago tortuozne koronarne arterij in proksimalno nepomembno zožitev desne koronarne arterije. Bolničine stenokardije smo pripisali mikrovaskularni angini pectoris. Zaradi preprečevanja kontrastne nefropatije smo gospo parenteralno hidrirali, ledvična funkcija je ostala stabilna. Uvedli smo antikoagulatno zdravljenje z rivaroksabanom.

Želeli smo natančneje opredeliti predhodno opisovane bradikardije, zato smo ponovili 24-urni Holter EKG. Potrdili smo sinusni ritem s paroksizmi AF. Skupna povprečna srčna frekvenca je bila 79 /min, minimalna 28 /min in maksimalna 187 /min.

Zabeležena so bile štiri dolge epizode AF (najdaljša 2 uri) ter nekaj kratkih epizod AF. V času AF je povprečna frekvenca nihala od 97 /min do 157 /min (slika 1).

V sinusnem ritmu je bila srčna frekvenca med 55 in 90 utripov/min. Neposredno po prekinitvi paroksizma AF smo zabeležili tri nekajsekundna obdobja bradikardije s frekvenco pod 40 /min s 4 pavzami, najdaljša je trajala 2,7 s (slika 2).

Konzultirali smo specialista aritmologa, ki je indiciral elektrofiziološko študijo z ablacijo. S transezofagealno ultrazvočno preiskavo srca v avrikuli in levem atriju niso našli krvnih strdkov, spontanega kontrasta ali



Slika 1. Celodnevno spremljanje frekvence srčnega utripa. PAF = paroksizem atrijske fibrilacije, HR = srčna frekvenca, Time = čas.



Slika 2. Pavza in prehodna bradikardija neposredno po prekinitvi paroksizma AF.

patoloških mas. Gospo smo premestili na KO za kardiologijo, kjer je bila opravljena uspešna elektrofiziološka preiskava in radiofrekvenčna ablacija. Poseg je potekal brez zapletov. Zaradi mejno bradikardne srčne frekvence so ukinili zdravljenje z bisoprololom. Gospa je bila naslednji dan odpuščena domov.

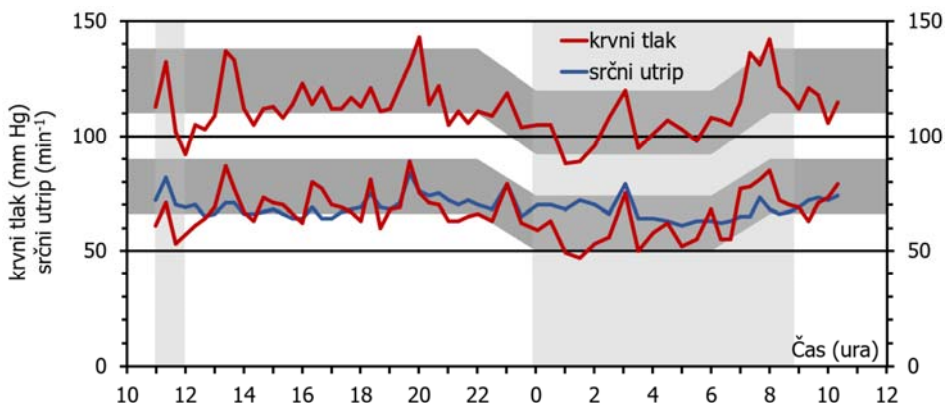
Pet tednov kasneje smo jo ponovno obravnavali v naši ambulanti. Povedala je, da je še vedno dispnoična zaradi česar je že naročena na pregled pri pulmologu. Opresij je imela manj kot predhodno. Nekajkrat je imela poudarjen občutek utripanja srca, predvsem ko se je ulegla, vendar ni šlo za take napade, kot jih je imela ob paroksizmičnih AF. V noge je minimalno otekala. Želela si je prekinitve zdravljenja s statinom zaradi bolečin v malih sklepih rok in nog. Prenehala je s kajenjem. S seboj je prinesla meritve krvnega tlaka (enkratne meritve): okoli 140–160/90 mm Hg, srčna frekvenca okoli 80 /min.

Redno je prejela telmisartan 40 mg (2-krat tedensko v kombinacijski tableti z hidroklortiazidom 12,5 mg), lerkandipin 10 mg, rivaroksaban 15 mg, pantoprazol 40 mg in rosuvastatin 20 mg.

V EKG smo beležili sinusni ritem s frekvenco 89 /min. Ob pregledu je bila klinično brez znakov srčnega popuščanja. Samodejno merjenje krvnega tlaka: sede na desni roki 128/79 mm Hg, na levi 102/70 mm Hg, leže na desni roki 100/67 mm Hg, stoje na desni roki 106/75 mm Hg. V laboratorijskih izvidih smo beležili bolj ugoden lipidni profil, stabilno ledvično funkcijo, normalizacijo vrednosti NT-proBNP (304,7 ng/L), normalen hepatogram in normalne encime mišičnega razkroja.

Za titracijo antihipertenzijske terapije se zgolj na podlagi dnevnika neustrezno opravljenih meritev krvnega tlaka doma nismo odločili. Zaradi srčne frekvence v visoko normalnem območju smo ponovno uvedli bisoprolol, tokrat v nižjem odmerku 1,25 mg. Rosuvastatin smo zaradi slabega prenašanja zamenjali za atorvastatin.

Gospo smo napotili na celodnevno spremljanje krvnega tlaka, ki je pokazalo optimalno urejen krvni tlak. Povprečje KT med preiskavo je bilo 112/66, med zbujenostjo 115/69 in med spanjem 108/62 mm Hg (slika 3). Pri bolnici se je z ureditvijo ritma normaliziral tudi krvni tlak.



Slika 3. Celodnevno spremljanje krvnega tlaka.

Literatura

1. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19(6):891-911.
2. Pernat A. Vloga katetske ablacije v obravnavi atrijske fibrilacije pri bolnikih z arterijsko AH. V: Dolenc, P (ur). XXIX. strokovni sestanek Združenja za arterijsko AH. Zbornik: Ljubljana, 17. december 2020. Ljubljana: Združenje za arterijsko AH, Slovensko zdravniško društvo, 2021: 45-52.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA PRI PARENHIMSKI LEDVIČNI BOLEZNI – PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Arterial hypertension in parenchymal kidney disease – a case report

Brigita Celar,¹ Andrej Erhartič²

¹Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

²Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Renoparenhimska hipertenzija je ena najpogostejših sekundarnih oblik arterijske hipertenzije (AH) in je vzrok visokega krvnega tlaka (KT) pri 2–6% bolnikov z AH. Lahko je posledica primarne ledvične bolezni (glomerulonefritisi, intersticijski nefritisi, avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, refluksna nefropatija) ali sekundarne parenhimske ledvične bolezni (ob sladkorni bolezni, vaskulitisih, sistemskih vezivno- tkivnih boleznih).¹

V nadaljevanju predstavljamo primer 31-letnega bolnika, ki je bil zaradi nekaj dni trajajočega glavobola in meglenega vida obravnavan v ambulantni družinske medicine. Simptomi so se mu pojavljali predvsem med delom za računalnikom. Ob tem ni občutil težkega dihanja ali bolečin v prsih, ni imel vrtočlavice ali dvojnega vida. V preteklosti podobnih težav ni opažal, je pa imel v času študija blago povišan KT, vendar antihipertenzivnih zdravil nikoli ni prejemal. Gospod je bil brez redne terapije, nekadilec, zmerno telesno aktiven, z indeksom telesne mase 23,6 kg/m². Ob pregledu je bil neprizadet, orientiran, evpnoiden. V statusu je izstopal KT 220/125 mm Hg, v nevrološkem statusu ni bilo posebnosti. Prejel je kaptopril 25 mg sublingvalno, vendar je bil KT pri ponovni meritvi čez 15 in 30 minut le minimalno nižji. Ponovno je prejel kaptopril, zaradi suma na maligno hipertenzijo pa je bil poslan na pregled v ambulanto internistične prve pomoči v področno bolnišnico.

Tam so mu izmerili KT 230/170 mm Hg. V laboratorijskih izvidih so izstopale povišana koncentracija serumskega kreatinina (153 µmol/L), znižana ocenjena glomerulna filtracija (oGF; 49 mL/min/1,73 m²) ter blaga hipokaliemija (3,5 mmol/L). S testnim lističem je bila ugotovljena

proteinurija (4+), s pregledom urinskega sedimenta pa eritrociturija (40). V elektrokardiogramu so bili vidni znaki za hipertrofijo levega prekata. Po dogovoru je bil sprejet na Klinični oddelek za hipertenzijo v Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Ob sprejemu na oddelek smo gospodu izmerili KT 226/126 mm Hg in uvedli nifedipin 20 mg /8 h in perindopril 5 mg /24 h. Opravljen je bil pregled očesnega ozadja, ob katerem je bilo videti hipertonično ozadje III.–IV. stopnje. Ultrazvok srca je pokazal hudo hipertrofijo levega prekata (debelina medprekatnega pretina 19 mm, inferolateralne stene 17 mm, indeksirana masa levega prekata 175 g/m²) z normalno diastolično funkcijo. Ultrazvok trebuha je pokazal normalni ledvici in nadledvični žlezi. Med hospitalizacijo smo ugotovili proteinurijo 1,5 g/dan, ob čemer je šlo je za selektivno glomerulno proteinurijo. Razmerje aldosterona in plazemske aktivnosti renina je bilo normalno (0,23), kar ni govorilo v prid primarnemu aldosteronizmu.

Ob uvedenem zdravljenju se je med hospitalizacijo KT postopno znižal do 150–155/90 mm Hg, proteinurija se je zmanjšala (1+), vztrajala pa je eritrociturija. Opravili smo ledvično biopsijo, s katero je bila ugotovljena IgA nefropatija. Končna diagnoza je bila torej renoparenhimska hipertenzija, ki se je izrazila kot maligna hipertenzija. Ob odpustu je bil KT primerno uravnan s kombinacijo perindopрила 4 mg in amlodipina 10 mg.

Ob zadnji kontroli v ambulantni za hipertenzijo je bil izmerjen KT sede 132/80 mm Hg in stoje 126/80 mm Hg. Poleg vrednosti KT se je pri gospodu izboljšala tudi ledvična funkcija. Koncentracija serumskega kreatinina je bila 116 µmol/L in oGF 68 mL/min/1,73 m². Bolnik se redno vodi v nefrološki ambulantni področne bolnišnice.

Predstavljeni klinični primer prikazuje bolnika s sekundarno renoparenhimsko hipertenzijo zaradi IgA nefropatije. IgA nefropatija ali Bergerjeva bolezen je najpogostejši glomerulonefritis, za bolezen pa so značilni IgA depoziti v mezangiju. Če bolezen dolgo časa ostane neprepoznana, ima kar 20% bolnikov ob odkritju AH. Pri 5% bolnikov lahko ugotovimo maligno hipertenzijo.¹

Literatura

1. Buturović Ponikvar J, Gubenšek J: Bolezni sečil. In: Štajer D, Košnik M, ur. Interna medicina. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotštvo Buča d.o.o; 2018. p. 981-1015.

VPLIV ZMANJŠANJA TELESNE MASE NA ZNIŽANJE VREDNOSTI KRVNEGA TLAKA

Impact of weight loss on blood pressure lowering

Maruša Kopač Šokić, Andrej Erhartič

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

Izhodišče

Povezava med arterijsko hipertenzijo in debelostjo je že dolgo znana. Pojavnost hipertenzije med posamezniki z debelostjo po nekaterih podatkih znaša 60–77%, kar je precej več kot med osebami s hipertenzijo in normalno telesno maso. V razvoj hipertenzije pri debelih so vpleteni številni patofiziološki mehanizmi, vključno z inzulinsko rezistenco, vnetjem, sistemskimi učinki adipokinov ter nenazadnje povečano aktivacijo simpatičnega živčevja in sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zmanjšanje visceralnega maščevja zavira aktivacijo teh mehanizmov in s tem sistemsko vazokonstrikcijo. Izgubo odvečne telesne teže zadnje smernice priporočajo kot prvi korak v zdravljenju z debelostjo povezane hipertenzije. Smernice priporočajo zmanjšanje indeksa telesne mase (ITM) na 20–25 kg/m² in obseg pasu pod 94 cm pri moških ter pod 80 cm pri ženskah. Že zmanjšanje telesne mase za 5 kg lahko zniža sistolični tlak za okoli 10 mm Hg.

Prikaz primera

38–letna gospa je bila leta 2020 prvič napotena v ambulantno za hipertenzijo zaradi neurejene arterijske hipertenzije. Navajala je nenadne poraste krvnega tlaka (preko 200/110 mm Hg) in srčne frekvence (do 125 /min) predvsem zvečer in ponoči, ob tem pa glavobol, bledico, prekomerno potenje in šumenje v ušesih. Posumili smo na feokromocitom. Odločili smo se za hospitalno obravnavo, med katero smo izključili sekundarne vzroke hipertenzije, vključno s feokromocitomom, primarnim aldosteronizmom in Cushingovim sindromom. Celodnevno spremljanje krvnega tlaka je pokazalo urejen krvni tlak. Ultrazvok trebuha ni pokazal sprememb v nadledvičnih žlezah, izvid ultrazvoka srca je bil normalen. Odpuščena je bila domov, vendar je bila zaradi težav ponovno sprejeta šest mesecev kasneje. Navajala je prebujanja iz spanja zaradi tiščanja v glavi. Ob tem si

je izmerila višje vrednosti krvnega tlaka (okrog 180/90 mmHg), ki so se po zaužitju perindopрила 4 mg ustrezno znižale, srčna frekvenca je bila ob tem 60–80 /min. Ob tem ni navajala bledice, tresenja ali palpitacij. Zanimala je bolečino v prsih, težko dihanje ali otekanje. V službi je bila prekomerno obremenjena in zato izčrpana. Nenehno ji je šumelo v ušesih, osebna zdravnica se po pregledu ušes za napotitev k otorinolaringologu ni odločila. Z izjemo obstruktivne spalne apneje pridruženih bolezni ni imela. Gospa je bila brez alergij in škodljivih razvad. Takrat je redno prejemale perindopril, lerkandipin in bisoprolol ter paracetamol in alprazolam po potrebi. Med telesnim pregledom smo ugotavljali debelost (ITM 40,8 kg/m²). Krvni tlak je znašal 104/79 mm Hg. Drugih posebnosti v statusu ni bilo. Laboratorijski izvidi so bili normalni. 24-urno merjenje krvnega tlaka je pokazalo zvišan predvsem diastolični tlak (povprečen krvni tlak 130/92 mm Hg, podnevi 123/85 mm Hg in ponoči 123/85 mm Hg), srčna frekvenca je bila 53–60 /min. Nevrološki pregled ter avdiološka preiskava sta bila brez posebnosti. Ob odpustu smo povečali odmerek zaviralca kalcijevih kanalčkov in poraste krvnega tlaka pripisali sindromu obstruktivne spalne apneje ter psihični preobremenjenosti. Leto dni kasneje nam je gospa v elektronskem sporočilu napisala, da je v šestih mesecih shujšala za 22 kg. To ji je uspelo z vsakodnevno vodenjo telovadbo in spremembo načina prehranjevanja. Tri mesece po spremembi življenjskega sloga so se vrednosti krvnega tlaka ob nespremenjenem zdravljenju z zdravili znižale na 115–120/46–67 mm Hg. Še vedno je bilo prisotno šumenje v ušesih.

Zaključki

Pri obravnavi bolnika s hipertenzijo je poleg urejanja krvnega tlaka z antihipertenzivnimi zdravili pomembno svetovanje o nefarmakoloških ukrepih. Pri debelih bolnikih s hipertenzijo je za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka poleg uvedbe antihipertenzivnih zdravil pomembna tudi izguba telesne mase.

Priporočena literatura

1. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33): 3021-104.
2. Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. Curr Cardiol Rep. 2017;19(10):98.
3. Mark AL. Weight reduction for treatment of obesity-associated hypertension: nuances and challenges. Curr Hypertens Rep. 2007;9(5):368-72.
4. Fantin F, Giani A, Zoico E, et al. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. Nutrients. 2019;11(7):1667.